

Analysis of the Role of Parameters in the Chaotic Behavior of a Cancerous System and its Biological Interpretation

S. H. Sabzpoushan^{1*}, T. Ghodsi Asnaashari², and F. Pourhasanzade³

¹ Assistant Professor, Biomedical Engineering Faculty, School of Electrical Engineering, Iran University of Sciences and Technology, Tehran, Iran

² MSc Student, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

³ PhD Candidate, Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

Receipt in the Online Submission System: 7 October 2017, Received in Revised Form: 23 October 2017, Accepted: 24 October 2017

Abstract

Cancer is one of the most important causes of mortality in human society; therefore, scientists are always looking for new ways to cope with the disease. Understanding more about the dynamics of cancerous tumors in body can help researches. Therefore, making simple models for tumor growth is important. Various models have been proposed for the dynamics of cancer cell growth in the body. In some models, the interaction of different types of cells in the cancerous system is mentioned. The cells in the cancerous system include tumor, healthy, and the immune system cells. Generally, the previous models based on these three cell populations couldn't simulate chaotic behaviors, while the biology of cancer has confirmed chaos in the system. In this paper, a model of three variables is presented and it's shown that for some values of parameters the system can simulate chaotic behaviors. Model parameters are defined based on biological relationships, each of which plays a particular role in the dynamics of the system. To analyze the role of the parameters, a specific interval is assigned to each parameter, and by plotting the bifurcation diagram, behavioral changes of the system is observed. The results show that some of the parameters have less role in the system's behavior, and by adjusting some of them, free tumor system can be provided. Also, by setting other parameters, the system can lead to a malignant tumor. The parameters of the immune system equation have the least effect on the system's dynamics. Regarding this finding, it can be said that applying a therapeutic approach that changes the parameters of the immune system will play a minor role in treatment. While applying therapies that change the parameters of healthy cells has the greatest effect on treatment.

Keywords: *Cancer, Chaos, Lotka-Volterra Model, Bifurcation*

***Corresponding author**

Address: Bioelectric 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: sabzposh@iust.ac.ir

تجزیه و تحلیل نقش پارامترها در رفتار آشوبگونه یک سیستم سرطانی و تفسیر بیولوژیکی آن

سید حجت سبزوپوشان^{۱*}، تینا قدسی اثناعشری^۲، فاطمه پورحسن‌زاده^۳

^۱ استادیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۳ دانشجوی دکترا، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۷/۱۵، بازنگری: ۱۳۹۶/۸/۱، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۸/۲

چکیده

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جامعه بشری است؛ از این‌رو، دانشمندان همواره به دنبال یافتن روش‌های نوین برای مقابله با این بیماری هستند. درک بیشتر از دینامیک تومورهای سرطانی در بدن، کمک قابل توجهی به این تحقیقات می‌کند؛ بنابراین ساخت مدل‌های دقیق و ساده برای رشد تومور، اهمیت زیادی دارد. مدل‌های گوناگونی برای دینامیک رشد سلول‌های سرطانی در بدن ارائه شده است. در برخی از مدل‌ها، به اندرکنش انواع سلول‌ها در سیستم سرطانی اشاره شده است. سلول‌های موجود در سیستم سرطانی، شامل سلول‌های تومور، سالم و سیستم ایمنی می‌هستند. مدل‌های ارائه‌شده قبلی که بر مبنای این سه جمعیت سلولی بنا شده‌اند، به‌طور معمول قادر به شبیه‌سازی رفتارهای آشوبگونه نیستند؛ درحالی‌که بیولوژی سرطان، وجود آشوب در این سیستم را تأیید کرده است. در این مقاله، مدلی سه متغیرحالت‌ه ارائه شده و نشان داده می‌شود که به‌ازای مقادیری از پارامترها، سیستم قادر به شبیه‌سازی رفتارهای آشوبگونه می‌است. پارامترهای مدل، بر اساس روابط بیولوژیکی تعریف شده‌اند و هر یک از آن‌ها، نقش خاصی در دینامیک سیستم ایفا می‌کنند. برای تجزیه و تحلیل نقش پارامترها، بازه مشخصی به هر پارامتر اختصاص داده و با رسم نمودار، دوشاخگی تغییر رفتار سیستم مشاهده شده است. نتایج نشان می‌دهد، برخی از پارامترها نقش کمتری در رفتار سیستم دارند و با تنظیم بعضی دیگر، می‌توان سیستم را به درمان کامل (یعنی تنها سلول‌های سالم) هدایت کرد. با تنظیم پارامترهای دیگر نیز می‌توان سیستم را به‌سوی تومور بدخیم سوق داد. پارامترهای مربوط به معادله سیستم ایمنی، کم‌ترین تأثیر را در دینامیک سیستم دارند. می‌توان با توجه به این یافته گفت، که اعمال روش درمانی، به‌طوری‌که پارامترهای سیستم ایمنی را تغییر دهد، نقش کمی در درمان خواهد داشت؛ درحالی‌که اعمال روش درمانی، به‌نحوی که پارامترهای مربوط به سلول‌های سالم را تغییر دهد، بیشترین تأثیر را دارد.

