

Modeling and Simulation of Vascular Tumor Growth

M. Roghani Yazdi¹, N. Naghavi^{2*}, F. S. Hosseini¹

¹M.Sc. student, Electrical Engineering Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

²Assistant Professor, Electrical Engineering Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Receipt in the online submission system 7 August 2015, received in revised form 16 May 2016, accepted 15 June 2016

Abstract

A tumor cannot grow more than a few millimeters without a blood supply (avascular tumor), and for further growth it must initiate angiogenesis process. A vascularized tumor, which is permeated with blood vessels, rapidly increases in mass because of the new source of oxygen. In this study, a discrete mathematical model of angiogenesis process with considering the penetration of blood flow through the vessels in the two-dimensional network is presented. This structure is coupled with an adaptive model of sprouts spacing along the parent blood vessel at the beginning of the angiogenesis process. Then, progression of these sprouts in the extracellular matrix and their penetration into the tumor as well as penetration of blood flow through the capillary structure is presented. This model incorporates three steps of adaptive sprout spacing along the parent blood vessel, sprout progression, and blood flow and network remodeling. Then, based on the simulated vasculature network, oxygen transmission and other vital chemicals needed for continuous tumor growth are simulated. In this model we assumed that the growth of the tumor is driven by cell division. The tumor growth and angiogenesis are coupled by the changes of micro environment including oxygen, tumor growth factor, and the extracellular matrix concentration. Also, we have tried to create space and time adaptations in parameters of the model.

Key words: *Tumor angiogenesis, Adaptive sprouting, Blood flow, Vascular tumor growth, Finite difference method*

Corresponding author

Address: Electrical Engineering Department, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Postal Code: 9177948974, Mashhad, Iran
Tel: +98-51-38805080
Fax: +98-51-38763301
E-mail: n.naghavi@um.ac.ir

مدل‌سازی و شبیه‌سازی فرآیند رشد عروقی تومور

مهديه روغنی یزدی^۱، نادیا نقوی^{۲*}، فریده السادات حسینی^۱

^۱دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

^۲استادیار، گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۴/۵/۱۶، بازنگری: ۱۳۹۵/۲/۲۷، پذیرش قطعی: ۱۳۹۵/۳/۲۶

چکیده

تومور در مرحله رشد غیرعروقی نمی‌تواند بدون منبع خون‌رسانی بیش از چند میلی‌متر رشد کند و برای رشد بیشتر باید فرآیند رگ‌زایی را آغاز کند. از سوی دیگر، تومور عروقی که عروق خونی در آن نفوذ کرده است، با فراهم شدن اکسیژن به سرعت رشد می‌کند. در این مطالعه، مدل ریاضی گسسته‌ای از فرآیند رگ‌زایی تومور همراه با اثرات جریان خون در شکل‌گیری شبکه دو بعدی مورد نظر ارائه شده است. این ساختار با یک مدل وفقی مکان‌یابی جوانه‌های عروقی در طول رگ اصلی، در ابتدای فرآیند رگ‌زایی ترکیب شده است و سپس پیشروی جوانه‌های عروقی در ماتریس خارج سلولی و نفوذ آن‌ها به داخل تومور و همچنین نفوذ جریان خون از طریق ساختار مویرگی مدل شده است. در این مدل سه مرحله مکان‌یابی جوانه‌ها در طول رگ اصلی، پیشروی آن‌ها و جریان خون باهم ترکیب شده‌اند. سپس براساس شبکه عروقی به دست آمده، انتقال اکسیژن و بقیه مواد لازم برای رشد بیشتر تومور شبیه‌سازی شده است. همچنین فرض شده است رشد تومور در نتیجه تکثیر سلول‌های تومور اتفاق می‌افتد. مراحل رشد تومور و رگ‌زایی به وسیله تغییرات محیط میکرو شامل تراکم اکسیژن، فاکتور رگ‌زایی تومور و ماتریس خارج سلولی باهم ترکیب شده‌اند. همچنین سعی شده است تا تطبیق مکانی و زمانی مناسبی در پارامترهای مدل ایجاد شود.

کلیدواژه‌ها: رگ‌زایی تومور، جوانه‌زنی وفقی، جریان خون، رشد عروقی تومور، روش تفاضل محدود

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران، کد پستی: ۹۱۷۷۹۴۸۹۷۴

تلفن: +۹۸(۵۱)۳۸۸۰۵۰۸۰

دورنگار: +۹۸(۵۱) ۳۸۷۶۳۳۰۱

پست الکترونیکی: n.naghavi@um.ac.ir

۱- مقدمه

تومورهای جامد در مراحل ابتدایی رشد خود بدون عروق هستند؛ یعنی منبع خون‌رسانی مخصوص به خود را ندارند و برای دریافت اکسیژن و مواد مغذی و همچنین دفع مواد زاید، به دیفیوژن از رگ‌های اطراف وابسته هستند. با رشد تدریجی تومور، تقاضای مواد مغذی افزایش می‌یابد تا جایی که شار مواد مغذی از طریق سطح تومور برای کل سلول‌های ناحیه تومور کفایت نکند؛ بنابراین رشد تومور فقط در صورتی ادامه می‌یابد که تومور با شبکه‌ای از مویرگ‌ها نفوذپذیر شود [۱]. رشد تومورهای بدخیم با قطری بیشتر از ۱ تا ۲ میلی‌متر به عروق جدید بستگی دارد و تومور برای رشد هرچه بیشتر و رفتن به مرحله عروقی، باید فرآیند رگ‌زایی را آغاز کند [۲]. رگ‌زایی تومور فرآیندی است که در آن رگ‌های خونی جدید از عروق موجود شکل می‌گیرند و با انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های تومور، تکثیر می‌شوند [۳]. رگ‌زایی تومور به صورت دینامیک توسط چند مولکول موافق و مخالف رگ‌زایی تنظیم می‌شود. این مولکول‌ها به وسیله منابع مختلفی چون سلول‌های تومور، اندوتلیوم و ماتریس خارج سلولی تولید می‌شوند [۴ و ۵]. در میان انواع فاکتورهای موافق رگ‌زایی، تعدادی از مواد شیمیایی به عنوان فاکتورهای رگ‌زایی تومور^۱ شناخته می‌شوند. نشان داده شده است که برخی از عوامل ضد رگ‌زایی، مانند آنژیواستاتین و اندواستاتین^۲، در نزدیکی عروق ناشی از رگ‌زایی تولید می‌شوند [۶-۸].

پس از این که یک تومور سرطانی به بیشترین اندازه خود در حالت رشد غیرعروقی می‌رسد، فاکتور رگ‌زایی (TAF) را به بافت اطراف ترشح می‌کند و این فاکتورها با رسیدن به رگ‌های خونی همجوار، نفوذپذیری را در رگ‌های خونی اطراف افزایش می‌دهند [۶]. در نتیجه، قبل از شروع جوانه‌زنی از رگ‌های خونی همجوار تومور، پلاسمای خون به ماتریس خارج سلولی تراوش می‌شود. این پلاسمای شامل چندین مهارکننده درون‌زا است [۹۷]. اثر متقابل مولکول‌های موافق و مخالف رگ‌زایی منجر به تشکیل جوانه‌های جدید از رگ اصلی می‌شود. سپس این جوانه‌ها در پاسخ به فاکتورهای

رگ‌زایی شروع به مهاجرت به سمت تومور می‌کنند. پاسخ اولیه سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها به این فاکتورهای رگ‌زایی، کموتاکسیس^۳ نام دارد [۱۰ و ۱۱]. همچنین یک سری اندرکنش‌ها میان سلول‌های اندوتلیال^۴ و ماتریس خارج سلولی وجود دارد که به طور مستقیم بر مهاجرت سلول اثر می‌گذارد. فیبرونکتین^۵ به عنوان یک بخش اصلی از ماتریس خارج سلولی، چسبندگی سلول به ماتریس را افزایش داده و در نتیجه مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را گسترش می‌دهد. پاسخ سلول‌های اندوتلیال به گرادیان یا شیب چسبندگی فیبرونکتین، پاسخ هاپتوتاکسیس^۶ نامیده می‌شود [۱۲]. هر جوانه تولیدشده از رگ اصلی به سمت تومور مهاجرت کرده، با فاکتور رگ‌زایی و فیبرونکتین واکنش داده و بعد از سپری نمودن یک فاصله خاص ممکن است انشعاب و پیوند تشکیل دهد. همچنان که سلول‌های اندوتلیال ساختارهای لوله‌گون مویرگی را تشکیل می‌دهند، خون از طریق این ساختار جریان می‌یابد و تومور می‌تواند بیشتر رشد کند. از طرفی، خون سیالی غیرنیوتنی است که شایع‌ترین ویژگی آن لزجت وابسته به نرخ برشی است.

