

A Mathematical Model of Tumor-Immune System with Fuzzy Parameters

Shafiekhani, Sajad¹ / Mashayekhi Shams, Amin² / Banihashem, S. Yashar³ / Gheibi, Nematollah⁴ / Jafari, Amir Homayoun^{5*}

¹ - M.Sc., Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran / Research Center for Biomedical Technologies and Robotics, Tehran, Iran

² - M.Sc., Electrical Department, Biomedical Engineering Faculty, University of Zanjan, Zanjan, Iran

³ - Assistant Professor, Department of Electrical and Computer Engineering, Buein Zahra Technical University, Buein Zahra, Iran

⁴ - Professor, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

⁵ - Associate Professor, Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran / Research Center for Biomedical Technologies and Robotics, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2020.117568.1540

Received: 26 November 2019

Revised: 8/3/2020-19/3/2020

Accepted: 30 March 2020

KEYWORDS

ODE
Tumor-Immune
Fuzzy Number
Dynamic
5-FU
Cancer

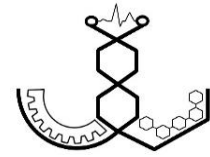
ABSTRACT

According to cancer's global statistics, there will be 27.5 million new cases of cancer each year by 2040, therefore, it is crucial to achieve a deeper understanding of the cancer progression mechanisms and immune system functions in response to it. Nowadays, computational models are widely used to capture dynamics of the tumor-immune system (TIS). The proposed model on this manuscript is on the basis of the ordinary differential equations which mechanistically models the interactions of tumor cells, CTLs, NKs and MDSCs. CTLs and NK cells are the most important cells of adaptive and innate immune system, respectively that encounter with tumor cells, while MDSCs as immature immune cells suppress the immune responses in the inflammatory environments. Due to the error of the in-vivo/in-vitro experiments, vagueness, imprecise information, incomplete data and natural variability of the tumor-immune system emerges between different individuals, the kinetic parameters of computational models are uncertain that this uncertainty can be captured by fuzzy sets. Hence, we assign fuzzy numbers with triangular membership functions instead of crisp numbers to some kinetic parameters of the tumor-immune system model. In fact, the uncertainty in the kinetic parameters of the ordinary differential equations affects the dynamic of the system species. In this essay, for the first time, a fuzzy number has been used to model the uncertainty of the parameters of the ODE model. Our data reveals that increasing/decreasing the uncertainty region of the model's fuzzy parameters increases/decreases the uncertainty region of dynamics of species. Furthermore, the simulations of the model in the crisp setting of parameters show that the repetition of 5-FU treatment for inhibition of MDSCs dramatically inhibits tumor cells and eradicate tumor.

***Corresponding Author**

Address	Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran		
Postal Code	1417743855	Tel	+98-21-88973653
E-Mail	<i>h_jafari@sina.tums.ac.ir</i>	Fax	+98-21-88973653





ارائه‌ی یک مدل ریاضی برای سیستم ایمنی-سرطان با استفاده از پارامترهای فازی

شفیع‌خانی، سجاد^۱ / مشایخی شمس، امین^۲ / بنی‌هاشم، سیدیاشار^۳ / غیبی، نعمت‌الله^۴ / جعفری، امیرهمايون^{۵*}

- ^۱ - کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران / مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیکال و رباتیک، تهران، ایران
- ^۲ - کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی برق، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران
- ^۳ - استادیار، دانشکده‌ی مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه فنی بوئین‌زهره، بوئین‌زهره، ایران
- ^۴ - استاد، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- ^۵ - دانشیار، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران / مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیکال و رباتیک، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2020.117568.1540

پذیرش: ۱۱ فروردین ۱۳۹۹

بازنگری: ۱۳۹۸/۱۲/۱۸ - ۱۳۹۸/۱۲/۲۹

ثبت در سامانه: ۵ آذر ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

ODE
ایمنی-سرطان
عدد فازی
دینامیک
5-FU
سرطان

طبق آمارهای جهانی، تا سال ۲۰۴۰ میلادی هر ساله ۲۷/۵ میلیون نفر به بیماری سرطان مبتلا خواهند شد، از این رو شناخت و درک عمیق‌تر مکانیسم عمل‌کرد سرطان و پاسخ سیستم ایمنی به آن بسیار ضروری می‌باشد. امروزه از مدل‌های محاسباتی به طور گسترده برای دستیابی به دینامیک‌های سیستم ایمنی-سرطان استفاده می‌شود. مدل مورد استفاده در این مطالعه بر مبنای معادلات دیفرانسیل معمولی بوده و به طور مکانیکی تعاملات بین سلول‌های تومور، CTL، NK و MDSC را مدل می‌کند. سلول‌های CTL و NK مهم‌ترین سلول‌های سیستم ایمنی تطبیقی و ذاتی در تقابل با سلول‌های تومور هستند در حالی که سلول‌های MDSC به عنوان سلول‌های نابالغ سیستم ایمنی در محیط التهابی به سرکوب پاسخ ایمنی می‌پردازند. در پارامترهای کینتیک مدل‌های محاسباتی، به دلیل خطا در اندازه‌گیری داده‌های آزمایشگاهی *in vivo* و *in vitro* ابهام، اطلاعات غیردقیق، داده‌های ناکامل و تغییرات سیستم ایمنی-سرطان افراد و ویژگی‌های دینامیک سیستم ایمنی-سرطان، عدم قطعیت وجود دارد که با استفاده از تئوری فازی می‌توان آن را مدل‌سازی کرد. از این رو در مدل سیستم ایمنی-سرطان مورد استفاده در این مطالعه، به برخی از پارامترهای کینتیک مدل، به جای اختصاص یک عدد قطعی، یک عدد فازی با تابع تعلق مثلثی اختصاص داده شده و اثر عدم قطعیت موجود در پارامترهای کینتیک مدل معادلات دیفرانسیل معمولی بر عدم قطعیت دینامیک اجزای سیستم مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه برای اولین بار از عدد فازی برای مدل‌سازی عدم قطعیت موجود در پارامترهای مدل ODE استفاده شده است. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد که افزایش/کاهش باند عدم قطعیت پارامترهای کینتیک مدل سبب افزایش/کاهش در باند عدم قطعیت دینامیک سلول‌ها می‌شود. هم‌چنین نتایج شبیه‌سازی با فرض پارامترهای قطعی و فازی برای مدل نشان می‌دهد که تکرار درمان 5-FU باعث می‌شود تا تومور به طور چشم‌گیری سرکوب و نابود شود.

*نویسنده‌ی مسئول

گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نشانی

تلفن ۹۸-۲۱-۸۸۹۷۳۶۵۳

۱۴۱۷۷۴۳۸۵۵

کد پستی

دورنگار ۹۸-۲۱-۸۸۹۷۳۶۵۳

h_jafari@sina.tums.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

سلول‌های MDSC، سلول‌های نابالغی هستند که قابلیت تمایز به سلول‌های بالغ گرانولوسیت^۶ را نداشته و نشان‌گر سطحی آن‌ها CD11b و Gr-1 است [۶]. مطالعات نشان داده است که درمان با رتوئیک اسید^۷ با القای تمایز سلول‌های MDSC به سلول‌های میلوئیدی دندریتیکی نقش موثری در بهبود پاسخ‌های ضد تومور سیستم ایمنی دارند. علاوه بر این، داروهای جمسیتابین^۸، 5-FU^۹ و پاکلیتاکسل^{۱۰} با سرکوب فعالیت و تولید سلول‌های MDSC اثر ایمنی دارند [۷-۹].

اگر چه مطالعات بسیاری به اثرات مثبت مهار سلول‌های MDSC جهت درمان سرطان اشاره می‌کنند اما هم‌چنان بازدهی روش درمانی 5-FU مورد سوال بوده و به بررسی و آنالیز بیش‌تری نیاز دارد [۱۰]. از طرف دیگر، سیستم ایمنی در تقابل با سلول‌های تومور، یک سیستم دینامیکی پیچیده‌ی غیرخطی تشکیل داده که با توجه به عدم قطعیت و نویز ذاتی در تعاملات اجزای این سیستم، لزوم استفاده از مدل‌های محاسباتی جهت شناسایی سیستم و رفتارهای متنوع آن احساس می‌شود. در این مطالعه، برای بررسی بازدهی درمان 5-FU جهت سرکوب سلول‌های MDSC در محیط التهابی و آنالیز دینامیکی سیستم ایمنی-سرطان، یک مدل ریاضی از تعاملات اجزای سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی با سلول‌های تومور، با/بدون در نظر گرفتن درمان 5-FU توسعه داده شده است.