کلیدواژه‌ها: سرطان، آشوب، مدل لوتکا-ولترا، دوشاخگی

* 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-مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر در جوامع بشری است. ویژگی اصلی این بیماری، رشد غیرعادی سلول‌ها است و با توجه به نوع و محل رشد آن‌ها، انواع گوناگونی از سرطان تعریف می‌شود. این بیماری، هرساله باعث مرگ نزدیک به ۸ میلیون نفر می‌شود. متخصصان پیش‌بینی می‌کنند، این میزان در سال‌های آینده افزایش یافته و حدود ۱۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۰ و ۱۱/۴ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰، مبتلا به این بیماری شوند [۱]. آمار نشان می‌دهد، تلفات ناشی از سرطان در کشور ما نیز در حال افزایش است و در حال حاضر، سومین عامل مرگ در ایران است [۲]؛ بنابراین امروزه تحقیق در زمینه سرطان، یکی از مهم‌ترین موضوعات در علم پزشکی است. بررسی همه‌جانبه برای یافتن راه‌های مناسب برای درمان یا کاهش سرعت پیشرفت این بیماری، کمک بزرگی به نجات جان انسان‌ها خواهد کرد.

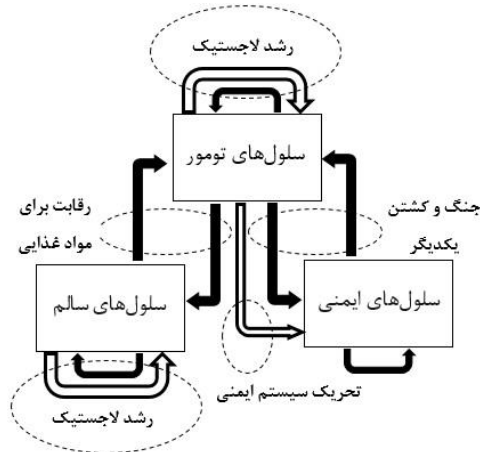
سلول‌های بدن در حالت طبیعی، رشد و تولید مثل عادی دارند و پس از مدتی می‌میرند. اگر سلولی دچار جهش یا تغییر ژنتیکی شود، ممکن است رشد طبیعی آن مختل شده و ندانند چه زمانی رشد خود را به پایان برساند. در نتیجه با رشد نامتعارف، یعنی تقسیم سلولی بی‌رویه، مجموعه‌ای از سلول‌ها با ویژگی‌های غیرمعمول، اما باز نظر ظاهری مشابه سلول اولیه، تشکیل می‌شود، که تومور نام دارد. تومورها می‌توانند بدخیم، یعنی سرطانی، باشند و در نهایت به بافت‌های دیگر بدن حمله کنند؛ همچنین برای فضا و منابع غذایی، با دیگر سلول‌ها رقابت کرده و منابع غذایی و اکسیژن سلول‌های دیگر را تصاحب کنند. نکته مهم آن‌که، سلول‌های سرطانی از شکار شدن توسط سیستم ایمنی فرار می‌کنند [۳]. پاسخ سیستم ایمنی به سلول‌های تغییر شکل یافته و سرطانی، دفاع طبیعی بدن بوده و ضد رشد تومور است. عملکرد سیستم‌های ایمنی و رشد تومور، هر یک در جای خود فرآیند پیچیده‌ای هستند. اندرکنش دو سیستم ایمنی و تومور، سیستم پیچیده‌تری را تشکیل می‌دهد، که عوامل گوناگونی در رقابت بین آن‌ها دخالت دارند. عوامل و اثرات آن‌ها در این رقابت، هنوز به‌طور کامل توسط محققان و دانشمندان شناسایی نشده است [۴].

رقابت و جنگ بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های ایمنی (اندرکنش^۱) در طول زمان، را می‌توان به‌عنوان سیستمی دینامیکی در نظر گرفت و نتایج ممکن حاصل از جنگ، نقاط تعادل آن را تعیین می‌کند؛ بنابراین با مدل‌سازی و تجزیه و تحلیل سیستم، ممکن است درک درست و قابل‌قبولی از اندرکنش سلول‌های ایمنی و تومور به‌دست آوریم [۵]. مدل‌های مبتنی بر رقابت‌های جمعیتی (به‌عنوان نمونه مدل رقابت سیستم ایمنی - تومور)، می‌تواند برای درک بهتر دینامیک تومور و پاسخ آن به درمان، استفاده شود. این مدل‌ها، در حالت کلی جمعیت‌های گوناگون سلولی دارند و به‌گونه‌ای طراحی شده‌اند که تا حد امکان، سازگار با بیولوژی باشند.

یکی از معروف‌ترین فرمالیسم‌های بر مبنای رقابت، مدل شکار-شکارچی^۲ است. معادلات رقابتی لوتکا-ولترا^۳ (LV)، یکی از نمونه‌های سیستم شکار-شکارچی است، که می‌تواند اندرکنش بین سه جمعیت سلولی را توصیف کند [۶]. می‌توان با استفاده از معادلات رقابتی LV، پارامترهای گوناگون مربوط به رشد و رقابت بین سلولی و تأثیر هر یک بر دینامیک رشد، را بررسی کرد. یکی از زمینه‌های محبوب محققان، ارائه مدل‌هایی است که توانایی شبیه‌سازی رفتارهای آشوب‌گونه در سیستم‌های سرطانی را داشته باشد. دی‌فیلیس^۴ و رادونسکایا^۵ اولین بار مدل رقابتی LV را برای مدل‌سازی سرطان ارائه کردند. آن‌ها توانستند روش درمانی مورد نظر خود را با این مدل، شبیه‌سازی کنند؛ اما مدل آن‌ها با پارامترهای ارائه‌شده، توانایی شبیه‌سازی رفتارهای آشوب‌گونه را نداشت [۷]. بعدها، ایتک^۶ و بانکس^۷ توانستند با یافتن مقادیر جدیدی برای پارامترهای مدل، استفاده از تئوری شیلینیکوف^۸ و محاسبه ضرایب و توان لیاپانوف، ایجاد آشوب در آن مدل را اثبات کنند [۳].