یک شبکه مویرگی جدید از رگ اصلی به سمت تومور گسترش می‌یابد، به تومور نفوذ کرده و آن را با مواد مغذی لازم برای رشدش تغذیه می‌کند؛ در نتیجه تومور را قادر می‌سازد به سرعت رشد کرده و به بافت اطرافش حمله کند. رشد سریع تومور به فروپاشی عروق در مرکز تومور منجر می‌شود و در نتیجه، هسته نکروتیک تومور بزرگ می‌شود. هسته نکروتیک تومور با ناحیه خارجی سلول‌های زنده تکثیری یا پوشش عروقی تومور احاطه می‌شود [۱۳]. در روند دینامیک رشد عروقی تومور، سه پدیده رشد میکرو عروق در تومور، رشد سلول‌های تومور و جریان خون با هم ترکیب می‌شوند و بر رشد عروقی تومور را نظارت می‌کنند. به دلیل وجود مشکلات فراوان در اندازه‌گیری رشد تومور و طبیعت پیچیده محیط اطراف تومور، درک ارتباط این سه پدیده هنوز دارای ابهام‌های زیادی است [۱۴].

^۳ Chemotaxis^۴ Endothelial^۵ Fibronectin^۶ Haptotaxis^۱Tumor Angiogenesis Factor (TAF)^۲ Angiostatin and Endostatin

مجزا نمی‌توانند ارتباط رگ‌زایی و رشد تومور را بررسی کنند. از این رو، در سال‌های اخیر مدل‌سازی‌های ترکیبی رشد تومور و رگ‌زایی در نظر گرفته شده‌اند [۱۸، ۲۴].

با توجه به مطالب مطرح‌شده، ارائه مدلی ترکیبی شامل تقسیم و مرگ سلول‌های تومور و رگ‌زایی با در نظر گرفتن جریان خون در داخل عروق می‌تواند در بهتر شدن درک ما از پاسخ دینامیک رشد تومور به تغییرات محلی محیط میکرو بسیار کمک‌کننده باشد. در این مطالعه، ابتدا مدل ریاضی فرآیند رگ‌زایی تومور شبیه‌سازی می‌شود و سپس با توجه به ویژگی‌های رئولوژیکی خون و در نظر گرفتن خون به‌عنوان یک سیال غیرنیوتنی، و عروق به‌عنوان مرزهای سخت جامد استوانه‌ای، جریان خون در شبکه دو بعدی مورد نظر اعمال می‌شود. این ساختار با یک مدل تطبیقی مکان‌یابی جوانه‌های عروقی در طول رگ اصلی و در ابتدای فرآیند رگ‌زایی ترکیب می‌شود و سپس پیشروی این جوانه‌ها در ماتریس خارج سلولی و نفوذ آن‌ها به داخل تومور و همچنین نفوذ جریان خون از طریق ساختار مویرگی شبیه‌سازی می‌شود. بنابراین در ابتدا سه مرحله فرآیند رگ‌زایی، شامل مکان‌یابی و فقهی جوانه‌های عروقی، پیشروی جوانه‌ها و جریان خون و بازسازی شبکه، با هم ترکیب می‌شوند. حال یک توده تومور غیرعروقی اولیه شامل سلول‌های تکثیری در نظر گرفته می‌شود. در این مرحله، برای فراهم نمودن اکسیژن و بقیه مواد شیمیایی لازم برای رشد بیشتر تومور، از شبکه عروقی به‌دست‌آمده از مرحله قبل استفاده می‌شود. در مدل تومور سه نوع سلول تکثیری، خاموش و نکروتیک تعریف شده است، به‌گونه‌ای که رشد تومور در نتیجه تکثیر سلول‌های تومور اتفاق می‌افتد. در این قسمت، رشد تومور و رگ‌زایی به‌وسیله تغییرات محیط شیمیایی شامل تراکم اکسیژن، فاکتور رگ‌زایی تومور و ماتریس خارج سلولی، با هم ترکیب می‌شوند. این موضوع بر پایه این حقیقت است که رشد تومور توزیع فاکتور رگ‌زایی تومور را تغییر می‌دهد و به مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و رگ‌زایی منجر می‌شود و در همان زمان مویرگ‌های تازه تشکیل شده، اکسیژن بیشتری را برای رشد محلی تومور فراهم می‌کنند. نوآوری این مدل نسبت به مدل‌های موجود در حوزه رگ‌زایی، مدل‌سازی فرآیند جوانه

رگ‌زایی اولین بار به‌وسیله فولکمن در سال ۱۹۷۱ به‌عنوان عاملی مهم در رشد تومور، گسترش و تهاجم سرطان مطرح شد [۱۵]. پس از آن با توجه به اهمیت رگ‌زایی در جریان رشد عروقی تومور و متابولیزم، تحقیقات بسیاری برای شناخت بهتر این فرآیند و پیچیدگی‌های آن انجام شد. رگ‌زایی ارتباط‌دهنده مرحله رشد غیرعروقی تومور و مرحله خطرناک‌تر رشد عروقی تومور است؛ در نتیجه رشد پیوسته تومور را ممکن کرده و قابلیت تهاجم و متابولیزم را برای آن ایجاد می‌کند. درک دینامیک رگ‌زایی برای شناخت بهتر این پدیده و اثر آن بر رشد عروقی تومور بسیار مفید خواهد بود. در این چنین موارد، مدل‌سازی نقش مهمی در ایجاد دیدگاه کلی نسبت به عوامل اثرگذار بر مکانیزم رگ‌زایی، رشد تومور، پایش و مهار رگ‌زایی دارد. مدل‌های ریاضی موجود پیچیده هستند؛ بنابراین به شبیه‌سازی کامپیوتری نیاز است که یک رویکرد مکمل مناسب برای مطالعات تجربی و بالینی توسعه تومور و پروتکل درمان است. بر این اساس و با توجه به اهمیت این موضوع در سه دهه گذشته، مدل‌ها و شبیه‌سازی‌های زیادی برای رگ‌زایی و رشد تومور (عروقی و غیرعروقی) معرفی شده‌اند. مدل‌های توصیف‌کننده فرآیند رگ‌زایی را می‌توان به چهار گروه اصلی تقسیم کرد: مدل‌های توصیف‌کننده رشد غیرعروقی تومور و تهاجم [۸، ۱۸-۱۶]؛ فرآیند مکان‌یابی جوانه‌ها [۷، ۱۹، ۲۰]؛ پیشروی جوانه‌ها در پاسخ به محرک‌های شیمیایی و شکل‌گیری شبکه مویرگی [۱۲، ۲۳-۲۱]؛ در نظر گرفتن جریان خون در ساختار مویرگی توخالی و بازسازی شبکه [۲۶-۲۴]. این مدل‌ها در ارائه اطلاعات برای رگ‌زایی و مشخصات شبکه مویرگی مفید هستند؛ اما برای دستیابی به مدل‌های کامل‌تر، محققان به‌ندرت این مدل‌ها را با یکدیگر ترکیب کرده‌اند. در چندین دهه گذشته، بسیاری از مدل‌های ریاضی در حوزه رشد تومور و درمان آن گسترش یافته‌اند که اغلب بر یک جنبه خاص مانند رشد غیرعروقی تومور [۲۷، ۲۸]، رگ‌زایی و درمان‌های ضد رگ‌زایی [۲۹، ۳۰]، رشد عروقی تومور [۳۳-۳۱] و شیمی درمانی [۳۴، ۳۵] تمرکز کرده‌اند. در بسیاری از مدل‌های ارائه‌شده در زمینه رگ‌زایی و رشد تومور، این دو پدیده جدا از هم مطالعه شده‌اند [۲۵، ۲۶، ۴۰-۳۶]؛ اما این مدل‌های