با توجه به پیچیدگی سیستم ایمنی-سرطان، استفاده از مدل‌های محاسباتی [۱۱، ۱۲] و دانش هوش مصنوعی [۱۳، ۱۴] جهت کمک به شناخت بیش‌تر تعاملات اجزای این سیستم در سطوح میکروسکوپی و ماکروسکوپی امری ضروری است. مدل‌های ریاضی بسیاری جهت دستیابی به دینامیک سیستم ایمنی-سرطان، شناخت عمل‌کرد سیستم ایمنی-سرطان در شرایط مختلف فیزیولوژیک، بررسی و شبیه‌سازی درمان‌ها و اثرات ترکیبی آن‌ها توسعه داده شده است [۱۵، ۱۶]. در یک دسته‌بندی کلی می‌توان مدل‌های سیستم ایمنی-سرطان را به دو گروه قطعی [۱۷] و احتمالی [۱۸] دسته‌بندی کرد [۱۹]. مدل‌های قطعی با در نظر گرفتن کلیه‌ی تعاملات در قالب روابطی از پیش تعریف شده و مشخص با نرخ‌هایی ثابت به شبیه‌سازی تعاملات اجزای مدل پرداخته و دینامیک سیستم را به دست می‌آورند. از جمله‌ی مدل‌های قطعی می‌توان به مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی [۲۰]، معادلات مشتقات

امروزه سرطان به عنوان بزرگ‌ترین معضل سلامت و مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر در سراسر جهان شناخته می‌شود. طبق آمارهای جهانی تا سال ۲۰۴۰ میلادی هر ساله ۲۷/۵ میلیون نفر به بیماری سرطان مبتلا خواهند شد [۱]. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی، تعداد مبتلایان به سرطان در دو دهه‌ی آینده، به میزان ۷۰٪ افزایش خواهد یافت. با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در درمان انواع سرطان‌ها در سال‌های اخیر، هنوز درمان قطعی و مشخصی برای هیچ سرطانی ارائه نشده است. تئوری‌های نظارت ایمنی و ویرایش ایمنی به تحلیل رفتار سیستم ایمنی در تقابل با تومور می‌پردازند [۲]. مطالعات نشان می‌دهد که سیستم ایمنی میزبان از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری، قابلیت سازمان‌دهی پاسخ‌های ایمنی و حذف سلول‌های تومور را دارد. تحقیقات ایمنی‌شناسی نشان می‌دهد که با وجود نظارت سیستم ایمنی، سلول‌های سرطان با گریز از پاسخ‌های ایمنی از طریق مسیرهای مختلف، قابلیت توسعه، پیش‌رفت و متاستاز به سایر بافت‌ها را دارند تا جایی که مکانیسم‌های فرار تومور از پاسخ ایمنی به عنوان بزرگ‌ترین مانع بر سر راه ایمنی درمانی تلقی می‌شود [۳].

سلول‌های کشنده‌ی طبیعی^۱ از سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی هستند که به عنوان اولین سد دفاعی بدن در مقابل پاتوژن‌ها عمل می‌کنند. این سلول‌ها با ویژگی‌های سایتوتوکسیک^۲ مختلف و با ظرفیت تولید سایتوکاین‌های متنوع، قابلیت مقابله با تومور به صورت آنی را دارند. این سلول‌ها با اکسوسیتوزیس^۳ پرفورین^۴ از طریق غشای سلولی و تخلیه‌ی محتوای سلول باعث مرگ سلول‌های تومور می‌شوند [۴].

سلول‌های T سایتوتوکسیک (CTL)، موثرترین بخش سیستم ایمنی تطبیقی هستند که نقش مهمی در کنترل رشد تومور دارند. با عرضه‌ی آنتی‌ژن‌های توموری از طریق مولکول‌های MHC و اتصال گیرنده‌ی سلول‌های T به پپتید آنتی‌ژن، سلول‌های CTL به واسطه‌ی مسیرهای TRAIL یا پرفورین و گرانزیم^۵ باعث القای مرگ در تومور می‌شوند [۵].

برخی از سلول‌های سیستم ایمنی نظیر سلول T تنظیمی (Treg) و سلول‌های مشتق شده از رده‌ی میلوئید (MDSC)، جهت ایجاد تعادل در پاسخ‌های ایمنی ضد تومور و جلوگیری از محیط التهابی در ریزمحیط تومور فراخوانی می‌شوند.

^۶ Granulocyte^۷ Retinoic Acid^۸ Gemcitabine^۹ 5-Fluorouracil^{۱۰} Paclitaxel^۱ Natural Killer^۲ Cytotoxic^۳ Exocytosis^۴ Perforin^۵ Granzyme



این مکانیسم‌های گروهی می‌توانند منجر به مقاومت دارویی شوند. در این مطالعه به هوش و رفتارهای تکاملی سلول‌های سرطانی اشاره شده و با استفاده از معادلاتی بسیار ساده به تفسیر و مدل‌سازی این رفتارها پرداخته شده است. در نهایت برای دستیابی به دینامیک سلول‌های تومور با در نظر گرفتن رفتارهای تجمعی به شبیه‌سازی سیستم پرداخته، حالت‌های رفتاری مختلف تومور به دست آمده و محدوده‌ی وسیعی از تمام رفتارهایی که تومور می‌تواند داشته باشد به دست آمده است.

در مقاله‌ی [۳۶] تعاملات بین سلول‌های تومور و سیستم ایمنی با استفاده از مدل شکار-شکارچی مدل‌سازی شده و با آنالیزهای پایداری و بایفورکیشن، حالت تعادلی از سیستم که در آن مقدار تومور صفر باشد به دست آمده و نشان داده شده است که با تغییر مقدار یک پارامتر مرتبط با نرخ نفوذ داروی شیمی‌درمانی می‌توان از رفتار آشوب‌ناک سیستم ایمنی-سرطان به رفتار پریودیک، حالت تعادل و حذف کامل تومور رسید.

در مقاله‌ی [۳۷] مدلی توسعه داده شده است که به شبیه‌سازی رفتار سیستم ایمنی-سرطان با در نظر گرفتن ظرفیت حمل^۳ دینامیک برای سلول‌های تومور و مجموعه‌ی سلول‌های ایمنی می‌پردازد. تفاوت عمده‌ی این مدل با سایر مدل‌ها در این است که ظرفیت حمل یا ماکسیمم مقدار موجود برای سلول‌های تومور و ایمنی را به صورت دینامیک و متغیر با زمان در نظر گرفته، در حالی که سایر مدل‌ها این مقادیر را ثابت در نظر می‌گیرند. در این مدل، مجموعه‌ی پارامترهایی وجود داشته و به ازای هر مجموعه‌ی پارامتر، رفتارهایی مشخص از سیستم ایمنی-سرطان تولید می‌شود. مدل مقاله‌ی [۳۳] نیز به شبیه‌سازی رفتار سیستم ایمنی-سرطان با استفاده از معادلات ODE و مدل احتمالی مبتنی بر عامل (ABM) می‌پردازد. این مدل نشان می‌دهد که میانگین رفتار سیستم ایمنی-سرطان در هر دو مدل ODE و ABM مشابه هم می‌باشد. این در حالی است که این دو مدل قطعی و احتمالی با قوانین ایمونولوژیک یکسان اما روش مدل‌سازی کاملاً متفاوت به اجرای دینامیک تعاملات و رفتارهای اجزای سیستم می‌پردازند.

با پذیرفتن این که مدل ODE بر خلاف مدل‌های احتمالی، قادر به شبیه‌سازی تعاملات احتمالی سلول‌ها با یکدیگر نبوده و نویز ذاتی موجود در سیستم ایمنی-سرطان که متأثر از شبکه‌های تنظیم ژنی و مسیرهای ارسال پیام کنترل‌کننده‌ی رفتارهای مختلف سلول‌ها است را مدل‌سازی نمی‌کند، در مطالعه‌ی حاضر با ارائه‌ی روشی نوین و با در نظر گرفتن پارامترهای فازی برای

جزئی [۲۱]، شبکه‌ی بولین^۱ [۲۲]، انواع شبکه‌های پتری^۲ [۲۳] که از قواعد قطعی استفاده می‌کنند و بسیاری از مدل‌های دیگر که از توابع و نرخ‌های احتمالی برای سیستم مورد مطالعه استفاده نمی‌کنند، اشاره کرد. دسته‌ی دیگر، مدل‌های احتمالی هستند که با در نظر گرفتن عوامل تصادفی موجود در ماهیت سیستم مورد مطالعه، دینامیک اجزای آن را به دست می‌آورند [۲۴-۲۶]. در یک مدل احتمالی، کلیه‌ی تعاملات بر اساس احتمالات دینامیک به دست آمده بر مبنای ماهیت سیستم یا دانش موجود از سیستم محاسبه می‌شوند. از جمله‌ی مدل‌های احتمالی مورد استفاده در زمینه‌ی ایمنی-سرطان می‌توان به مدل مارکوف مخفی [۲۷]، مدل شبکه‌ی بولین احتمالی [۲۸]، مدل‌های مبتنی بر عامل با قواعد تصادفی [۲۹]، مدل اتوماتای سلولی با قواعد تصادفی [۳۰، ۳۱] و انواع مدل‌های پتری که از قواعد احتمالی تشکیل شده‌اند نظیر شبکه‌ی پتری تصادفی [۳۲] اشاره کرد. وجه اشتراک تمام این مدل‌ها این است که عوامل مدل بر اساس احتمالاتی ثابت یا دینامیک به تغییر وضعیت خود پرداخته و دینامیک سیستم بر این اساس حاصل می‌گردد. با توجه به دانش ناکافی در مورد فرایندها و شبکه‌های پیچیده‌ی بیولوژیکی به نظر می‌رسد که مدل‌های احتمالی قادر هستند عدم قطعیت رفتاری و نویز ذاتی موجود در شبکه‌های بیولوژیک و از جمله‌ی آن سیستم ایمنی-سرطان را شبیه‌سازی کنند. از طرفی مطالعات نشان داده است که متوسط رفتار مدل‌های احتمالی، مشابه مدل‌های قطعی است [۳۳].