پس از آن، تحلیل‌های زیادی روی مدل ایتک و بانکس انجام شد. لتلیر^۹ و همکاران، با استفاده از تحلیل‌های غیرمتداول، مانند محاسبه مشاهده‌پذیری^{۱۰} ضرایب، روش‌های جدیدی را برای درک اندرکنش برخی از سلول‌های تومور و محیط پیرامونشان پیشنهاد کردند [۵]. گالیندو^{۱۱} و همکاران نیز نحوه شکل‌گیری ناحیه جذب آشوب‌گونه را بررسی کردند. آن‌ها ثابت کردند که با تغییر یکی از پارامترها، دوشاخگی هوف^{۱۲} اتفاق

^۷ Banks^۸ Shilnikov^۹ Letellier^{۱۰} Observability^{۱۱} Galindo^{۱۲} Hopf Bifurcation^۱ interaction^۲ Prey_Predator^۳ Competition Lotka_Volterra Model^۴ De Pillis^۵ Radunskaya^۶ Itik



شکل (۱) - طرحی از ساختار و اندرکنش سه گونه سلولی مدل TEN. فلش‌های توپر، اثر منفی و فلش‌های توخالی، اثر مثبت اندرکنش را نشان می‌دهند

تمام پارامترهای روابط بالا، مثبت هستند. معادله (۱)، نرخ تغییرات جمعیت سلول‌های تومور را در زمان t نشان می‌دهد. جمله اول در این معادله، بیانگر رشد لاجیستیک^۳ سلول‌های تومور در غیاب تأثیرات دیگر جمعیت‌های سلولی است. نرخ رشد آن \hat{a}_1 و ظرفیت نهایی آن \hat{k}_1 است. رقابت بین سلول‌های سالم بافت میزبان $\hat{N}(t)$ و سلول‌های تومور $\hat{T}(t)$ ، که نتیجه آن کاهش جمعیت سلول‌های تومور است، در جمله $\hat{a}_{12}\hat{N}\hat{T}$ نشان داده شده است. \hat{a}_{13} بیانگر نرخي است که در آن سلول‌های تومور توسط سلول‌های تأثیرگذار ایمنی $\hat{E}(t)$ کشته می‌شوند. در معادله (۲)، سلول‌های سالم بافت میزبان به صورت لاجیستکی، با نرخ \hat{a}_2 و تا ظرفیت نهایی \hat{k}_2 رشد می‌کنند. سرعت رشد سلول‌های تومور، به طور معمول بیش از سلول‌های سالم است؛ بنابراین $\hat{a}_1 > \hat{a}_2$ می‌باشد. همچنین سلول‌های تومور با نرخ \hat{a}_{21} ، در رقابت با سلول‌های سالم هستند. معادله آخر این مدل، تغییرات جمعیت سلول‌های ایمنی را در زمان t مدل می‌کند. جمله اول در معادله (۳)، نشان می‌دهد که سیستم ایمنی توسط سلول‌های تومور و با آنتی‌ژنی خاص، تحریک می‌شوند. نرخ تشخیص سلول‌های تومور توسط سیستم ایمنی، به آنتی‌ژنیسیته سلول‌های تومور وابسته است. روند شناسایی بسیار پیچیده است؛ از این رو برای ساده کردن مدل، فرض کردیم که تحریک سیستم ایمنی تنها به تعداد سلول‌های تومور و با ثابت‌های \hat{a}_3 و \hat{k}_3 وابسته است. سلول‌های فعال ایمنی با نرخ \hat{a}_{31} توسط سلول‌های تومور کشته (غیرفعال) می‌شوند و با نرخ \hat{d} ، به مرگ طبیعی از بین می‌روند [۳، ۷، ۱۰].

افتاده و باعث ایجاد سیکل حدی^۱ پایدار می‌شود. آنها تداوم این سیکل حدی را بررسی کرده و پدیدهٔ دوبرابر شدن دورهٔ تناوب^۲ را پیدا کردند و به این ترتیب، نحوهٔ شکل‌گیری ناحیهٔ جذب آشوب‌گونه را نشان دادند [۸].

مطالعات و تحلیل‌های دینامیکی روی مدل‌های سرطانی، می‌تواند دید روشن‌تری از رفتار کیفی دینامیک رشد سرطانی داده و شواهد آزمایشگاهی و بالینی را از دیدگاه تئوری سیستم‌های دینامیکی توضیح دهد [۹].

ساختار این مقاله به این صورت است که در بخش ۲، مدل پیشنهادی، که مدل TEN نامیده می‌شود، بر اساس معادلات LV ارائه می‌شود. در بخش ۳، تحلیل پارامترهای مدل TEN و بررسی اثر آنها بر دینامیک سیستم و تحلیل‌های مربوط به نمودار دوشاخگی مطرح می‌شود. نتایج به دست آمده و بحث روی آنها، در بخش ۴ بیان می‌شود.

۲- مواد و روش‌ها

ساختار مدل ارائه شده در این مقاله، بر مبنای مدل رقابتی LV است. این مدل، سه جمعیت سلولی $T(t)$ ، $N(t)$ و $E(t)$ دارد، که به ترتیب نشان‌دهندهٔ جمعیت سلول‌های تومور، سلول‌های سالم (بافت میزبان) و سلول‌های سیستم ایمنی (تأثیرگذار) در زمان t هستند. این مدل را از این پس به اختصار مدل TEN می‌نامیم. ساختارهایی کم‌وبیش مشابه مدل TEN، در بعضی از مطالعات دیگر استفاده شده است [۳، ۵، ۷-۹]. در مدل TEN، اندرکنش میان جمعیت‌های سلولی به صورتی است که سلول‌های تومور و سالم، برای رسیدن به مواد غذایی در رقابت هستند، سلول‌های سالم و ایمنی، اندرکنشی با یکدیگر نداشته و سلول‌های تومور و ایمنی به جنگ با یکدیگر می‌پردازند و می‌توانند باعث مرگ یکدیگر شوند. شکل (۱)، شماتیکی از ساختار و اندرکنش سه جمعیت سلولی مدل را نشان می‌دهد. در این طرح، اثرات منفی (کم‌کنندهٔ جمعیت) با فلش‌های توپر و اثرات مثبت (زیادکنندهٔ جمعیت) گونه‌ها با فلش‌های توخالی نشان داده شده است. معادلات سیستم به صورت زیر ارائه شد:

$$\frac{d\hat{T}}{dt} = \hat{a}_1\hat{T}\left(1 - \frac{\hat{T}}{\hat{k}_1}\right) - \hat{a}_{12}\hat{N}\hat{T} - \hat{a}_{13}\hat{E}\hat{T} \quad (1)$$

$$\frac{d\hat{N}}{dt} = \hat{a}_2\hat{N}\left(1 - \frac{\hat{N}}{\hat{k}_2}\right) - \hat{a}_{21}\hat{T}\hat{N} \quad (2)$$

$$\frac{d\hat{E}}{dt} = \frac{\hat{a}_3\hat{T}\hat{E}}{\hat{T} + \hat{k}_3} - \hat{a}_{31}\hat{T}\hat{E} - \hat{d}\hat{E} \quad (3)$$

^۳ Logistic

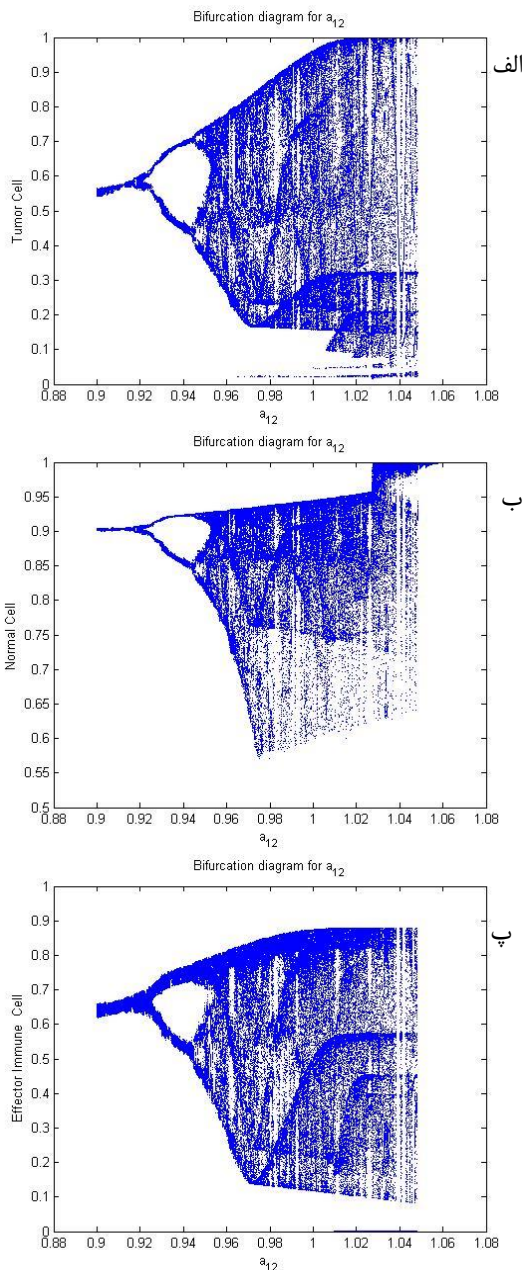
^۱ Limit Cycle

^۲ Period Doubling

۳- یافته‌ها و بحث

برای بررسی نقش هریک از پارامترها در رفتار سیستم معادلات (۴) و (۵) و (۶)، ابتدا تمام پارامترها را مانند جدول (۱) تنظیم می‌کنیم. سپس پارامتر موردنظر را تغییر می‌دهیم؛ درحالی‌که بقیه پارامترها ثابت هستند.

شکل (۳)، نمودار دوشاخگی برحسب پارامتر a_{12} را برای سلول‌های سالم و تومور و ایمنی نشان می‌دهد. در نزدیک $a_{12} = 0.98$ ، رفتار آشوب‌گونه سیستم آغاز می‌شود. برای $a_{12} < 0.98$ ، رفتار سیستم کانونی پایدار یا سیکل حدی را نشان می‌دهد.



شکل (۳) - نمودار دوشاخگی برحسب پارامتر a_{12} ، در نقاط تعادل جمعیت‌های سلولی. الف- سلول‌های تومور، ب- سلول‌های سالم و ج- سلول‌های ایمنی.

برای ساده کردن معادلات و بدون از دست دادن کلیت، معادلات سیستم TEN را بی‌بعد و نرمالیزه می‌کنیم و به صورت زیر می‌نویسیم [۳، ۵]:

$$\frac{dT}{dt} = T(1 - T) - a_{12}NT - a_{13}ET \quad (4)$$

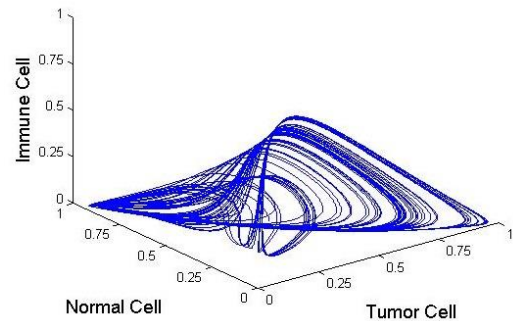
$$\frac{dN}{dt} = a_2N(1 - N) - a_{21}TN \quad (5)$$

$$\frac{dE}{dt} = \frac{a_3TE}{T + k_3} - a_{31}TE - dE \quad (6)$$

در شکل (۲)، یک شبیه‌سازی نمونه از سیستم TEN به‌زای مقادیر پارامترهای جدول (۱)، ارائه شده است. مشاهده می‌شود که تصویر فاز سیستم، ظاهری آشوب‌گونه دارد. در این حالت، ضریب لیاپانف μ_1 ، μ_2 و μ_3 به ترتیب برابر با 0.21468 ، -0.540526 و -0.05424 به دست می‌آید، که گواه بر آشوب در رفتار سیستم است [۳].