۱-۱-۲- مدل فرآیند جوانه‌زنی وقتی رگ اصلی

در این بخش یک مدل تطبیقی از فرآیند رگ‌زایی شبیه‌سازی می‌شود، که شامل فرآیند شکل‌گیری جوانه از رگ اصلی است. این مدل شامل بررسی پیشرفت تدریجی فاکتور رگ‌زایی تومور (فعال‌ساز رگ‌زایی) در ماتریس خارج سلولی، شرایط تشکیل جوانه، مکان و زمان هر یک از جوانه‌های اولیه و در نهایت تعداد کل جوانه‌ها در امتداد رگ اصلی است. این الگوریتم بر دو متغیر اصلی تمرکز دارد: یک فعال‌کننده رگ‌زایی (TAF) و یک مهارکننده رگ‌زایی مانند آنژیواستاتین، که فرض می‌شود بی‌درنگ در نقطه شروع هر جوانه جدید ترشح شود. به‌طور کلی دو شرط برای تشکیل هر جوانه جدید وجود دارد؛ اگر تراکم فعال‌ساز برای یک نقطه در امتداد رگ اصلی بیشتر از آستانه مشخصی باشد و تراکم مهارکننده برای آن نقطه کمتر از سطح آستانه مشخصی باشد، یک جوانه جدید تشکیل می‌شود. فاکتور رگ‌زایی تومور که به‌وسیله سلول‌های هایپوکسی تومور تولید می‌شود، سلول‌های اندوتلیال پوشاننده عروق خونی را فعال می‌کند و این در حالی است که مهارکننده‌های تولیدشده تشکیل می‌شوند و مهاجرت جوانه‌ها را مهار می‌کنند. بنابراین اگر تراکم فعال‌ساز رگ‌زایی با A و تراکم مهارکننده رگ‌زایی با I نشان داده شود، شرایط لازم برای جوانه‌زنی به شکل زیر بیان می‌شوند [۷، ۴۱].

$$A_l^q \geq A_{trigg, l}^q \quad (1)$$

$$I_l^q \geq I_{thresh, l}^q$$

زیرنویس‌ها، مکان را روی شبکه و بالانویس‌ها، گام زمانی رامشخص می‌کنند.

چون حضور و مقدار مهارکننده‌های آزادشده توسط تومور و سلول‌های اندوتلیال قطعی نیست، پروفایل اولیه مهارکننده به‌صورت دایره‌ای در مرکز محل جوانه جدید و با شعاع تصادفی I_1 مشخص می‌شود. هر جوانه جدید، تراکم مهارکننده را در ماتریس خارج سلولی افزایش می‌دهد و مکان‌ها را برای برآورده کردن شرایط تشکیل جوانه محدود می‌کند. به‌جز اولین جوانه که فقط باید شرط فعال‌سازی جوانه را برآورده کند، تمام جوانه‌های دیگر باید هر دو شرط تراکم فعال‌ساز و مهارکننده را برآورده کند. معادلات دیفرانسیل با

زدن سلول‌های اندوتلیال از رگ اصلی در ابتدای فرآیند رگ‌زایی است که شامل پیش‌بینی مکان، زمان و تعداد جوانه‌های فعال‌شده از رگ اصلی می‌باشد. بیشتر مدل‌های موجود در زمینه شبیه‌سازی رگ‌زایی تومور بیشتر رگ‌زایی را با تعداد مشخصی جوانه شروع می‌کنند که همزمان به‌سمت تومور مهاجرت می‌کنند و مراحل اولیه این فرآیند، شامل تولید فاکتور رگ‌زایی توسط سلول‌های تومور، انتشار آن در ماتریس خارج سلولی، چگونگی ارتباط آن با رگ اصلی برای تولید جوانه‌های عروقی، را مدل‌سازی نکرده و نقش مهارتی بازدارنده‌های تولیدشده در همسایگی جوانه‌ها را در محدود کردن تعداد جوانه‌های فعال‌شده از رگ اصلی بررسی نکرده‌اند. همچنین تلاش شد در برآورد زمانی فرآیند رگ‌زایی، علاوه بر مدل‌سازی این مراحل با افزودن آن‌ها به مدل پیشروی جوانه‌ها، مدل کامل‌تری از فرآیند رگ‌زایی ارائه شود. از سوی دیگر، در قسمت ترکیب کردن جریان خون در عروق ناشی از رگ‌زایی، برای انشعاب عروق از یک الگوریتم تطبیق زمانی برای برآورد احتمال انشعاب رگ در مدت زمان مشخصی از آینده استفاده شده است. با در نظر گرفتن جریان خون در عروق تولیدشده به‌وسیله رگ‌زایی، دو نوع انشعاب داریم: انشعاب نوک جوانه عروقی و انشعاب بدنه رگ. انشعاب نوک جوانه به تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور و مقدار تنش در نوک هر جوانه در حال پیشروی به‌سمت تومور بستگی دارد. انشعاب رگ (بدنه)، که در یک تابع کمکی بررسی می‌شود، شرایط انشعاب را برای گام‌های زمانی مشخصی پیش‌بینی می‌کند و اگر این شرایط برآورده شوند، رگ منشعب خواهد شد. همچنین در این تحقیق سعی شده است که در پارامترهای مدل، تطبیق مکانی و زمانی بیشتری با واقعیت‌های فیزیولوژیکی ایجاد شود، که این موضوع به‌تفصیل در بخش‌های بعدی توضیح داده شده است.

۲- مدل ریاضی

۲-۱- مدل رگ‌زایی تومور

این بخش شامل ترکیب سه قسمت فرآیند جوانه‌زنی رگ اصلی، پیشروی جوانه‌ها در ماتریس خارج سلولی و جریان خون همراه با بازسازی شبکه است.

زیرنویس‌ها، مکان را روی شبکه تعیین می‌کنند و بالانویس‌ها، گام زمانی را مشخص می‌کنند. l و m پارامترهای مثبتی هستند که موقعیت متغیرها را در شبکه دو بعدی، یعنی $x = lh$ و $y = mh$ مشخص می‌کنند. گسسته سازی زمانی با $t = qk_i$ اجرا می‌شود که برای فعالساز $i = 1$ و برای معادله مهارکننده ۲ است.

شرایط اولیه برای فعالساز به صورت زیر است [۷]:

$$A(x, y, 0) = \begin{cases} 1 & 0 \leq r \leq 0.1 \\ 0 & 0.1 \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (9)$$

پایین‌ترین سطح فعالساز برای وقوع جوانه‌زنی، سطح آستانه فعالساز است و به شکل تابع بسط اصلاح‌شده از نوع دوم نوشته می‌شود [۷].

$$A(x, y) = 2K_0 \left(\sqrt{4\gamma_1 \left((1-x)^2 + y^2 \right)} \right) \quad (10)$$

با توجه به رابطه (۱۰)، در این مقاله مقدار نرمالیزه شده ۰/۰۵ برای سطح آستانه مهارکننده استفاده می‌شود.

۲-۱-۲- مدل پیشروی جوانه

در بیشتر مدل‌های رگ‌زایی تومور مانند مدل آندرسون و چاپلین [۱۲]، از وقایع فیزیولوژیکی رخ داده برای تشکیل جوانه‌ها صرف‌نظر شده و تعداد و مکان جوانه‌ها در امتداد رگ اصلی به‌طور تصادفی انتخاب می‌شود. باید توجه داشت در این مدل‌ها، تفاوت‌های زمانی میان تشکیل جوانه‌ها از رگ اصلی و مهاجرت آن‌ها به‌سوی تومور نادیده گرفته می‌شود و جوانه‌های فعال از سه روش حرکت تصادفی، کموتاکسیس و هاپتوتاکسیس، به‌طور همزمان حرکت می‌کنند. در این بخش از مطالعه، برای مدل‌سازی پیشروی جوانه‌ها در زمینه خارج سلولی از همان مدل آندرسون و چاپلین [۱۲] استفاده می‌کنیم، با این تفاوت که مکان و تعداد جوانه‌های فعال شده از رگ اصلی و اختلاف زمانی بین آن‌ها براساس مدل ارائه شده در بخش فرآیند جوانه‌زنی وقتی از رگ اصلی، تعیین می‌شود. پس از تشکیل جوانه جدید، سلول‌های اندوتلیال موجود در نوک جوانه‌ها از طریق ماتریس خارج سلولی، متشکل از فیبرونکتین، شروع به مهاجرت به سمت تومور