در مقاله‌ی [۳۴] یک مدل ریاضی برای مدل‌سازی تعاملات TGF- β ، سلول‌های تومور، سلول‌های CTL و سلول‌های Treg توسعه داده شده است. در این مدل هر دو وجه موافق و ضد تومور سیستم ایمنی لحاظ گردیده و درمان‌های سرکوب‌گر TGF- β و تزریق CTL در نظر گرفته شده است. در این مطالعه از چهار معادله‌ی دیفرانسیل جهت دستیابی به دینامیک هر یک از فاکتورهای مذکور استفاده شده و اثر درمان‌های مذکور در محیط شبیه‌سازی (in silico) مورد بررسی قرار گرفته است. در یک مطالعه‌ی دیگر، با استفاده از یک معادله‌ی ODE، دینامیک سلول‌های تومور با در نظر گرفتن اثرات تجمعی سلول‌ها در کنار هم به دست آمده است [۳۵]. در این مطالعه طبق شواهد آزمایشگاهی، ایمونولوژی و بیوشیمیایی از مکانیسم‌های تعاملات گروهی سلول‌ها در مقابله با داروی شیمی‌درمانی، به ساخت مدلی پرداخته شده که دینامیک دقیق‌تری از سلول‌های تومور در تقابل با سرطان به دست آورد.

^۳ Carrying Capacity

^۱ Boolean Network

^۲ Petri Net

۲- مواد و روش‌ها

در این مقاله برای آنالیز دینامیکی سیستم ایمنی-سرطان از مدل معادلات دیفرانسیل معمولی استفاده شده است. مدل ODE این مطالعه از سلول‌های سرطانی، کشنده‌ی طبیعی، CTL و MDSC تشکیل شده و تمام تعاملات بین این عوامل در قالب معادلات دیفرانسیل و با استفاده از پارامترهای حاصل از داده‌های تجربی گزارش شده در سایر مطالعات، شبیه‌سازی شده است. همان‌طور که بیان شد کلیه‌ی مدل‌های قطعی نظیر مدل ODE قابلیت شبیه‌سازی تعاملات سلول‌ها و در مقیاس میکروسکوپی را ندارند اما به خوبی رفتار سلول‌ها را در مقیاس جمعیتی و ماکروسکوپی شبیه‌سازی کرده و می‌توانند میانگین رفتار حاصل از مدل‌های احتمالی (تعاملات تک‌تک سلول‌ها با در نظر گرفتن عدم قطعیت موجود در تعاملات) را به دست آورند. از مزایای مدل‌های قطعی می‌توان به زمان کوتاه برای اجرای شبیه‌سازی و پیچیدگی محاسباتی کم آن‌ها اشاره کرد. در این مطالعه درمان 5-FU که از آن برای سرکوب سلول‌های سرکوب‌گر مشتق شده‌ی میلوئیدی (MDSC) در محیط التهابی استفاده می‌شود مدل‌سازی شده است. با توجه به عدم قطعیتی که در مقدار پارامترهای کنترلی مدل وجود دارد می‌توان طبق نظریه‌ی فازی به جای اختصاص یک مقدار کریسپ^۱، یک عدد فازی به آن اختصاص داد. در واقع می‌توان با در نظر گرفتن پارامترهای فازی به عنوان ورودی و منشا عدم قطعیت، به بررسی میزان غیرقطعی شدن دینامیک سلول‌ها و عوامل مختلف مدل پرداخت. کلیه‌ی شبیه‌سازی‌ها و آنالیزهای مدل در نرم‌افزار MATLAB نسخه‌ی 2019a انجام شده است. روابط (۱)، (۲)، (۳) و (۵) به ترتیب به توصیف دینامیک سلول‌های تومور (C)، کشنده‌ی طبیعی (N)، سلول‌های CTL (T) و سلول‌های MDSC (M) و رابطه‌ی (۴) به توصیف نقش سرکوب‌گری سلول‌های MDSC برای مهار سلول‌های NK و جلوگیری از فعال‌سازی سلول‌های CTL می‌پردازد [۷].

$$\frac{dC}{dt} = aC \log\left(\frac{C_{max}}{C}\right) - bNC^* - \eta TC^* - dC, C^* = \frac{C}{(1 + \frac{C^{1/3}}{l})} \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + g \frac{NC^2}{h + C^2} - pNC^* \quad (2)$$

$$\frac{dT}{dt} = -mT + j \frac{TC^2}{k + C^2} + rNC^*S - uTC^* - vT \quad (3)$$

$$S = \frac{1 - S_{min}}{1 + \gamma(M - M_{min})^2} + S_{min} \quad (4)$$

$$\frac{dM}{dt} = \rho - \beta M + \alpha \frac{C}{q + C} \quad (5)$$

مدل ODE، عدم قطعیت موجود در دینامیک سلول‌ها به دست آمده است. دینامیک مدل‌های قطعی نظیر مدل ODE مشابه متوسط دینامیک مدل‌های احتمالی است، لذا در این مطالعه از پیچیدگی مدل احتمالی کاسته شده، از اطلاعات دینامیکی تکاملی و انفرادی سلول‌ها صرف نظر شده، با استفاده از مدل ODE دینامیک اجزای مدل به دست آمده و تنها با استفاده از پارامترهای کینتیک فازی، دینامیک سیستم با در نظر گرفتن عدم قطعیت به دست آمده است. مدل ODE در این مطالعه با الگوبرداری از مقاله‌ی [۳۸] سعی دارد به بررسی رفتار دینامیکی سلول‌های تومور، CTL، NK و MDSC بپردازد. این مدل با در نظر گرفتن اجزای سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی و بررسی نقش سلول‌های MDSC در مهار پاسخ‌های ایمنی، به طور جامع به مدل‌سازی رفتارهای متنوع سیستم ایمنی-سرطان می‌پردازد. هم‌چنین با فازی در نظر گرفتن برخی از پارامترهای کینتیک مدل، اثر این عدم قطعیت موجود در پارامترها بر دینامیک سلول‌های سیستم ایمنی-سرطان بررسی شده است.

تئوری فازی توسط پروفیسور لطفی‌زاده مطرح شده که به بررسی امکان^۱ پرداخته و متفاوت از تئوری احتمال است که فرایندهای تصادفی را مطالعه می‌کند [۳۹]. مجموعه‌های فازی به توصیف عدم قطعیت ناشی از ابهام، اطلاعات ناکامل، عدم دقت و خطای اندازه‌گیری می‌پردازند. عدم قطعیت فازی از ویژگی‌های ذاتی سیستم‌های بیولوژیک بوده و از این رو مدل‌های بسیاری در سیستم ایمنی-سرطان مبتنی بر دانش فازی وجود دارد. در این مطالعات به ترتیب از پارامترهای فازی برای مدل‌سازی عدم قطعیت پارامترهای کینتیک مدل‌های پتری احتمالی [۴۰] و پیوسته [۴۱] استفاده شده و دینامیک این سیستم‌ها به کمک قواعد و ساختار شبکه‌های پتری احتمالی و پیوسته به دست آمده، در حالی که در مدل حاضر از معادلات دیفرانسیل معمولی برای دست‌یابی به دینامیک سیستم بهره گرفته شده است. در مقاله‌ی [۴۲] از مدل فازی برای تعریف نرخ‌های مدل پتری پیوسته استفاده شده و نشان داده شده که این مدل بدون نیاز به پارامترهای کینتیکی که غالباً به دلیل کمبود داده‌های آزمایشگاهی در دسترس نیستند، تنها با استفاده از قواعد زبانی برگرفته از دانش تخصصی ایمونولوژی از روابط بین اجزای سیستم ایمنی-سرطان قادر است دینامیک اجزای سیستم را به دست آورد. در مقاله‌ی حاضر برای اولین بار یک مدل معادلات دیفرانسیل معمولی با پارامترهای کینتیک فازی از سیستم ایمنی-سرطان ارائه شده و با در نظر گرفتن عدم قطعیت پارامترهای مدل، دینامیک اجزای سیستم به دست آورده شود.