جدول (۱) - مقادیر پارامترهای معادلات سیستم نرمالیزه شده TEN [۳]

پارامتر	a_{12}	a_{13}	a_2	a_{21}	a_3	k_3	a_{31}	d
مقادیر	۱	۲/۵	۰/۶	۱/۵	۴	۱	۰/۲	۰
					/۵			/۵



شکل (۲) - یک شبیه‌سازی نمونه از سیستم TEN، به‌زای مقادیر پارامترهای جدول (۱)

برای بررسی نقش هریک از پارامترهای مدل TEN در دینامیک سیستم، تغییرات هر سه گونه جمعیت سلولی در طول زمان، به‌زای تغییر هر پارامتر، با رسم نمودار دوشاخگی بررسی می‌شود و حساسیت رفتار سیستم به هر پارامتر، به‌طور کیفی نتیجه‌گیری می‌شود. با توجه به این‌که هریک از پارامترهای مدل، معنی بیولوژیکی خاصی دارند، پس می‌توان انتظار داشت که تنظیم هر پارامتر، به‌گونه‌ای پیشنهاددهنده یک روش درمانی است؛ درواقع بتوان با تنظیم پارامترها، سیستم را به نقطه یا نواحی خاصی از فضای فاز هدایت کرد.

جدول (۲۲)، مقدار بیشینه جمعیت‌های سه گونه سلولی را برای مقادیر بررسی شده پارامتر a_{12} نشان می‌دهد. با افزایش مقدار پارامتر a_{12} از 0.9 تا 1.04 ، بیشینه جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی، به صورت محسوس افزایش می‌یابد؛ درحالی‌که جمعیت سلول‌های سالم با افزایش تدریجی از مقدار 0.9074 ، در نهایت به مقدار 1 می‌رسند. برای $a_{12} = 1.05$ ، بیشینه جمعیت سلول‌های تومور و ایمنی، کاهش ناگهانی دارند؛ اما مقدار بیشینه سلول‌های سالم، همان 1 خواهد بود. یعنی با افزایش این پارامتر، بعد از گذشتن از حالت آشوب‌گونه، سلول‌های توموری و ایمنی، بسیار کمتر از سلول‌های سالم می‌شوند؛ درحالی‌که جمعیت سلول‌های سالم، ثابت می‌ماند و این حالت، وضعیتی مطلوب است.

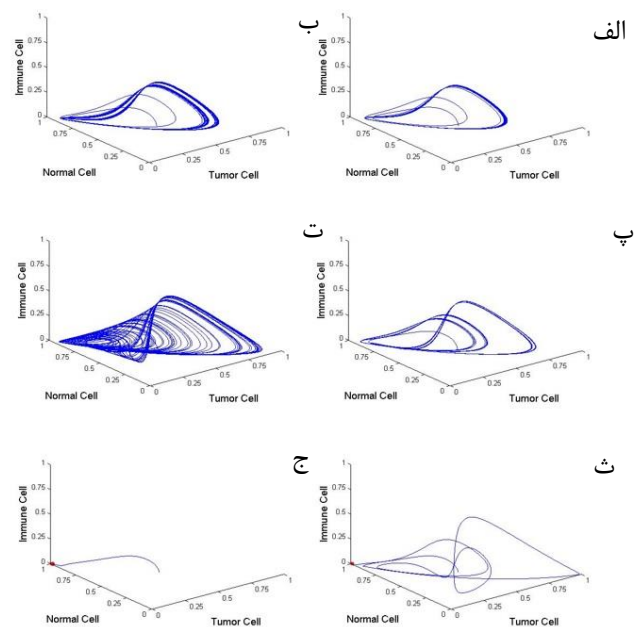
جدول (۲) - بیشینه جمعیت گونه‌های سلولی، به‌ازای مقادیر گوناگون پارامتر a_{12}

بیشینه سلول‌های ایمنی	بیشینه سلول‌های سالم	بیشینه سلول‌های تومور	جمعیت سلول‌ها مقدار پارامتر a_{12}
۰/۶۶۷۶	۰/۹۰۷۴	۰/۵۷۰۳	۰/۹
۰/۷۱۲۷	۰/۹۱۴۸	۰/۶۲۴۲	۰/۹۲۵
۰/۷۷۵۹	۰/۹۲۴۶	۰/۷۱۴۱	۰/۹۴۵
۰/۸۵۳۴	۰/۹۳۷	۰/۸۷۳۶	۰/۹۸
۰/۸۷	۱	۰/۹۷۵	۱/۰۴
۰/۳۲	۱	۰/۲	۱/۰۵