مشتق‌های جزئی توصیف‌کننده توزیع فعالساز و مهارکننده به صورت زیر تعریف می‌شوند [۷، ۴۲، ۴۳].

$$\frac{\partial A}{\partial t} = D_a \nabla^2 A - \lambda_a A \quad (2)$$

$$\frac{\partial I}{\partial t} = D_i \nabla^2 I - \lambda_i I$$

که در آن‌ها D_a و D_i به ترتیب ضرایب دیفیوژن فعالساز و مهارکننده و λ_a و λ_i به ترتیب سرعت کاهش فعالساز و مهارکننده است و همگی ثابت فرض می‌شوند. پس از نرمالیزه کردن فاصله با مقیاس طولی مناسب L ، زمان با t ، تراکم فعالساز و مهارکننده با A_0 و I_0 و متغیرهای مرجع مناسب هستند، داریم:

$$\tilde{A} = \frac{A}{A_0}, \quad \tilde{I} = \frac{I}{I_0}, \quad \tilde{t} = \frac{t}{\tau_1}, \quad \tau_1 = L^2 / 4D_a, \quad \beta_1 = \frac{D_i}{D_a}$$

بنابراین با برداشتن علامت مد برای سهولت نمایش، معادله های بدون بُعد به شکل زیر به دست می‌آیند.

$$\frac{\partial \tilde{A}}{\partial \tilde{t}} = D_1 \nabla^2 \tilde{A} - \gamma_1 \tilde{A} \quad (3)$$

$$\frac{\partial \tilde{I}}{\partial \tilde{t}} = D_2 \nabla^2 \tilde{I} - \gamma_2 \tilde{I} \quad (4)$$

که در آن:

$$D_1 = \frac{D_a \tau_1}{L^2}, \quad \gamma_1 = \lambda_a \tau_1, \quad D_2 = \frac{D_i \tau_1}{L^2}, \quad \gamma_2 = \lambda_i \tau_1$$

شرایط مرزی بدون شار برای فعالساز و مهارکننده در مرزهای محیط شبیه‌سازی به صورت زیر است، که در آن ξ بردار یکه برون سواست.

$$\xi \cdot (-D_1 \nabla A) = 0 \quad (5)$$

$$\xi \cdot (-D_2 \nabla I) = 0 \quad (6)$$

سپس با استفاده از تقریب تفاضل محدود، معادلات (۳) و (۴) را به شکل زیر گسسته می‌کنیم.

$$A_{l,m}^{q+1} = A_{l,m}^q \left[1 - \frac{4k_1 D_1}{h^2} - k_1 \gamma_1 \right] + \frac{k_1 D_1}{h^2} \left[A_{l+1,m}^q + A_{l-1,m}^q + A_{l,m+1}^q + A_{l,m-1}^q \right] \quad (7)$$

$$I_{l,m}^{q+1} = I_{l,m}^q \left[1 - \frac{4k_2 D_2}{h^2} - k_2 \gamma_2 \right] + \frac{k_2 D_2}{h^2} \left[I_{l+1,m}^q + I_{l-1,m}^q + I_{l,m+1}^q + I_{l,m-1}^q \right] \quad (8)$$

تراکم‌های فاکتور رگ‌زایی تومور و فیبرونکتین به صورت زیر است [۱۲]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla \cdot \left[D_2 \nabla n - n \left(\frac{\chi}{1 + \alpha_2 c} \nabla c + \rho \nabla f \right) \right] \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= \beta_2 n - \gamma_2 n f \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= -\eta_2 n c \end{aligned} \quad (11)$$

در این معادلات، D_2 ضریب دیفیوژن سلول‌های اندوتلیال، χ ضریب کموتاکسیس، ρ ضریب هاپتوتاکسیس، η_2 ضریب مصرف فاکتور رگ‌زایی و β_2 و γ_2 نیز به ترتیب ضریب تولید فیبرونکتین و میزان نابودی آن توسط سلول‌های اندوتلیال را مشخص می‌کند. شرایط مرزی بدون شار را روی مرزهای مربع واحد (محیط شبیه‌سازی) برای سلول‌های اندوتلیال به شکل زیر اعمال می‌کنیم.

$$\xi \cdot (-D_2 \nabla n + n(\chi(c) \nabla c + \rho \nabla f)) = 0 \quad (12)$$

مدل گسسته رگ‌زایی شامل یک المان تصادفی برای حرکت سلول‌های اندوتلیال و همچنین قوانینی برای انشعاب و پیوند جوانه‌ها است. در این مدل، ابتدا دستگاه معادلات دیفرانسیل با مشتق‌های جزئی رابطه (۱۱) را با استفاده از روش تفاضل محدود اولر گسسته می‌کنیم و سپس با استفاده از ضرایب حاصل از تفاضل محدود پنج‌نقطه‌ای، احتمالات حرکت یک سلول در پاسخ به محیط محلی خود را تولید می‌کنیم. مدل کامل گسسته به شرح زیر است.

$$\begin{aligned} n_{l,m}^{q+1} &= n_{l,m}^q P_0 + n_{l+1,m}^q P_1 + \\ & n_{l-1,m}^q P_2 + n_{l,m+1}^q P_3 + n_{l,m-1}^q P_4 \\ f_{l,m}^{q+1} &= f_{l,m}^q \left[1 - k_2 \gamma_2 n_{l,m}^q \right] + k_2 \beta_2 n_{l,m}^q \\ c_{l,m}^{q+1} &= c_{l,m}^q \left[1 - k_2 \eta_2 n_{l,m}^q \right] \end{aligned} \quad (13)$$

زیرنویس‌ها مکان روی شبکه و بالانویس‌ها گام‌های زمانی را مشخص می‌کنند. مقادیر دقیق $P_0 - P_4$ شامل توابعی از تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور و فیبرونکتین در نزدیکی یک سلول اندوتلیال است. این ضرایب احتمال ثابت ماندن (P_0),

می‌کنند. فیبرونکتین در فرآیند رگ‌زایی اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا علاوه بر پاسخ کموتاکسیس سلول‌های اندوتلیال به تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور، یک پاسخ هاپتوتاکسیس نیز به گرادیان چسبندگی فیبرونکتین وجود دارد [۱۲]. بنابراین در مدل‌سازی فرآیند رگ‌زایی، با استفاده از یک سیستم معادلات دیفرانسیل با مشتق‌های جزئی بر سه متغیر اصلی سلول‌های اندوتلیال، فاکتور رگ‌زایی تومور و فیبرونکتین تمرکز می‌کنیم. تراکم سلول اندوتلیال در واحد سطح را با n ، تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور را با c و تراکم فیبرونکتین را با f تعریف می‌کنیم. در این مدل فرض شده است جنبش سلول‌های اندوتلیال به وسیله سه عامل حرکت تصادفی، کموتاکسیس در پاسخ به تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور و هاپتوتاکسیس در پاسخ به تراکم فیبرونکتین کنترل می‌شود. فاکتور رگ‌زایی تومور نیز به محض تولید به بافت اطراف و ماتریس خارج سلولی نفوذ کرده و اختلاف تراکمی میان تومور و عروق موجود ایجاد می‌کنند. در ادامه، حالت پایدار تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور را به عنوان شرایط اولیه برای تراکم فاکتور رگ‌زایی در شروع فرآیند رگ‌زایی در نظر گرفته‌ایم. همزمان با اینکه سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به این گرادیان مهاجرت می‌کنند، جذب و اتصال‌هایی میان آن‌ها و فاکتور رگ‌زایی تومور ایجاد می‌شود که می‌توان این فرآیند را با تابع مصرفی نشان داد. سلول‌های اندوتلیال نیز نوعی فیبرونکتین ترشح می‌کنند که به ماتریس خارج سلولی متصل شده و منتشر نمی‌شود؛ بنابراین معادله اثر تراکم سلول‌های اندوتلیال بر تراکم فیبرونکتین هیچ عبارتی برای دیفیوژن ندارد. همچنین اتصال‌هایی میان سلول‌های اندوتلیال و فیبرونکتین هنگام مهاجرت آن‌ها به سمت تومور وجود دارد؛ بنابراین فرآیند تولید و جذب فیبرونکتین توسط سلول‌های اندوتلیال نیز با معادله ساده‌ای مدل می‌شود.