^۱ Crisp^۱ Possibility



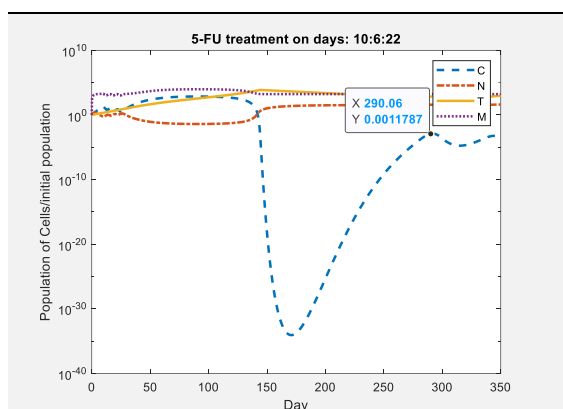
نرخ پنجم بیان گر نرخ مرگ سلول‌های CTL در ریزمحیط تومور است. در رابطه‌ی (۵)، نرخ اول بیان گر منبع ثابت تولید سلول‌های MDSC، نرخ دوم بیان گر مرگ این سلول‌ها بر اساس نیمه‌ی عمر آن‌ها و نرخ سوم بیان گر فراخوانی و تحریک این سلول‌ها توسط سلول‌های تومور در محیط التهابی است. سلول‌های NK و CTL به سرکوب سلول‌های تومور پرداخته و سلول‌های MDSC با این که از عوامل سیستم ایمنی هستند در زمان التهاب به نفع تومور عمل می‌کند. در واقع در این مدل، هر دو وجه موافق تومور و ضد تومور سیستم ایمنی لحاظ شده است. در ادامه برای سرکوب سلول‌های MDSC به عنوان عامل سیستم ایمنی با عمل کرد موافق تومور، تزریق داروی 5-FU شبیه‌سازی شده، اثربخشی این درمان در محیط شبیه‌سازی مورد بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که یافته‌های شبیه‌سازی با نتایج داده‌های آزمایشگاهی [۷] مطابقت دارد. کلیه‌ی پارامترهای غیرفازی مدل، مقدار، واحد، توصیف و مرجع هر یک از آن‌ها در جدول (۱) ارائه شده است.

نرخ اول رابطه‌ی (۱) $(aClog(C_{max}/C))$ بیان گر رشد تومور تا جمعیت C_{max} ، نرخ‌های دوم (bNC^*) و سوم (ηTC^*) به ترتیب بیان گر کشتار سلول‌های تومور در اثر تعامل با سیستم ایمنی ذاتی (NK) و تطبیقی (CTL) و نرخ آخر (dC) بیان گر کشتار سلول‌های تومور در اثر درمان 5-FU است. در رابطه‌ی (۲)، نرخ اول بیان گر منبع ثابت تولید این سلول‌ها، نرخ دوم بیان گر مرگ این سلول‌ها بر اثر نیمه‌ی عمر آن‌ها، نرخ سوم بیان گر فراخوانی سلول‌های NK برای مقابله با تومور و نرخ آخر بیان گر میزان کشتار/غیرفعال شدن آن‌ها پس از تعامل با سلول‌های تومور است. در رابطه‌ی (۳)، نرخ اول بیان گر مرگ نمایی این سلول‌ها بر اساس نیمه‌ی عمر آن‌ها، نرخ دوم بیان گر فراخوانی سلول‌های CTL برای کشتار سلول‌های تومور، نرخ سوم بیان گر اثر تحریکی سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی بر فراخوانی سلول‌های ایمنی تطبیقی (که توسط سلول‌های MDSC و طبق رابطه‌ی (۴) مهار می‌شود)، نرخ چهارم بیان گر مرگ/غیرفعال شدن یا القای خستگی در سلول‌های CTL پس از تعامل آن با تومور و

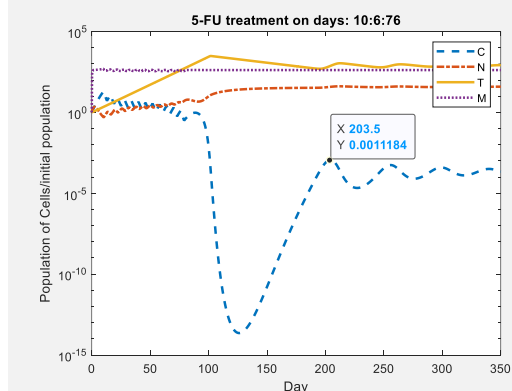
جدول (۱) - پارامترهای غیرفازی مدل

پارامتر	واحد	مقدار	توصیف	مرجع
a	1/day	$1/45 \times 10^{-1}$	نرخ رشد تومور در غیاب درمان	[۳۸]
C_{max}	cell	1×10^{10}	ماکسیمم جمعیت سلول‌های تومور در مدل	[۳۸]
b	1/(cell×day)	$3/23 \times 10^{-7}$	نرخ کشتار تومور توسط NK	[۳۸]
η	1/(cell×day)	$1/1 \times 10^{-7}$	نرخ کشتار تومور توسط CTL	[۳۸]
d	1/day	0/7	نرخ آپوپتوز تومور توسط داروی 5-FU	[۳۸]
l	cell ^{1/2}	100	عمق دست‌رسی سلول‌های ایمنی به سلول‌های تومور	[۳۸]
σ	cell/day	$1/4 \times 10^4$	نرخ ثابت تولید NK	[۳۸]
f	1/day	$4/12 \times 10^{-3}$	نرخ مرگ سلول‌های NK	[۳۸]
g	1/day	$2/5 \times 10^{-2}$	ماکسیمم نرخ فراخوانی سلول‌های NK در حضور تومور	[۳۸]
h	cell ²	$2/0.2 \times 10^7$	پارامتر مرتبط با فراخوانی NK	[۳۸]
p	1/(cell×day)	1×10^{-7}	نرخ غیرفعال شدن NK پس از تعامل با تومور	[۳۸]
m	1/day	2×10^{-3}	نرخ نمایی مرگ سلول‌های CTL	[۳۸]
j	1/day	1×10^{-1}	ماکسیمم نرخ فراخوانی CTL در حضور تومور	[۳۸]
k	cell ²	$2/0.2 \times 10^7$	پارامتر مرتبط با فراخوانی CTL	[۳۸]
r	1/(cell×day)	$1/1 \times 10^{-7}$	نرخ فعال‌سازی CTL توسط NK	[۳۸]
u	1/(cell×day)	1×10^{-10}	نرخ غیرفعال‌سازی CTL پس از تعامل با تومور	[۳۸]
v	1/day	1×10^{-2}	نرخ تمایز سلول‌های CTL به سلول Treg	[۳۴]
S_{min}	none	0/18	مینیمم نرخ تولید CTL ناشی از اثر مهار MDSC	[۳۸]
γ	cell ²	6×10^{-3}	پارامتر مهار تکثیر CTL توسط MDSC	[۳۸]
M_{min}	cell	5×10^6	تعداد سلول‌های MDSC در حالت عادی در موش C57/BL6	[۳۸]
ρ	cell/day	$M_{min} \times 0/25$	نرخ تولید MDSC	[۳۸]
β	1/day	0/25	نرخ مرگ MDSC	[۳۸]
α	cell/day	7×10^6	نرخ تکثیر MDSC	[۳۸]
q	cell	1×10^{10}	پارامتر مرتبط با تکثیر MDSC	[۳۸]

جمعیت سلول‌های تومور به شدت کاهش یافته و پس از آن مجدداً به رشد نمایی خود ادامه می‌دهند. چندین مرتبه تکرار این درمان می‌تواند فرصتی را برای سیستم ایمنی فراهم سازد تا قبل از زیاد شدن جمعیت سلول‌های تومور و متاستاز و تهاجم آن‌ها به سایر بافت‌ها، آن را نالود کند. نتایج شبیه‌سازی درمان 5-FU به ازای ۳ و ۱۲ مرتبه تکرار این درمان در شکل‌های (۱) و (۲) ارائه شده است. همان‌طور که در شکل (۲) مشاهده می‌شود، با افزایش تعداد دفعات درمان 5-FU از ۳ به ۱۲ مرتبه، مدت زمان کاهش مقدار تومور حدوداً به ۰/۰۰۱ مقدار اولیه در شبیه‌سازی از ۲۸۲ روز به ۲۰۲ روز کاهش یافته است.