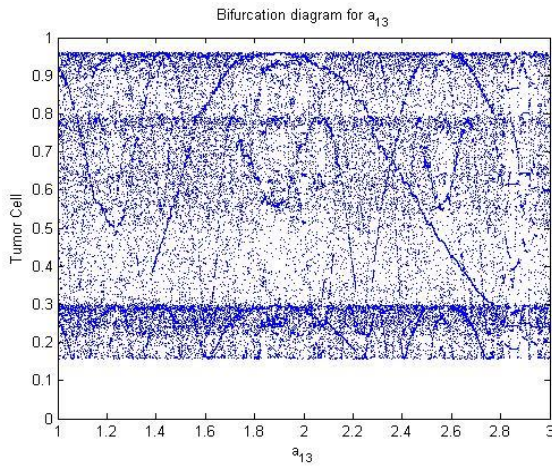
بررسی‌ها نشان داد که با افزایش مقدار a_{12} ، سیستم می‌تواند از حالت آشوب‌گونه خارج شده و به نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ برسد، که معادل با جمعیت بیشینه سلول‌های سالم و حضور نداشتن سلول‌های ایمنی و توموری است. در نهایت سیستم در این نقطه تعادل به پایداری می‌رسد، که نشان‌دهنده غالب شدن سلول‌های سالم و حضور نداشتن جمعیت‌های تومور و سلول‌های سالم است. پارامتر a_{12} ، تأثیر منفی سلول‌های سالم بر سلول‌های تومور را نشان می‌دهد؛ یعنی اگر بتوان تأثیر منفی سلول‌های سالم بر تومور را به نحوی زیاد کرد که سایر پارامترها ثابت بمانند، می‌توان سیستم را به نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ ، یعنی بهبودی کامل بیمار، سوق داد.

بررسی بالا، برای تمام پارامترهای مدل اجرا شد. برای پارامترهای a_{21} ، d و k_3 ، ابتدا وضعیتی پایدار مشاهده شد. در این وضعیت، جمعیت سلول‌های سالم، بیشینه و دو گونه دیگر سلولی، کمینه یا صفر بودند؛ سپس نوسانات سیستم، بیشتر شده و آشوب رخ می‌دهد. در ادامه، سیستم به صورت نوسانی

در شکل (۴)، صفحه فاز سیستم به‌ازای چندین مقدار a_{12} نشان داد شده است. برای مقادیر کمتر از 0.9 ، سیستم نوسانی است و یک سیکل حدی دارد. با افزایش پارامتر تا 0.925 ، دو سیکل حدی دیده می‌شود (شکل (۴) ب) در شکل (۳)، دوشاخه شدن نمودار دوشاخگی در این مقدار، برای هر سه جمعیت سلولی مشهود است. افزایش پارامتر و رسیدن به مقدار 0.945 ، چهار سیکل حدی را به وجود می‌آورد (شکل (۴) پ) در این حالت، تعداد شاخه‌های نمودار دوشاخگی برابر با 2^2 است. در نهایت با مقدار 0.98 ، سیستم آشوب‌گونه می‌شود (شکل (۴) ت) و در این حالت، تعداد دور حدی در نمودار دوشاخگی به 2^∞ می‌رسد، که این مورد در شکل (۳) نیز مشاهده شد. این حالت، معادل با پیدایش آشوب است. با افزایش بیشتر و رسیدن به مقدار 1.04 ، سیستم بعد از نوساناتی، به نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ می‌رسد و در آن، ثابت می‌ماند. در این نقطه، مقدار سلول‌های تومور و ایمنی، صفر بوده و سلول‌های سالم، بیش‌ترین مقدار خود را دارند. این نقطه در شکل (۴-ث) نشان داده شده است. در نهایت سیستم با مقدار 1.05 و بدون هیچ نوسانی، در نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ به حالت پایدار می‌رسد (شکل (۴-ج)). این مورد در شکل (۳-ب) نیز مشخص است که مقدار سلول‌های سالم، بیشینه خواهد بود.



شکل (۴) - شبیه‌سازی سیستم TEN به‌ازای پارامترهای جدول (۱) الف- $a_{12} = 9/0$ ، ب- $a_{12} = 925/0$ ، پ- $a_{12} = 945/0$ ، ت- $a_{12} = 98/0$ ، ث- $a_{12} = 04/1$ و ج- $a_{12} = 105/0$



شکل (۶) - نمودار دوشاخگی پارامتر a_{13} نسبت به سلول‌های تومور

جدول (۲) - نقاط تعادلی که سیستم TEN برای مقادیر مختلف پارامترها، در نهایت در آن به پایداری رسیده است.

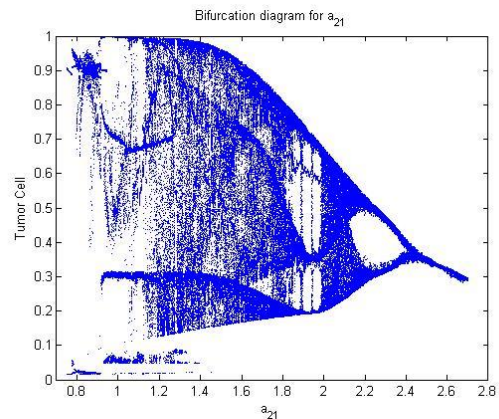
انواع همگرایی مشاهده شده	
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(0, 1, 0)$.	i.
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(1, 0, 0)$.	ii.
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(0.13, 0.33, 0.29)$.	iii.
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(0.13, 0.33, 0.21)$.	iv.
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(0.13, 0.11, 0.30)$.	v.
همگرایی سیستم به نقطه تعادل $(0.28, 0.29, 0.16)$.	vi.

جدول (۳) - تحلیل پارامترهای سیستم TEN.