با توجه به مطالب بالا و نرمالیزه کردن فاصله با L (فاصله میان تومور و رگ)، زمان با $\tau_2 = L^2 / D_c$ ضریب دیفیوژن فاکتور رگ‌زایی تومور) و تراکم سلول‌های اندوتلیال، فیبرونکتین و فاکتور رگ‌زایی با مقادیر مرجع مناسب، دستگاه معادلات بدون بُعد توصیف‌کننده پاسخ سلول‌های اندوتلیال،

معادله زیر ارتباط این پارامتر را با شعاع مویرگی و هماتوکریت خون نشان می‌دهد [۲۵].

$$\mu_{rel}(R, H_D) = \left(\frac{2R}{2R - 1.1} \right)^2 \times (1 + (\mu_{0.45} - 1)f(H_D) \left(\frac{2R}{2R - 1.1} \right)^2) \quad (16)$$

که $\mu_{0.45}$ لزجت خون در $R, H_D = 0.45$ شعاع مویرگ و $f(H_D)$ تابعی از هماتوکریت هستند، که به شکل زیر تعریف می‌شوند [۲۵].

$$\mu_{0.45} = 6e^{-0.17R} + 3.2 - 2.44e^{-0.06(2R)^{0.0645}} \quad (17)$$

$$f(H_D) = \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0.45)^C - 1} \quad (18)$$

$$C = (0.8 + e^{-0.15R}) \left(-1 + \frac{1}{1 + 10^{-11}(2R)^{12}} \right) + \left(\frac{1}{1 + 10^{-11}(2R)^{12}} \right) \quad (19)$$

با ترکیب معادله‌های (۱۶-۱۷) نتیجه می‌شود که:

$$Q_{mn} = \frac{\pi R_{mn}^2 \Delta P_{mn}}{8\mu_{app}(R, H_D)L_{mn}} \quad (20)$$

$\mu_{app}(R, H_D)$ در رابطه بالا لزجت ظاهری خون است. زیرنویس mn برای یک پارامتر دلخواه، تفاوت‌های گره مرکزی m ، با هر گره مجاور n ، یعنی $Q_{mn} = Q_n - Q_m$ را نشان می‌دهد. با در نظر گرفتن جریان خون به‌عنوان یک جریان تراکم‌ناپذیر، قانون بقای جرم در هر اتصال (i, j) (هر گره از شبکه) با عبارت زیر مشخص می‌شود.

$$\sum_{n=1}^k Q_{mn} = 0 \quad (21)$$

که در این عبارت، شاخص k ، تعداد گره‌های همسایه است. اعمال معادله (۲۱) به تمام گره‌های شبکه به مجموعه‌ای از معادلات خطی برای فشار گره (P_i) منجر می‌شود که به‌صورت عددی حل می‌شود. جریان در هر مویرگ وابسته به فشار گره است (معادله (۲۰))؛ بنابراین مقادیر فشار به‌دست‌آمده می‌تواند برای محاسبه جریان در هر المان

حرکت به‌سمت چپ (P_1) ، حرکت به‌سمت راست (P_2) ، حرکت به بالا (P_3) و حرکت به پایین (P_4) هستند.

در مدل رگ‌زایی تومور، انشعاب فرآیندی است که جوانه‌های جدید از جوانه موجود تولید می‌شود و پیوند نیز فرآیندی است که سلول‌های نوک یک جوانه با سلول‌های جوانه دیگر ترکیب می‌شود. یک جوانه پس از رسیدن به سن آستانه و همچنین داشتن فضای کافی، با احتمال P_b منشعب می‌شود و این احتمال به تراکم محلی فاکتور رگ‌زایی تومور و همچنین تنش برشی دیواره ناشی از جریان خون (که در قسمت بعد توضیح داده می‌شود) وابسته است. همان‌طور که جوانه‌ها با احتمالات حرکت $P_0 - P_4$ در هر گام از شبیه‌سازی به‌سمت تومور پیشروی می‌کنند، سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه می‌توانند به‌سمت هریک از چهار همسایه متعامدشان در شبکه گسسته حرکت کنند. اگر جوانه در یکی از این حرکت‌ها با جوانه دیگری مواجه شود، پیوند رخ می‌دهد.

۲-۱-۳- مکانیزم تطبیق عروق و بازسازی شبکه

با توجه به ماهیت دوفازی خون، این ماده نمی‌تواند به‌صورت پیوسته رفتار کند و لزجت اندازه‌گیری‌شده آن، که با نرخ‌های مختلف در مویرگ‌ها در جریان است، ثابت نیست. برای سیال غیرنیوتنی، لزجت ظاهری μ_{app} به‌عنوان شیب منحنی رئولوژیکی در یک نرخ برش خاص تعریف می‌شود. با تعریف Q به‌عنوان سرعت جریان خون در یک رگ استوانه‌ای با قطر $D = 2R$ ، لزجت ظاهری به‌آسانی از قانون پوازی^۱ تعیین می‌شود [۲۵].

$$\mu_{app} = \frac{\pi D^4}{128QL} \Delta P \quad (14)$$

که در آن، L و ΔP به‌ترتیب طول مویرگ و افت فشار مسیر هستند. لزجت ظاهری نسبی به‌صورت نسبت لزجت ظاهری یک محلول به لزجت ظاهری حلال تعریف می‌شود.

$$\mu_{rel} = \mu_{app} / \mu_{plasma} \quad (15)$$

^۱ Poiseuille

$$\Delta R = (\log(\tau_w + \tau_{ref}) - \log \tau_e (P)) \quad (28)$$

$$+ k_m \log \left(\frac{Q_{ref}}{QH_D} + 1 \right) - k_s \times R_{old} \Delta t$$

K_s یک فاکتور آرام‌سازی است.

۲-۱-۴- شبیه‌سازی مدل رگ‌زایی

شبیه‌سازی‌های این قسمت از مدل روی یک شبکه ۲۰۰×۲۰۰ اجرا می‌شود که فضای گسسته شده یک مربع واحد است، با این فرض که تومور در $x = 1$ و $y = 0.5$ با شعاع ۰/۱ (در فضای بدون بُعد) قرار دارد. دو نوع انشعاب شامل فرآیند انشعاب جوانه (نوک جوانه) و انشعاب بدنه رگ در شبیه‌سازی‌ها بررسی شده است. در ابتدا، انشعاب جوانه به‌عنوان تابعی از تراکم محلی فاکتور رگ‌زایی تومور و اندازه تنش برشی دیواره در نوک جوانه فعلی، با حذف فرض انشعاب رگ در نظر گرفته شده است؛ بنابراین هر یک از جوانه‌های فعال شده احتمال مشخصی برای انشعاب دارند، که ممکن است با یکدیگر متفاوت باشد. سپس، الگوریتم تطبیق زمانی انشعاب برای در نظر گرفتن فرآیند انشعاب رگ استفاده می‌شود. جدول (۱) احتمال انشعاب جوانه را به‌عنوان تابعی از تراکم محلی فاکتور رگ‌زایی تومور و اندازه تنش برشی دیواره نشان می‌دهد. مقیاس زمانی انتخاب شده برای دیفیوژن فعال‌ساز در قسمت مکان‌یابی جوانه‌ها و پیشرفت آن‌ها به ترتیب $\tau_1 = \frac{L^2}{4D_a}$ و $\tau_2 = L^2/D_c$ است، که با توجه به مقادیر استفاده شده برای پارامترها در شبیه‌سازی مدل رگ‌زایی تومور (جدول (۲))، به ترتیب برابر با ۱/۱۵ و ۱/۵۹ روز هستند. شش مرحله الگوریتم شبیه‌سازی عبارت‌اند از: پیشرفت فاکتور رگ‌زایی؛ مکان‌یابی جوانه؛ پیشروی جوانه؛ تحلیل جریان؛ فرآیند انشعاب؛ توقف معیار. در این شبیه‌سازی‌ها، اختلاف فشار دو سر رگ اصلی ۶۰ میلی‌متر جیوه و شعاع رگ اصلی ۱۴ میکرون در نظر گرفته شده است. خروجی این مرحله از شبیه‌سازی، شبکه عروقی است که به توده تومور رسیده است. از نتیجه این بخش به‌عنوان شبکه رگ‌زایی اولیه برای مرحله رشد عروقی تومور استفاده شده است.