شکل (۱) - دینامیک سلول‌های تومور (C)، NK (N)، CTL، (T) و MDSC (M) در طول زمان، با اعمال ۳ مرتبه شیمی‌درمانی در روزهای ۱۰، ۱۶ و ۲۲ نشان داده شده که در دراز مدت جمعیت نسبی سلول‌های تومور به ۰/۰۰۱ مقدار اولیه در شبیه‌سازی رسیده که بیان‌گر نابودی کامل سلول‌های تومور است



شکل (۲) - دینامیک سلول‌های تومور (C)، NK (N)، CTL، (T) و MDSC (M) در طول زمان، با اعمال ۱۲ مرتبه شیمی‌درمانی در روزهای ۱۰، ۱۶، ۲۲، ۲۸، ۳۴، ۴۰، ۴۶، ۵۲، ۵۸، ۶۴ و ۷۰ نشان داده شده که سیستم ایمنی غلبه کرده، سلول‌های تومور از بین رفته و در دراز مدت پس از آخرین شیمی‌درمانی، جمعیت نسبی سلول‌های تومور نسبت به مقدار اولیه در زمان شبیه‌سازی به میزان قابل توجهی کاهش یافته است (حدود ۰/۰۰۱)

۲-۱- فاز‌سازی پارامترهای مدل

ابتدا اعداد فاز θ پارامترهای کینتیک مدل به α -cuts های مختلف تقسیم‌بندی شده که به صورت یک مجموعه‌ی قطعی (غیرفازی) X است.

$$\theta_{\alpha} = \{x | \mu_{\theta}(x) \geq \alpha, x \in X, \alpha \in [0, 1]\} \quad (۶)$$

سپس مقادیر θ_{α} هر α -cuts به سطوح مشخصی تقسیم‌بندی شده (۱۱ سطح)، دینامیک سیستم با استفاده از پارامترهای استخراج شده از آن سطح به خصوص اجرا شده و کم‌ترین و بیش‌ترین مقدار در متوسط دینامیک اجزای مدل در حالت ماندگار به دست آورده شده است. با افزایش مقدار α میزان عدم قطعیت موجود در پارامترهای مدل کاهش یافته تا جایی که به ازای $\alpha=1$ هیچ عدم قطعیتی در پارامترهای مدل وجود نداشته و مدل معادلات دیفرانسیل معمولی با پارامترهای فاز θ به مدل معادلات دیفرانسیل معمولی با پارامترهای قطعی (غیرفازی) تبدیل شود. در واقع سعی بر آن است تا با اعمال عدم قطعیت در پارامترهای مدل به عنوان ورودی، میزان غیرقطعیت شدن و محدوده‌ی عدم قطعیت موجود در دینامیک اجزای مدل به دست آید. با این تکنیک چهار عدد از پارامترهای کینتیک مدل به صورت عدد فاز θ با تابع تعلق مثلثی مدل شده (جدول ۲) و سایر پارامترهای مدل از مقاله‌ی [۳۸] گرفته شده است.

جدول (۲) - پارامترهای فاز θ مدل ODE

پارامتر	مقدار
a	$(0/9, 1, 1/1) \times 1/45 \times 10^{-1}$
f	$(0/9, 1, 1/1) \times 4/12 \times 10^{-2}$
m	$(0/9, 1, 1/1) \times 2 \times 10^{-2}$
α	$(0/9, 1, 1/1) \times 7 \times 10^{-6}$

۳- یافته‌ها و بحث

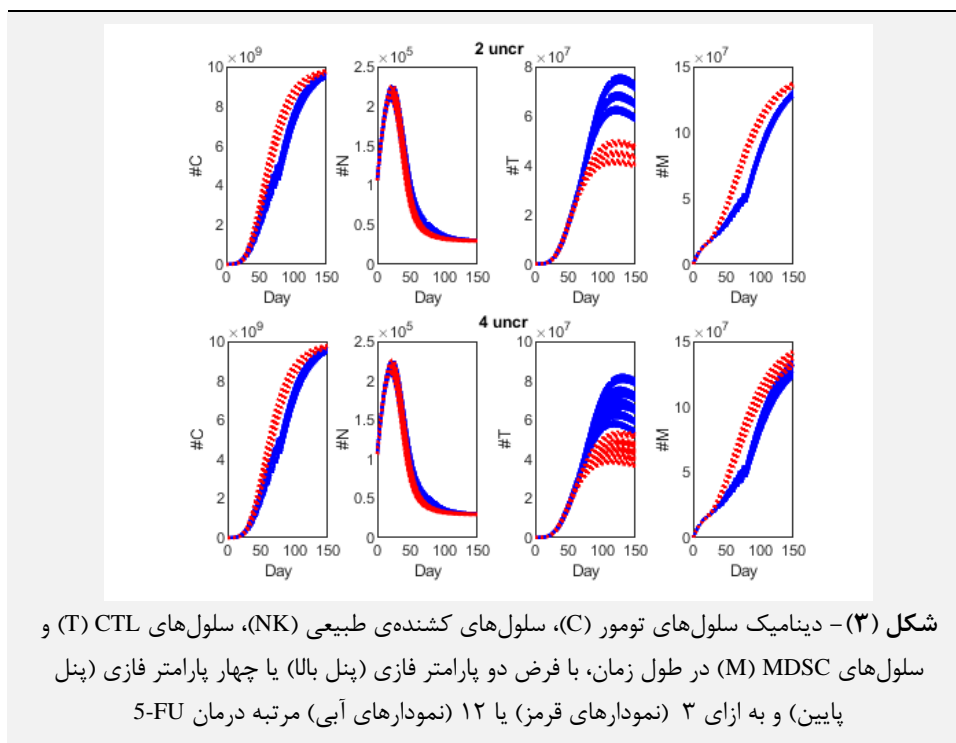
با پیاده‌سازی مدل در نرم‌افزار متلب و با فرض غیرفازی بودن تمام پارامترهای آن، دینامیک کلیه‌ی اجزای مدل به دست آمده و نشان داده شده است که با درمان 5-FU جهت سرکوب سلول‌های MDSC، دینامیک سلول‌های تومور تحت تاثیر قرار گرفته و جمعیت این سلول‌ها بسیار کاهش می‌یابد (۰/۰۰۱ مقدار اولیه). در واقع با تکرار این درمان و جلوگیری از رشد سلول‌های MDSC می‌توان فرصتی برای سیستم ایمنی فراهم کرد تا بتواند با تکثیر سلول‌های CTL، سلول‌های تومور را نابود کند. در شکل (۱) مشاهده می‌شود که با هر بار اعمال درمان 5-FU با دوز کم [۷]، تا سه روز (معادل نیمه‌ی عمر دارو)،



مورد بررسی قرار گرفته و در گام بعد، علاوه بر این دو پارامتر، پارامترهای m و α نیز با روشی مشابه به یک عدد فازی تبدیل شده است. در واقع پارامترهای مذکور به دلایلی مانند خطا در داده‌های تجربی گردآوری شده در آزمایشات *in-vivo*، تغییرپذیری سیستم دینامیکی ایمنی-سرطان در خلال زمان، نویز ذاتی در شبکه‌های تنظیم ژنی و مسیرهای ارسال پیام کنترل کننده‌ی فعالیت‌های مختلف سلول‌ها و بسیاری عوامل متغیر در سیستم طبیعی بدن موجود زنده دچار عدم قطعیت هستند که می‌توان با استفاده از پارامتر فازی با یک تابع تعلق (در این جا مثلثی)، آن‌ها را مدل سازی کرد. الگوریتم فازی سازی پارامترها و دست‌یابی به باند عدم قطعیت دینامیک اجزای مدل در قسمت‌های قبل توضیح داده شده است. باند عدم قطعیت اجزای سیستم ایمنی-سرطان در طول زمان با فرض در نظر گرفتن دو پارامتر فازی a و f و چهار پارامتر فازی a ، f ، m و α مطابق جدول (۲) و به ازای اعمال ۳ (نمودارهای قرمز) و ۱۲ (نمودارهای آبی) مرتبه درمان 5-FU در شکل (۳) نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که جمعیت سلول‌های تومور و MDSC با افزایش تکرار درمان از ۳ به ۱۲ مرتبه به شدت کاهش یافته است.

طبق نتایج حاصل از شبیه‌سازی، تکرار درمان 5-FU می‌تواند به سرکوب تومور پرداخته و حجم تومور را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی درمان 5-FU در توافق با یافته‌های سایر مدل‌های محاسباتی [۳۸] و نتایج حاصل از مطالعات تجربی در محیط *in-vivo* است [۷].