پارامتر	کمتر از بازه آشوب‌گونه	بازه رفتاری آشوب‌گونه	بیشتر از بازه آشوب‌گونه
a_{12}	iii	۰/۹۸-۱/۰۲	i
a_{13}	به‌ازای تمام مقادیر، رفتاری آشوب‌گونه دارد.		
a_2	iv	۰/۵۳-۱/۲	i
a_{21}	I	۰/۸-۲/۱	V
a_3	Ii	سیستم از مقدار $3/6$ تا مقادیر حدود ۹، رفتاری آشوب‌گونه دارد.	
k_3	I	۰/۴-۱/۲	Vi
a_{31}		۰-۱/۲	Ii
d	I	۰/۴-۰/۵۲	Ii

در ادامه، نقش بیولوژیکی هریک از پارامترها تحلیل می‌شود. پارامتر a_{12} و a_{21} ، رفتاری عکس هم دارند. این دو پارامتر، نشان‌دهنده رقابت سلول‌های تومور و سالم هستند و به ترتیب، باعث کاهش سلول‌های تومور و کاهش سلول‌های سالم می‌شوند. پارامتر a_{12} در بازه کمتری، باعث بروز رفتار آشوب‌گونه سیستم می‌شود؛ در حالی که این محدوده برای a_{21}

کامل شد و در نهایت، به حالت پایدار رسید. برای پارامتر a_{31} نیز رفتاری به همین صورت دیده شد، با این تفاوت که برای مقادیر خیلی کوچک‌تر از مقدار پیش‌فرض جدول (۱)، حالتی که سیستم به‌طور کامل سالم باشد، مشاهده نشد؛ یعنی برای این پارامتر، تا نزدیک مقدار صفر، سیستم رفتاری آشوب‌گونه داشت. شکل (۵)، یک نمونه از این نوع رفتار، که مربوط به پارامتر a_{21} است، را نشان می‌دهد. در این شکل، نمودار دوشاخگی برحسب پارامتر a_{21} برای نقاط تعادل مربوط به سلول‌های تومور، رسم شده است.



شکل (۵) - نمودار دوشاخگی برحسب پارامتر a_{21} نسبت به سلول‌های تومور

دسته دیگر پارامترها، رفتاری به‌دقت عکس داشتند؛ یعنی تغییرات کم به زیاد آن‌ها با یک کانونی پایدار، که هم‌زیستی سلول‌ها را نشان می‌داد، آغاز شد. در ادامه، سیستم نوسانی شد و رفتار آشوب را نشان داد و با افزایش بیشتر پارامتر سیستم، در نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ به پایداری رسید. پارامترهای a_{12} (شکل (۳)) و a_2 ، چنین رفتاری داشتند. در پارامتر a_3 نیز رفتاری مشابه مشاهده شد، با این تفاوت که برای مقادیر بسیار بالای این پارامتر، رفتار آشوب‌گونه همچنان ادامه داشت. تغییرات پارامتر a_{13} ، تأثیری بر رفتار سیستم ندارد (شکل (۶))؛ در واقع با افزایش یا کاهش این پارامتر، سیستم همچنان رفتاری آشوب‌گونه خواهد داشت.

برای صرفه‌جویی در فضا، نتایج مربوط به بررسی نقش سایر پارامترهای مدل در رفتار آن، در جدول‌های (۳) و (۴) خلاصه شده است. برای مقادیر مختلفی که به پارامترها اختصاص داده شد، سیستم به نقاط تعادلی همگرا شد و این نقاط، در جدول (۲) مشخص شده است. همچنین تحلیل کوتاهی از مشاهدات و رفتار سیستم TEN با تغییر هر پارامتر، به‌طور خلاصه در جدول (۳) ارائه شده است، که در ادامه به تفصیل در مورد آن بحث می‌شود.

پارامتر d ، نرخ مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی را نشان می‌دهد. کاهش پارامتر، افزایش جمعیت سلول‌های ایمنی را نتیجه می‌دهد، که سلول‌های سالم به مقدار بیشینه می‌رسند. افزایش پارامتر، به معنی کاهش جمعیت سلول‌های ایمنی است و سرطانی شدن سیستم را نتیجه می‌دهد. اگر بتوانیم سیستم ایمنی را به قدری قوی کنیم که سلول‌های ایمنی با نرخ کمتری از بین روند، می‌توانیم به درمان سرطان امیدوار باشیم.

۴- نتیجه‌گیری

در این تحقیق، تأثیر هریک از پارامترهای سیستم TEN بر دینامیک رشد تومور، بررسی شده و تفسیر بیولوژیکی هریک از آن‌ها ارائه شد. نتایج، نشان‌دهنده سازگاری مدل با بیولوژی سرطان هستند. این یافته‌ها، پیشنهادهایی برای کنترل رشد تومور ارائه می‌دهند. با توجه به بررسی‌های انجام شده و اطمینان از درستی پارامترها و شباهت مدل به واقعیت، می‌توان روش درمانی را به نحوی اعمال کرد که بر پارامتر دلخواه تأثیر بگذارد. این تأثیر می‌تواند به صورتی باشد که سیستم، فاقد سلول‌های تومور باشد یا این که سلول‌های تومور، کم‌ترین مقدار ممکن را داشته باشند و در نهایت سیستم در نقطه تعادل $(0, 1, 0)$ به پایداری برسد، که مطلوب است.

در این مقاله نشان دادیم که انجام درمان، به طوری که پارامترهای مربوط به سیستم ایمنی را تغییر دهد، کمک چندانی به درمان نمی‌کند. این مطلب در بررسی‌های قبلی [۵]، [۸] نیز تأیید شده بود.

به طور معمول امروزه، روش‌های درمانی به صورت ترکیبی اجرا می‌شود؛ یعنی چند نوع درمان به طور هم‌زمان بر بیمار اعمال می‌شود (مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی هم‌زمان)؛ به عبارت دیگر، ممکن است سیستم هم‌زمان تحت تأثیر تغییرات چندین پارامتر باشد. بنابراین بررسی تأثیر تغییر هم‌زمان دو یا چند پارامتر، از کارهای تحقیقاتی آتی نویسندگان است.