مویرگی استفاده شود. واضح است که در طول جریان سیال از یک مجرا، تنش مقاومتی ایجاد می‌شود. یک ارتباط مستقیم میان کل تنش‌های تولیدی S_{tot} و شعاع رگ به شرح زیر وجود دارد.

$$\Delta R = S_{tot} R_{old} \Delta t \quad (22)$$

که در آن، Δt گام زمانی است. محرک کلی در بخش موردنظر برای مجموع هریک از محرک‌های S_p ، S_{WSS} و S_m ، به ترتیب مربوط به تنش برشی دیواره، فشار داخل عروقی و محرک متابولیک هستند.

$$S_{tot} = S_{WSS} + S_p + S_m \quad (23)$$

برای تعیین تغییرات شعاع رگ از معادله (۲۲) به صورت زیر استفاده شود.

$$R_{new} = R_{old} + \Delta R \quad (24)$$

محرک‌های معرفی شده در روابط زیر تعیین می‌شوند [۲۵].

$$S_{WSS} = \log(\tau_w + \tau_{ref}), \quad \tau_w = \frac{4\mu(R, H_D)}{\pi R^3} |Q| \quad (25)$$

در معادله (۲۵)، τ_w تنش برشی دیواره در قسمت رگ و τ_{ref} یک ثابت کوچک غیرصفر برای جلوگیری از رفتار بی‌نظیر تابع لگاریتمی است [۲۵].

$$S_p = -\log \tau_e (P), \quad (26)$$

$$\tau_e (P) = 100 - 86 \exp \left[-5000 [\log(\log P)]^{5.4} \right]$$

در این معادله، τ_e مقدار تنش برشی دیواره به‌عنوان تابعی از فشار $\tau_{transmural}$ است. محرک متابولیکی نیز به صورت یک تابع از نرخ جریان جرمی (دبی جرمی) و هماتوکریت خون تعریف می‌شود [۲۵].

$$S_m = k_m \log \left(\frac{Q_{ref}}{QH_D} + 1 \right) \quad (27)$$

k_m یک مقدار ثابت است، که شدت نسبی محرک متابولیک را نشان می‌دهد و Q_{ref} همان نرخ جریان در رگ اصلی است که بیشترین نرخ جریان در شبکه می‌باشد. در نهایت، با جایگذاری معادلات (۲۷-۲۴) در معادله (۲۲) داریم:

۲-۲- مدل رشد عروقی تومور همراه با رگ زایی

این بخش شامل سه قسمت رشد تومور، رشد عروق میکرو و ترکیب این دو است.

جدول (۱)- احتمال انشعاب جوانه به عنوان تابعی از تراکم محلی فاکتور رگ زایی تومور و اندازه تنش برشی دیواره [۲۵]. مقادیر براساس کمیت های بدون بُعد ذکر شده اند.

WSS \ TAF	$0/4 \leq$	$]0/4-0/6]$	$]0/6-0/8]$	$0/8$
$0/3 \leq$	۰	۰	۰	۰
$]0/3-0/5]$	۰	۰	۰/۱	۰/۳
$]0/5-0/7]$	۰	۰	۰/۳	۰/۵
$]0/7-0/8]$	۰	۰/۱	۰/۴	۰/۶
$0/8$	۰	۰/۵	۰/۸	۱

جدول (۲)- پارامترهای بدون بُعد استفاده شده برای شبیه سازی مدل

رگ زایی تومور

پارامتر	توضیح	مقدار	مرجع
β_2	ضریب تولید ECM	۰/۰۵	[۱۲]
D_1	ضریب دیفیوژن فعال ساز	۰/۲۵	[۷]
D_2	ضریب دیفیوژن مهارکننده	۰/۲۵	[۷]
D_3	ضریب دیفیوژن EC	۰/۰۰۰۳۵	[۱۲]
γ	ضریب مصرف ECM	۰/۱	[۱۲]
γ_1	ضریب نابودی فعال ساز	۱۸/۰۸	[۷]
γ_2	ضریب نابودی مهارکننده	۵	[۷، ۸]
ρ	ضریب هاپتوتاکسیس EC	۰/۳۴	[۱۲]
η	ضریب مصرف TAF	۰/۱	[۱۲]

۲-۲-۱- رشد تومور

ابتدا یک توده تومور را به عنوان توزیع اولیه سلول های تومور در نظر می گیریم. سپس فرض می کنیم هر سلول تومور یک المان انفرادی را در شبکه تصرف کرده و برای اکسیژن و همچنین فضا رقابت می کند. تعاملات سلول های تومور با

محیط اطراف آن به وسیله تراکم ماتریس خارج سلولی و تراکم اکسیژن نظارت می شود. در این مدل، اثر آنزیم های تخریب کننده ماتریس خارج سلولی را نیز در نظر می گیریم.

ماتریس خارج سلولی می تواند به وسیله آنزیم های تخریب کننده که به وسیله سلول های اندوتلیال و سلول های تومور تولید می شود، می توانند ماتریس خارج سلولی را کاهش دهند. در این قسمت از مدل که شامل رشد تومور است، بر سه متغیر اصلی یعنی تراکم ماتریس خارج سلولی، تراکم آنزیم های تخریب کننده ماتریس خارج سلولی و تراکم اکسیژن تمرکز می کنیم. معادلاتی که تعاملات سلول های تومور با تراکم ماتریس خارج سلولی (C_f)، آنزیم تخریب کننده ماتریس خارج سلولی (C_m) و اکسیژن (C_o) را توصیف می کنند، عبارت اند از [۱۴]:

$$\frac{\partial c_f}{\partial t} = -\delta c_m c_f \quad (29)$$

$$\frac{\partial c_m}{\partial t} = D_m \nabla^2 c_m + \mu_T T_{l,m} + \mu_E E_{l,m} - \lambda c_m \quad (30)$$

$$\frac{\partial c_o}{\partial t} = D_o \nabla^2 c_o - \gamma T_{l,m} + \omega E_{l,m} + \beta c_f \quad (31)$$

آنزیم تخریب کننده ماتریس خارج سلولی با فروپاشی ماتریس خارج سلولی بر آن نظارت می کند و δ ضریب نابودی آن است. آنزیم تخریب کننده ماتریس خارج سلولی با ضریب دیفیوژن یا انتشار D_m منتشر شده و با ضریب μ_T به وسیله سلول های تومور و ضریب μ_E توسط سلول های اندوتلیال تولید می شود و با نرخ λ کاهش می یابد. اکسیژن توسط ماتریس خارج سلولی با ضریب β تولید می شود و فرض می کنیم با دیفیوژن خالص با ضریب D_o به فضای میان سلولی منتقل شده و به وسیله سلول های تومور با ضریب γ مصرف شود. عبارت سوم در معادله (۳۱)، منبع اکسیژن حاصل از مویرگ های جدید را توصیف می کند. در مطالعات زیادی نشان داده شده است [۲۶] بی نظمی و آشفتگی عروق در داخل تومور و همچنین سرعت پایین جریان خون در تومور، بیشتر گلوبول های قرمز خون را به سمت عروق نزدیک به رگ اصلی می کشاند و هماتوکریت خون و در نتیجه آن اکسیژن رسانیرا با پیشروی به سمت تومور کاهش می دهد. با توجه به این مطالب، در اکثر عروق داخل توموری هماتوکریت خون به

مختلف سلول‌های تومور، به‌طور متفاوت تعریف می‌کنیم. بزرگ‌ترین ضریب تولید آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی را برای سلول‌های تکثیری تومور در نظر می‌گیریم، که این کار نشان‌دهنده این است که این سلول‌ها بیشتر مهاجمی هستند و احتمال حمله به بافت اطراف را افزایش می‌دهد. ضریب مصرف اکسیژن توسط سلول‌های خاموش را کمتر از سلول‌های تکثیری تعریف می‌کنیم؛ چون در مطالعات فیزیولوژیک هم ثابت شده است که سلول‌های تکثیری اکسیژن بیشتری مصرف می‌کنند. برای حل معادلات (۳۱-۲۹) از تقریب تفاضل محدود اولر استفاده می‌کنیم. فرم گسسته این معادلات به صورت زیر است.