در ادامه با در نظر گرفتن عدم قطعیت موجود در برخی از پارامترهای کینتیک مدل، سعی بر آن است تا دینامیک سلول‌های سیستم به دست آورده شود. در این مطالعه، پارامترهای جدول (۲) فازی سازی شده اما محدودیتی وجود نداشته و هر پارامتر دیگری از مدل نیز می‌تواند فازی شود. اعداد فازی اختصاص داده شده به کلیه پارامترها، به فرم مثلثی است که راس مثلث معادل مقدار قطعی پارامتر و آن چه در مطالعه‌ی [۳۸] آمده می‌باشد. در صورتی که داده‌های تجربی از سلول‌ها در دسترس باشد، طول قاعده‌ی مثلث توصیف کننده‌ی عدد فازی باید به نحوی انتخاب شود که باند عدم قطعیت دینامیک سلول حاصل از شبیه‌سازی با باند عدم قطعیت جمعیت سلول حاصل از دیتاگیری تجربی یکسان باشند. ابتدا پارامترهای a و f مدل (جدول ۱) فازی شده، اثر عدم قطعیت موجود در این پارامترها بر دینامیک اجزای مدل



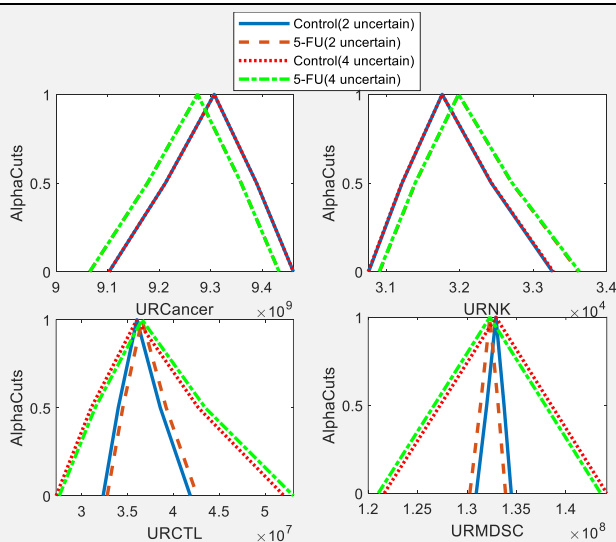
• تا ۱) و محور افقی بیان‌گر مقدار متوسط دینامیک سلول‌های مختلف است. شکل‌های (۴) و (۵) با متوسط‌گیری از دینامیک سیستم در حالت ماندگار و در گروه‌های کنترل (بدون درمان) و درمان 5-FU به دست آمده است. برای دست‌یابی به متوسط حالت ماندگار سلول‌ها، از روز ۱۰۰ تا روز ۴۰۰ شبیه‌سازی

همان‌طور که در شکل‌های (۴) و (۵) مشاهده می‌شود، با کاهش ناحیه‌ی عدم قطعیت پارامترهای مدل، باند عدم قطعیت میانگین دینامیک هر سلول کاهش یافته، به سمت مقدار قطعی سوق کرده و تابع تعلق به فرم تقریباً مثلثی پیدا کرده است. محور عمودی بیان‌گر میزان α -cut‌های مختلف (با مقداری بین

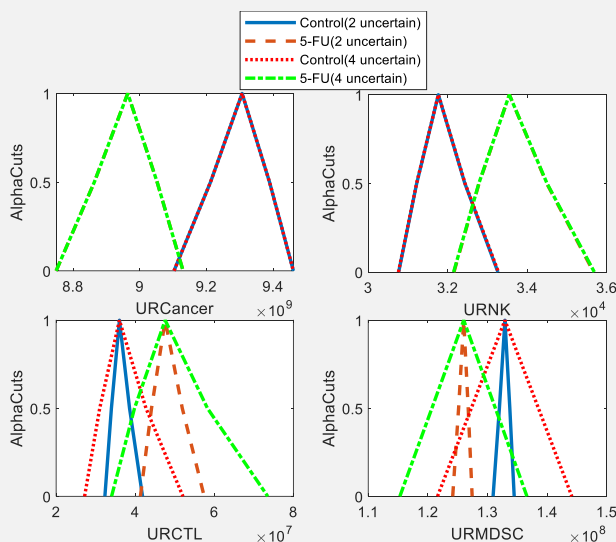
افزایش پارامترهای فازی از دو (f و a) به چهار (f, a, m و α) پارامتر، تغییر نمی‌کند در حالی که باند عدم قطعیت سلول‌های CTL و MDSC با افزایش پارامترهای فازی از دو به چهار پارامتر (افزایش عدم قطعیت ورودی به سیستم)، بسیار افزایش می‌یابد. هم‌چنین مشخص است که افزایش تعداد دفعات درمان از ۳ (شکل ۴) به ۱۲ (شکل ۵) مرتبه، باعث می‌شود تا باند عدم قطعیت کلیدی سلول‌ها در گروه‌های درمان و کنترل از یک‌دیگر فاصله گرفته و باند عدم قطعیت سلول‌های تومور و MDSC به سمت مقادیر کم این سلول‌ها و باند عدم قطعیت سلول‌های CTL و NK به سمت مقادیر بالای این سلول‌ها سوق پیدا کند.

متوسط‌گیری شده و از مقادیر حاصل برای دست‌یابی به باند بالا و پایین عدم قطعیت سلول‌ها استفاده شده است. دلیل انتخاب این بازه‌ی زمانی برای متوسط‌گیری این است که در این بازه دینامیک سلول‌ها به مقدار حالت ماندگار خود همگرا می‌شود. از آن‌جا که α -cuts‌های مربوط به اعداد فازی پارامترهای مدل به فرم مثلثی هستند، α -cuts‌های دینامیک سلول‌ها نیز به همین فرم مثلثی می‌باشند. بنابراین همان‌طور که در شکل‌های (۴) و (۵) نشان داده شده است، نمودار α -cuts‌های سلول‌های مختلف، همگی به فرم مثلثی هستند. در شکل‌های (۴) و (۵) مشاهده می‌شود که باند عدم قطعیت سلول‌های تومور و NK با

شکل (۴) - توابع تعلق مقدار متوسط دینامیک سلول‌های تومور، NK، MDSC و CTL در حالت ماندگار در گروه‌های کنترل و درمان 5-FU، پس از اعمال ۳ مرتبه شیمی‌درمانی در روزهای ۱۰، ۱۶ و ۲۲ و متوسط‌گیری از دینامیک سلول‌های تومور، NK، MDSC و CTL در بازه‌ی زمانی ۱۰۰ تا ۴۰۰، درمان 5-FU باعث انتقال باند عدم قطعیت سلول‌های تومور و MDSC به سمت مقادیر کم و انتقال باند عدم قطعیت سلول‌های NK و CTL به سمت مقادیر بالای این سلول‌ها شده است



شکل (۵) - توابع تعلق مقدار متوسط دینامیک سلول‌های تومور، NK، MDSC و CTL در حالت ماندگار در گروه‌های کنترل و درمان 5-FU، پس از اعمال ۱۲ مرتبه شیمی‌درمانی در روزهای ۱۰، ۱۶، ۲۲، ۲۸، ۳۴، ۴۰، ۴۶، ۵۲، ۵۸، ۶۴ و ۷۰ و متوسط‌گیری از دینامیک سلول‌های تومور، NK، MDSC و CTL در بازه‌ی زمانی ۱۰۰ تا ۴۰۰، درمان 5-FU باعث انتقال باند عدم قطعیت سلول‌های تومور و MDSC به سمت مقادیر کم و انتقال باند عدم قطعیت سلول‌های NK و CTL به سمت مقادیر بالای این سلول‌ها شده است



۳-۱- آنالیز حساسیت

برای بررسی پایداری مدل و ارتباط بین جمعیت سلول‌های تومور و پارامترهای کینتیک مدل از روش $PRCC^1$ استفاده شده است [۴۳]. در این روش، به تمام پارامترها در محدوده‌ی نصف تا دو برابر مقدار آن‌ها در جدول (۱)، مقادیری تصادفی با توزیع