۶- مراجع

- [1] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2016," *CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 66, no. 1, pp. 7-30, 2016.
- [2] S. M. Mousavi, M. M. Gouya, R. Ramazani, M. Davanlou, N. Hajsadeghi, and Z. Seddighi, "Cancer incidence and mortality in Iran," *Annals of oncology*, vol. 20, no. 3, pp. 556-563, 2008.
- [3] M. Itik and S. P. Banks, "Chaos in a three-dimensional cancer model," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 20, no. 01, pp. 71-79, 2010.

بسیار بیشتر است. پارامتر a_{13} ، تأثیری بر دینامیک سیستم ندارد. همان‌طور که نتایج جدول (۳) نشان می‌دهند، به‌ازای تمام مقادیر این پارامتر، رفتار آشوب‌گونه مشاهده شد؛ بنابراین افزایش نرخ مرگ سلول‌های توموری توسط سلول‌های ایمنی، برای درمان مناسب نیست.

پارامتر a_2 ، نشان‌دهنده نرخ رشد سلول‌های سالم است. افزایش این پارامتر تا مقادیر بیشتر از $1/2$ ، سیستم را به نقطه تعادلی می‌برد که تنها سلول‌های سالم موجود هستند؛ یعنی اگر بتوانیم به طریقی نرخ رشد سلول‌های سالم را افزایش دهیم، می‌توانیم به درمان سرطان امیدوار باشیم. اما تاکنون روشی که بتواند نرخ رشد سلول‌های سالم را افزایش دهد و در عین حال، تأثیری بر رشد سلول‌های سرطانی نداشته باشد، پیدا نشده است [۵].

پارامتر a_3 ، نرخ فعال شدن سلول‌های ایمنی را نشان می‌دهد. سلول‌های ایمنی در حالت عادی، فعالیتی ندارند، اما با بروز بیماری و تغییرات ایجادشده متعاقب آن، این سیستم فعال خواهد شد. مقدار بالا برای این پارامتر، نشان‌دهنده فعالیت بیشتر بیماری است. همان‌طور که دیده می‌شود، با افزایش این پارامتر از مقدار $3/6$ تا 9 ، رفتار آشوب‌گونه مشاهده می‌شود. همچنین کاهش آن به سرطانی شدن سیستم منجر می‌شود؛ به عبارت دیگر وقتی سیستم ایمنی فعال نشود، سلول‌های سرطانی به مقدار بیشینه خود می‌رسند. می‌توان نتیجه گرفت که این پارامتر، تأثیری بر درمان ندارد؛ اما نبود آن، باعث گسترش سرطان می‌شود.

پارامتر k_3 ، ظرفیت حیاتی سلول‌های ایمنی را نشان می‌دهد. کاهش این پارامتر، باعث افزایش جمله اول معادله (۶) می‌شود، که به معنی افزایش جمعیت سلول‌های ایمنی است. کاهش این پارامتر، باعث می‌شود تا سلول‌های سالم به مقدار بیشینه خود برسند. افزایش پارامتر، سیستم را به سمت نقطه تعادلی می‌برد، که جمعیت سلول‌های سالم و سرطانی در آن به یک میزان است. این مورد از نظر بیولوژیکی نیز قابل قبول است؛ زیرا افزایش این پارامتر نشان می‌دهد که در فضای محدود موجود، ظرفیت نهایی سلول‌های ایمنی افزایش یافته است. بنابراین می‌توان گفت که درصد وجود جمعیت سلول‌های ایمنی در آن فضا نسبت به حالت قبل، کمتر شده است.

پارامتر a_{31} برای مقادیر کمتر از $1/2$ و بیشتر از 0 ، رفتار آشوب‌گونه را نشان می‌دهد و مقادیر بالاتر از $1/2 = a_{31}$ ، باعث سرطانی شدن سیستم می‌شود؛ در واقع ایجاد تغییر در این پارامتر، کمکی به کنترل رشد تومور و حذف آن نمی‌کند.

- [8] M. C. Galindo, C. Nespoli, and M. Messias, "Hopf bifurcation, cascade of period-doubling, chaos, and the possibility of cure in a 3D cancer model," in *Abstract and Applied Analysis*, 2015, vol. 2015: Hindawi Publishing Corporation.
- [9] L. Viger, F. Denis, C. Draghi, T. Ménard, and C. Letellier, "Spatial avascular growth of tumor in a homogeneous environment," *Journal of theoretical biology*, vol. 416, pp. 99-112, 2017.
- [10] Á. G. López, J. Sabuco, J. M. Seoane, J. Duarte, C. Januário, and M. A. Sanjuán, "Avoiding healthy cells extinction in a cancer model," *Journal of theoretical biology*, vol. 349, pp. 74-81, 2014.
- [4] D. G. Mallet and L. G. De Pillis, "A cellular automata model of tumor-immune system interactions," *Journal of theoretical biology*, vol. 239, no. 3, pp. 334-350, 2006.
- [5] C. Letellier, F. Denis, and L. A. Aguirre, "What can be learned from a chaotic cancer model?," *Journal of theoretical biology*, vol. 322, pp. 7-16, 2013.
- [6] M. R. Gallas, M. R. Gallas, and J. A. Gallas, "Distribution of chaos and periodic spikes in a three-cell population model of cancer," *Eur. Phys. J. Special Topics*, vol. 223, pp. 2131-2144, 2014.
- [7] L. G. De Pillis and A. Radunskaya, "The dynamics of an optimally controlled tumor model: A case study," *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 37, no. 11, pp. 1221-1244, 2003.