$$c_{f_{l,m}}^{q+1} = c_{f_{l,m}}^q (1 - k \delta c_{m_{l,m}}^q) \quad (32)$$

$$c_{m_{l,m}}^{q+1} = c_{m_{l,m}}^q \left(1 - \frac{4kD_m}{h^2} - k\lambda\right) + \frac{kD_m}{h^2} (c_{m_{l+1,m}}^q + c_{m_{l-1,m}}^q + c_{m_{l,m+1}}^q + c_{m_{l,m-1}}^q) + k\mu_T T_{l,m}^q + k\mu_E n_0 E_{l,m}^q \quad (33)$$

$$c_{o_{l,m}}^{q+1} = c_{o_{l,m}}^q \left(1 - \frac{4kD_o}{h^2}\right) + \frac{kD_o}{h^2} (c_{o_{l+1,m}}^q + c_{o_{l-1,m}}^q + c_{o_{l,m+1}}^q + c_{o_{l,m-1}}^q) - k\gamma T_{l,m}^q + k\omega n_0 E_{l,m}^q + k\beta c_{f_{l,m}}^q \quad (34)$$

مانند بخش قبل، زیرنویس‌ها تعیین‌کننده مکان روی شبکه هستند و بالانویس‌ها گام زمانی را مشخص می‌کنند. l و m پارامترهای مثبتی هستند که موقعیت متغیرها را در شبکه دو بعدی، یعنی $x = lh$ و $y = mh$ مشخص می‌کنند. گسسته‌سازی زمانی با $t = qk$ اجرا می‌شود.

شرایط اولیه اکسیژن، ماتریس خارج سلولی و آنزیم تخریب‌کننده آن به ترتیب به صورت زیر است.

$$\begin{aligned} c_o(x, y, 0) &= O_{\max} \\ c_f(x, y, 0) &= f_0 \\ c_m(x, y, 0) &= 0 \end{aligned} \quad (35)$$

۲-۲-۲- رشد عروق

با توجه به فرآیند دینامیک رشد عروقی تومور، دو زیر فرآیند رشد عروق میکرووی تومور و تکثیر سلول‌های تومور باهم

صفر میل می‌کند؛ بنابراین ضریب ω را در قسمت‌های داخلی تومور، صفر در نظر می‌گیریم و در قسمت‌های خارجی تومور و محیط اطراف تومور به صورت توصیف‌کننده انتقال اکسیژن توسط مویرگ‌های جدید تعریف می‌شود. در روابط بالا، $T_{l,m}$ و $E_{l,m}$ سلول‌های تومور و سلول‌های اندوتلیال در مکان گره (l, m) را نشان می‌دهد. این پارامترها تنها در صورت وجود سلول مقدار دارند و در غیر این صورت صفر هستند. در این مدل سه نوع سلول تومور تعریف می‌کنیم: سلول‌های تکثیری؛ سلول‌های خاموش؛ سلول‌های نکروتیک. در ابتدا، فرض می‌کنیم تمام سلول‌های تومور تکثیری هستند. همان‌طور که اشاره کردیم، محیط میکرووی سلولی بر دینامیک سلولی نظارت دارد؛ بنابراین در هر گام زمانی ابتدا تراکم اکسیژن را برای هر سلول تومور بررسی می‌کنیم. اگر تراکم اکسیژن از آستانه مشخصی کمتر باشد، سلول نکروتیک می‌شود (در مطالعات زیادی ذکر شده است که اگر تراکم اکسیژن به ۵۰ تا ۳۰ درصد اکسیژن اولیه برسد، سلول نکروز می‌شود و ما آستانه اکسیژن را ۱۵٪ اکسیژن اولیه در نظر می‌گیریم). اما اگر تراکم محلی اکسیژن بیشتر از آستانه باشد، سن سلول زیاد می‌شود و در حالت تکثیری قرار می‌گیرد؛ مگر اینکه چهار همسایه متعادل اطرافش پر باشد، که در این صورت سلول خاموش می‌شود. هنگامی که سلول تکثیری چرخه سلولی (در اینجا چرخه سلولی یا همان سن تکثیر را ۱۶ ساعت در نظر گرفته‌ایم [۳۳]) را طی کند و همچنین فضای کافی برای تکثیر در اطرافش داشته باشد، تقسیم سلولی انجام می‌شود. در تقسیم سلولی، سلول تکثیری یک سلول دختر را به صورت تصادفی در یکی از همسایه‌های خالی اطرافش قرار می‌دهد و سلول دختر دیگر جایگزین سلول مادر می‌شود. پس از تقسیم سلولی، سن هر دو سلول را صفر می‌کنیم؛ یعنی هر دو سلول برای تقسیم شدن لازم است دوباره چرخه سلولی را طی کنند. در این مدل فرض می‌کنیم رشد تومور فقط توسط تقسیم سلولی کنترل می‌شود. از سوی دیگر، چون فرآیند بازسازی ماتریس خارج سلولی و نابودی سلول‌های نکروتیک تومور مشخص نیست، سلول نکروتیک مکان اشغال می‌کند. ضریب تولید آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی و ضریب مصرف اکسیژن به وسیله سلول‌های تومور را برای انواع

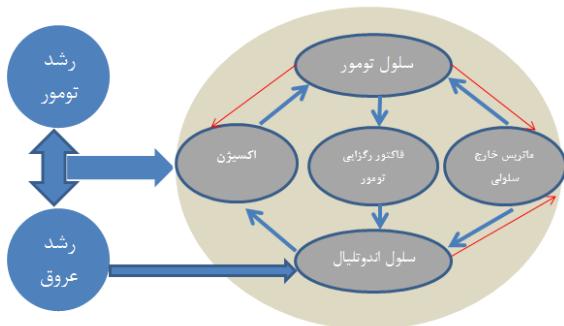
$v = \frac{(\sqrt{5}-0.1)}{(\sqrt{5}-1)}$ و r_2 نیز شعاع تومور است که بازمان تغییر می‌کند.

برای حل معادله (۳۶)، مانند بخش قبل از تقریب تفاضل محدود اولر استفاده می‌کنیم و احتمال حرکت سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها را به دست می‌آوریم.

چون رشد تومور هم در مدل‌های تهاجم، وارد می‌شود، مقدار مقیاس زمانی برابر با زمان چرخه سلولی در نظر گرفته می‌شود (۱۶ ساعت [۳۳]). شرایط اولیه برای فاکتور رگ‌زایی تومور را از معادله (۳۷) به دست می‌آوریم، که شعاع اولیه تومور در آن $0/1$ فرض می‌شود. سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها را که از بخش قبل ذخیره کرده‌ایم به عنوان شرایط اولیه سلول‌های اندوتلیال در نظر می‌گیریم و حرکت آن‌ها را با توجه به مقادیر $P_0 - P_4$ ، که تابعی از تراکم ماتریس خارج سلولی و تراکم فاکتور رگ‌زایی است، شبیه‌سازی می‌کنیم. همچنین شرایط مرزی بدون شار را مانند بخش قبل برای سلول‌های اندوتلیال اعمال می‌کنیم.

۳-۲-۲- ترکیب مدل‌ها

در ابتدای شبیه‌سازی، فرض می‌کنیم رشد تومور و شبکه عروقی اولیه جدا از هم هستند و یک تومور شامل سلول‌های تکثیری را به عنوان شرایط اولیه توزیع سلول‌های توموری در نظر می‌گیریم. در این مرحله، از شبکه عروقی اولیه ایجاد شده در بخش قبل برای فراهم کردن اکسیژن و بقیه مواد شیمیایی لازم برای رشد پیوسته تومور استفاده می‌کنیم. شکل (۱) فرآیند ترکیب نتایج شبیه‌سازی را نشان می‌دهد.



شکل (۱) - نمودار فرآیند ترکیب مدل‌ها. پیکان‌های آبی اثرات مثبت و پیکان‌های قرمز اثرات منفی را نشان می‌دهند.