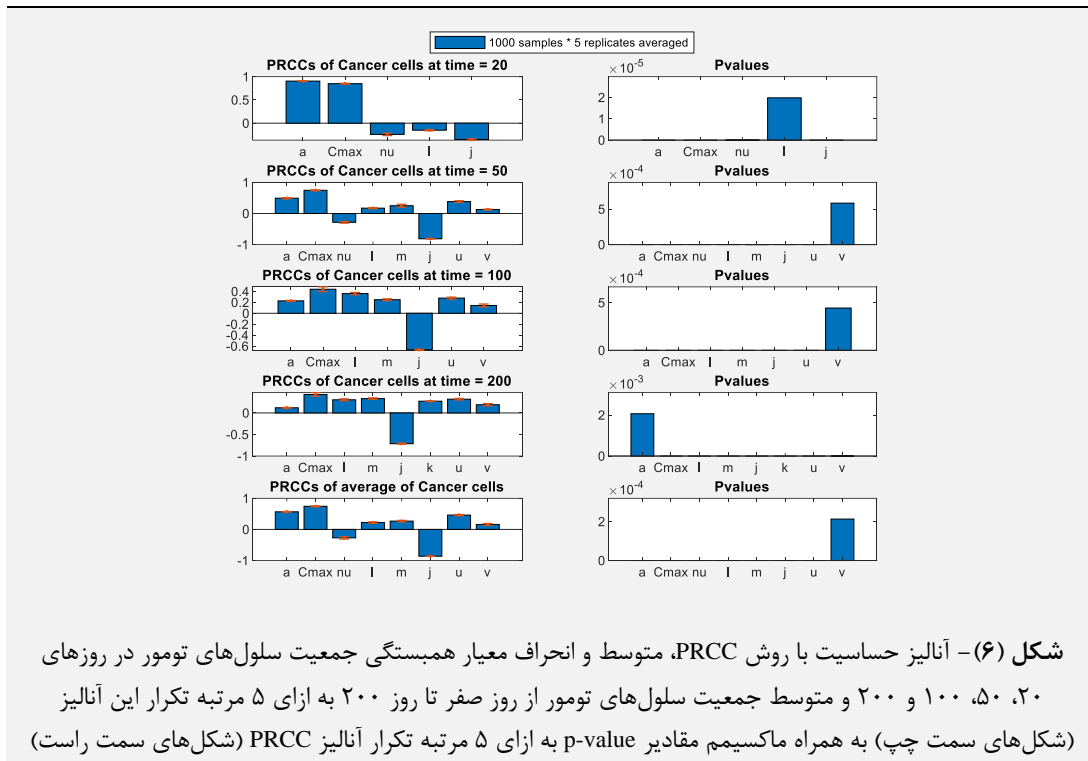
بررسی اثربخشی درمان‌های مختلف با در نظر گرفتن عدم قطعیت فازی، نسبت به آنالیزهایی که در محیط قطعی انجام می‌شوند بسیار کارآمدتر است چرا که با توجه به در نظر گرفتن نویز ذاتی و عدم قطعیت رفتاری اجزای سیستم، شرایطی مشابه شرایط واقعی بدن موجود زنده را فراهم می‌سازد.

¹ Partial Rank Correlation Coefficient



محاسبه شده است. سپس همبستگی بین جمعیت سلول‌های تومور در این روزها و متوسط جمعیت سلول‌های تومور نسبت به تمام پارامترهای مدل محاسبه شده و همبستگی‌های معنادار ($p\text{-value} < 0.05$) در شکل (۶) گزارش شده است.

یک‌نواخت اختصاص داده شده، نمونه‌برداری از پارامترها با روش LHS^1 و به تعداد ۱۰۰۰ مرتبه انجام شده، به ازای هر مرتبه، جمعیت سلول‌های تومور در روزهای ۲۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ بررسی شده و میانگین جمعیت سلول‌های تومور تا روز ۲۰۰



۴- نتیجه‌گیری

در این مطالعه به ارائه‌ی یک مدل معادلات دیفرانسیل معمولی با پارامترهای کینتیک فازی جهت آنالیز دینامیکی سیستم ایمنی-سرطان با در نظر گرفتن داروی شیمی‌درمانی 5-FU پرداخته شده است. با توجه به استفاده‌ی گسترده از مدل‌های ODE در مطالعه‌ی سیستم‌های بیولوژیکی و خصوصاً سیستم ایمنی-سرطان و هم‌چنین شواهد آزمایشگاهی متعدد، وجود عدم قطعیت رفتاری یا نویز ذاتی در شبکه‌های تنظیم ژنی، مسیرهای ارسال پیام و سیستم ایمنی-سرطان اثبات شده است، لذا مدل ODE با پارامترهای کینتیک فازی می‌تواند ابزار مناسبی جهت شبیه‌سازی رفتار سیستم ایمنی-سرطان با در نظر گرفتن عدم قطعیت باشد. مدل ODE در این مطالعه با شبیه‌سازی رفتارهای مختلف سلول‌ها و با مدل‌سازی مکانیکی تعاملات مختلف سلول‌های سیستم ایمنی و سلول‌های تومور، دینامیک اجزای مختلف سیستم را به دست آورده و به شبیه‌سازی اثر درمان 5-FU برای بهبود عمل‌کرد سیستم ایمنی در محیط التهابی پرداخته است. نتایج شبیه‌سازی‌های مدل با تزریق داروی 5-FU به طور کیفی با نتایج مطالعات in-vivo

همان‌طور که مشاهده می‌شود، جمعیت سلول‌های تومور در تمام روزهای ۲۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ و هم‌چنین متوسط جمعیت سلول‌های تومور از ابتدا تا روز ۲۰۰، با پارامترهای a و C_{max} همبستگی مثبت و با پارامترهای l و j همبستگی منفی دارد. طبق جدول (۱)، پارامترهای a و C_{max} به ترتیب بیان‌گر نرخ رشد تومور در غیاب درمان و ماکسیمم جمعیت سلول‌های تومور در این مدل بوده و از این رو با سلول‌های تومور همبستگی مثبت دارند، در حالی که پارامتر l بیان‌گر عمق دسترسی سلول‌های ایمنی به سلول‌های تومور بوده، با افزایش این پارامتر احتمال کشتار تومور توسط سلول‌های ایمنی افزایش یافته و از این رو این پارامتر با جمعیت سلول‌های تومور همبستگی منفی دارد. از طرفی پارامتر j نیز بیان‌گر نرخ فراخوانی سلول‌های CTL در ریزمحیط تومور است که اقدام به کشتار سلول‌های تومور می‌کنند، لذا با جمعیت سلول‌های تومور همبستگی منفی دارد. توصیف همبستگی سایر پارامترهای نمایش داده شده در محورهای افقی شکل (۶) نیز به همین صورت بوده و اطلاعات برگرفته از آنالیز PRCC توصیف دقیقی از ارتباطات اجزای سیستم ایمنی-سرطان را در اختیار محققان قرار می‌دهد.

¹ Latin Hypercube Sampling

۶- مراجع

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians 61 (2):69-90
- [2] Lopez-Soto A, Folgueras AR (2018) Cancer Immunosurveillance. Springer ,
- [3] Beatty GL, Gladney WL (2015) Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. Clinical cancer research 21 (4):687-692
- [4] Guillerey C, Huntington ND, Smyth MJ (2016) Targeting natural killer cells in cancer immunotherapy. Nature immunology 17 (9):1025
- [5] Gajewski TF, Schreiber H, Fu Y-X (2013) Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. Nature immunology 14 (10):1014
- [6] Liu C, Workman CJ, Vignali DA (2016) Targeting regulatory T cells in tumors. The FEBS journal 283 (14):2731-2748
- [7] Abedi-Valugerdi M, Wolfsberger J, Pillai PR, Zheng W, Sadeghi B, Zhao Y, Hassan M (2016) Suppressive effects of low-dose 5-fluorouracil, busulfan or treosulfan on the expansion of circulatory neutrophils and myeloid derived immunosuppressor cells in tumor-bearing mice. International immunopharmacology 40:41-49
- [8] Nowak AK, Robinson BW, Lake RA (2002) Gemcitabine exerts a selective effect on the humoral immune response: implications for combination chemo-immunotherapy. Cancer research 62 (8):2353-2358
- [9] Pretto F, Elia G, Castioni N, Neri D (2014) Preclinical evaluation of IL2-based immunocytokines supports their use in combination with dacarbazine, paclitaxel and TNF-based immunotherapy. Cancer Immunology, Immunotherapy 63 (9):901-910
- [10] Tobin RP, Davis D, Jordan KR, McCarter MD (2007) The clinical evidence for targeting human myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. Journal of leukocyte biology 102 (2):381-391
- [11] Haeno H, Gonen M, Davis MB, Herman JM, Jacobuzio-Donahue CA, Michor F (2012) Computational modeling of pancreatic cancer reveals kinetics of metastasis suggesting optimum treatment strategies. Cell 148 (1-2):362-375
- [12] Andasari V, Gerisch A, Lolas G, South AP, Chaplain MA (2011) Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation. Journal of mathematical biology 63 (1):141-171
- [13] Khan J, Wei JS, Ringner M, Saal LH, Ladanyi M, Westermann F, Berthold F, Schwab M, Antonescu CR, Peterson C (2001) Classification and diagnostic prediction of cancers using gene

توافق است. این مدل علاوه بر کمک به درک مکانیسم‌های تعاملات اجزای سیستم ایمنی-سرطان، می‌تواند فرضیه‌هایی قابل تست را در محیط in-vivo/in-vitro فراهم کند تا در یک فرایند تکراری in-vivo/in-silico به کمک اطلاعات in-vivo به تکمیل مدل و ارزیابی آن در محیط in-silico پرداخته و با توجه به اطلاعات دینامیکی حاصل از محیط in-silico به مطالعه‌ی موشکافانه‌تر سیستم در محیط in-vitro اقدام نماید.

در این مقاله برای اولین بار یک مدل ODE با پارامترهای فازی برای مطالعه‌ی سیستم ایمنی-سرطان ارائه شده است. یکی از مهم‌ترین چالش‌های مدل‌سازی سیستم ایمنی-سرطان، عدم دسترسی به داده‌های تجربی کافی برای تخمین پارامترهای مدل بوده که این محدودیت با استفاده از تکنیک فازی کردن پارامترها رفع شده است. حساسیت بالای مدل‌های مبتنی بر معادله‌ی دیفرانسیل به پارامترهای آن، تخمین پارامتر این مدل‌ها را دشوار می‌سازد. مزیت مدل‌هایی نظیر مدل‌های پتری، مدل مبتنی بر عامل، مدل بولین و مدل‌های اتوماتای سلولی نسبت به مدل‌های معادلات دیفرانسیل، استفاده از پارامترهای کینتیک کم‌تر است، در حالی که در مدل‌های معادلات دیفرانسیل، همواره به پارامترهای زیادی برای مدل‌سازی رفتارهای مختلف سیستم مورد مطالعه نیاز می‌باشد. این موضوع باعث می‌شود که مدل معادلات دیفرانسیل معمولی برای مدل‌سازی سیستم‌هایی که داده‌های تجربی کافی از آن در دسترس نیست، با محدودیت جدی روبه‌رو شود، در حالی که ایده‌ی فازی کردن پارامترهای کینتیک مدل معادلات دیفرانسیل معمولی، این محدودیت جدی را برطرف می‌کند.

به کمک مدل ارائه شده در این مقاله، پژوهش‌گران سیستم ایمنی-سرطان می‌توانند فرضیه‌های مختلف خود را در محیط شبیه‌سازی آزمایش کرده و با توجه به ارتباطات غیرخطی و پیچیده‌ی اجزای سیستم ایمنی و سلول‌های سرطان، رفتارهای مختلف این سیستم را پیش‌بینی کنند. نتایج ایمنی‌درمانی با استفاده از داروی 5-FU در این مطالعه می‌تواند پیشنهادهایی جهت آزمایش در محیط آزمایشگاهی برای جامعه‌ی پزشکی فراهم کند. لازم به ذکر است که اگر چه روش ارائه شده در این مطالعه برای مدل‌سازی سیستم ایمنی-سرطان به کار گرفته شده، اما محدود به این سیستم نبوده و برای مدل‌سازی هر سیستم دیگری نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

۵- سپاس‌گزاری

مقاله‌ی حاضر شامل گزارشی از نتایج طرح پژوهشی با کد ۳۸۶۱۰-۶۱-۰۳-۹۷ است که با حمایت مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

- [28] Trairatphisan P, Wiesinger M, Bahlawane C, Haan S, Sauter T (2016) A Probabilistic Boolean network approach for the analysis of cancer-specific signalling: a case study of deregulated pdgf signalling in GIST. *PloS one* 11 (5):e0156223
- [29] Gong C, Milberg O, Wang B, Vicini P, Narwal R, Roskos L, Popel AS (2017) A computational multiscale agent-based model for simulating spatio-temporal tumour immune response to PD1 and PDL1 inhibition. *Journal of The Royal Society Interface* 14 (134):20170320
- [30] Interian R, Rodríguez-Ramos R, Valdés-Ravelo F, Ramirez-Torres A, Ribeiro C, Conci A (2017) Tumor growth modelling by cellular automata. *Mathematics and Mechanics of Complex Systems* 5 (3):239-259
- [31] Zupanc GK, Zupanc FB, Sipahi R (2019) Stochastic cellular automata model of tumorous neurosphere growth: Roles of developmental maturity and cell death. *Journal of theoretical biology* 467:100-110
- [32] Shafiekhani S, Rahbar S, Akbarian F, Hadjati J, Allahverdy A, Jafari AH (2017) Providing a Stochastic Petri Net Model for Interactions of the Immune System and B16-F10 Tumor Cells in order to Investigate the Effect of Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC) on Behavioral States of Tumor. *Frontiers in Biomedical Technologies* 4 (1-2):31-37
- [33] Figueredo GP, Siebers P-O, Aickelin U Investigating mathematical models of immuno-interactions with early-stage cancer under an agent-based modelling perspective. In: *BMC bioinformatics*, 2013. vol 6. BioMed Central, p S6
- [34] Wilson S, Levy D (2012) A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy. *Bulletin of mathematical biology* 74 (7):1485-150
- [35] Brown JS, Cunningham JJ, Gatenby RA (2017) Aggregation effects and population-based dynamics as a source of therapy resistance in cancer. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 64 (3):512-518
- [36] Paul R, Das MA, Bhattacharya D, Sarmah HK (2019) A Policy to Eradicate Tumor in a Discrete-Continuous Immune Cell-Tumor Cell-Drug Administration Model with the Help of Stability Analysis and Bifurcation Analysis of the Model. *International Journal of Applied Engineering Research* 14 (9):2192-2197
- [37] Wilkie KP, Hahnfeldt P (2017) Modeling the Dichotomy of the Immune Response to Cancer: Cytotoxic Effects and Tumor-Promoting Inflammation. *Bulletin of mathematical biology* 79 (6):1426-1448
- [38] Shariatpanahi SP, Shariatpanahi SP, Madjidzadeh K, Hassan M, Abedi-Valugerdi M (2018) Mathematical modeling of tumor-induced immunosuppression by myeloid-derived suppressor cells: Implications for expression profiling and artificial neural networks. *Nature medicine* 7 (6):673
- [14] Wu Y, Giger ML, Doi K, Vyborny CJ, Schmidt RA, Metz CE (1993) Artificial neural networks in mammography: application to decision making in the diagnosis of breast cancer. *Radiology* 187 (1):81-87
- [15] Byrne H, Alarcon T, Owen M, Webb S, Maini P (2006) Modelling aspects of cancer dynamics: a review. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 364 (1843): 1563-1578
- [16] Friedman A (2004) A hierarchy of cancer models and their mathematical challenges. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B* 4 (1):147-160
- [17] Eftimie R, Bramson JL, Earn DJ (2011) Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bulletin of mathematical biology* 73 (1):2-32
- [18] Bose T, Trimper S (2009) Stochastic model for tumor growth with immunization. *Physical Review E* 79 (5):051903
- [19] Kim KS, Kim S, Jung IH (2016) Dynamics of tumor virotherapy: A deterministic and stochastic model approach. *Stochastic Analysis and Applications* 34 (3):483-495
- [20] Murphy H, Jaafari H, Dobrovolny HM (2016) Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example. *BMC cancer* 16 (1):163
- [21] Mallet DG, De Pillis LG (2006) A cellular automata model of tumor-immune system interactions. *Journal of theoretical biology* 239 (3):334-350
- [22] Fumia HF, Martins ML (2013) Boolean network model for cancer pathways: predicting carcinogenesis and targeted therapy outcomes. *PloS one* 8 (7):e69008
- [23] Minervini G, Panizzoni E, Giollo M, Masiero A, Ferrari C, Tosatto SC (2014) Design and analysis of a Petri net model of the Von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor interaction network. *PloS one* 9 (6):e96986
- [24] Albano G, Giorno V (2006) A stochastic model in tumor growth. *Journal of Theoretical Biology* 242 (2):329-336
- [25] Terragni F, Carretero M, Capasso V, Bonilla L (2016) Stochastic model of tumor-induced angiogenesis: ensemble averages and deterministic equations. *Physical Review E* 93 (2):022413
- [26] Baar M, Coquille L, Mayer H, Hölzel M, Rogava M, Tüting T, Bovier A (2016) A stochastic model for immunotherapy of cancer. *Scientific reports* 6:24169
- [27] Park SY, Sargent D Tumor propagation model using generalized hidden Markov model. In: *Medical Imaging 2017: Image Processing*, 2017. International Society for Optics and Photonics, p 101331G



- kinetic data using fuzzy continuous Petri nets. *BMC systems biology* 12 (4):42
- [42] Park I, Na D, Lee D, Lee KH (2005) Fuzzy continuous Petri Net-based approach for modeling immune systems. In: *Neural Nets*. Springer, pp 278-285
- [43] Marino S, Hogue IB, Ray CJ, Kirschner DE (2008) A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of theoretical biology* 254 (1):178-196
- therapeutic targeting strategies. *Journal of theoretical biology* 442:1-10
- [39] Zadeh LA (1965) Fuzzy sets. *Information and control* 8 (3):338-353
- [40] Liu F, Heiner M, Yang M (2016) Fuzzy stochastic petri nets for modeling biological systems with uncertain kinetic parameters. *PloS one* 11 (2):e0149674
- [41] Liu F, Chen S, Heiner M, Song H (2018) Modeling biological systems with uncertain