ترکیب شده اند و رشد عروقی تومور را کنترل می‌کنند. در این قسمت، از شبکه عروقی به دست آمده از بخش مدل‌سازی رگ‌زایی (بخش قبل) استفاده می‌کنیم و این شبکه عروقی را به عنوان شرایط اولیه برای عروق معرفی می‌کنیم. در بخش قبل، شبکه عروقی ناشی از رگ‌زایی بر اساس حرکت سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها به دست آمده است؛ از این رو در این قسمت نیز سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه را در آخرین مرحله تشکیل شبکه عروقی ذخیره می‌کنیم و ادامه رشد عروق را نیز بر اساس حرکت این سلول‌ها انجام می‌دهیم. در این بخش مهاجرت سلول‌های اندوتلیال ناشی از جنبندگی تصادفی است و کموتاکسیس و هاپتوتاکسیس به ترتیب در پاسخ به توزیع فاکتور رگ‌زایی تومور (c_v) و توزیع محلی ماتریس خارج سلولی (c_f) رخ می‌دهد. تراکم ماتریس خارج سلولی نیز از بخش رشد تومور به دست می‌آید. معادله حاکم بر تراکم سلول‌های اندوتلیال (e) به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۲، ۱۴]:

$$\frac{\partial e}{\partial t} = D_e \nabla^2 e - \nabla \cdot \left(\frac{\phi_c}{1 + \sigma c_v} e \nabla c_v + \phi_n e \nabla c_f \right) \quad (36)$$

نوآوری دیگر ما به دست آوردن تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور است، زیرا با توجه به بیشتر بودن ضریب انتشار فاکتور رگ‌زایی تومور نسبت به سلول‌های اندوتلیال، این فاکتور به حالت پایدارش می‌رسد. از آنجاکه تومور هم رشد کرده و اندازه‌اش تغییر می‌کند و همچنین سلول‌های تومور فاکتور رگ‌زایی را ترشح می‌کنند، تراکم فاکتور رگ‌زایی را در حالت پایدار متناسب با شعاع متغیر تومور روبه رشد تعریف می‌کنیم. در این قسمت با استفاده از مدل آندرسون و چاپلین [۱۲]، تراکم فاکتور رگ‌زایی را در هر گام زمانی با توجه به شعاع تومور در همان گام زمانی به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$c_{v,r,m}^q = \begin{cases} 1 & 0 \leq r \leq r_2^q \\ \frac{(v-r)^2}{(v-r_2^q)^2} & r_2^q \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (37)$$

$$r = \sqrt{(x-1)^2 + (y-0.5)^2} \quad (38)$$

۴-۲-۲- فرآیند شبیه‌سازی

همان‌طور که اشاره شد، شبیه‌سازی روی شبکه 200×200 اجرا می‌شود که گسسته شده یک بافت 5×5 میلی‌متر است. مقادیر پارامترهای با بعد استفاده شده برای شبیه‌سازی مدل رشد عروقی تومور در جدول (۳) ارائه شده‌اند.

جدول (۳) - مقادیر پارامترهای با بعد استفاده شده برای شبیه‌سازی

مدل رشد عروقی تومور

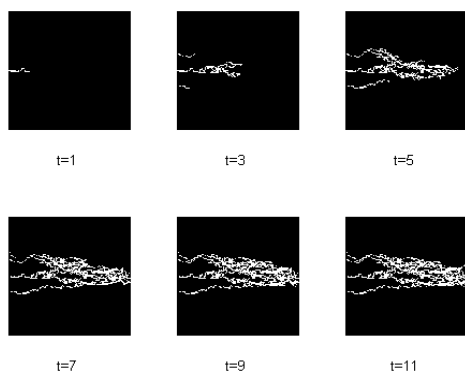
پارامتر	توضیح	مقدار	مرجع
δ	ضریب نابودی ECM	$1.3 \times 10^2 \text{ cm}^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
D_m	ضریب انتشار MDE	$10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
μ_T	ضریب تولید MDE توسط PTC	$1.7 \times 10^{-18} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
μ_T	ضریب تولید MDE توسط QTC	$0.34 \times 10^{-18} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
μ_E	ضریب تولید MDE توسط EC	$0.3 \times 10^{-18} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
λ	ضریب نابودی MDE	$1.7 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
D_o	ضریب انتشار اکسیژن	$10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
γ	ضریب مصرف اکسیژن برای PTC	$6.25 \times 10^{-17} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
γ	ضریب مصرف اکسیژن برای QTC	$3.125 \times 10^{-17} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
ω	ضریب تولید اکسیژن با EC	$10^{-18} \text{ M cells}^{-1} \text{ s}^{-1}$	تخمین زده شده
β	ضریب تولید اکسیژن ECM	$5.8 \times 10^{-2} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$	[۱۴]
σ_{max}	تراکم اولیه اکسیژن	$6.67 \times 10^{-7} \text{ M cm}^{-3}$	[۳۳]
f_0	تراکم اولیه ECM	10^{-10} Mol	[۱۲]

پارامترهای معادله (۳۶) مشابه معادله سلول‌های اندوتلیال در دستگاه معادلات (۱۱) است. شبیه‌سازی‌ها با برنامه‌نویسی در MATLAB R2012b اجرا می‌شود. برنامه‌نویسی براساس حل عددی همزمان دستگاه‌های معادلات دیفرانسیل غیرخطی با مشتق‌های جزئی با روش تفاضل محدود اولر اجرا شده و شامل معادله‌های توصیف‌کننده متغیرهای مدل، ترکیب مدل‌ها

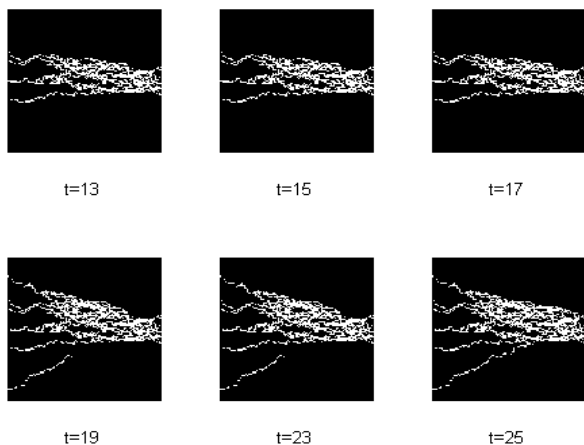
و همچنین الگوریتم‌های پیچیده‌ای برای رشد و حرکت سلول‌های موردنظر می‌شود. با توجه به متفاوت بودن ضرایب انتشار اکسیژن، سلول‌های اندوتلیال و آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی و همچنین شرط پایداری معادلات انتشار، هنگامی که با روش تفاضل محدود اولر گسسته می‌شوند، در این مدل سه دینامیک یا سه گام زمانی متفاوت تعریف می‌کنیم و معادلات و الگوریتم‌ها به صورت سه حلقه تودرتو به روزرسانی می‌شوند، که هر حلقه با توجه به گام زمانی آن حلقه می‌چرخد.

۳- یافته‌ها و بحث

شکل‌های (۲) و (۳) سیر تکاملی تشکیل و پیشروی جوانه‌ها را از رگ اصلی به سمت تومور همراه با اعمال اثر جریان خون نشان می‌دهند.



شکل (۲) - سیر تکامل جوانه‌ها که در آن‌ها مکان و تعداد جوانه‌های اولیه فعال شده از رگ اصلی و اختلاف زمانی میان آن‌ها براساس مدل ارائه شده در بخش مکان‌یابی جوانه‌ها تعیین شده‌اند. در این شکل‌ها زمان به $1/5$ روز نرمالیزه شده است.

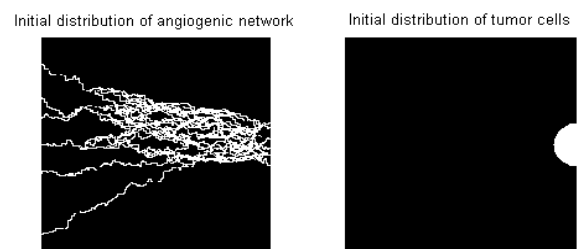


شکل (۳) - ادامه سیر تکاملی جوانه‌ها برای زمان‌های بیشتر.

خارج سلولی در قسمت توموری به علت تهاجم تومور و تولید آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی به وسیله سلول‌های تومور کاهش می‌یابد و به حرکت هاپتوتاکسیس سلول‌های اندوتلیال منجر می‌شود؛ در نتیجه سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌های مویرگی در نزدیکی تومور حرکت و رشد می‌کنند و سبب رشد عروق در ناحیه تومور می‌شوند. در شکل (۵) مشاهده می‌شود با گذشت زمان و رشد بیشتر تومور، به دلیل انتقال اکسیژن به وسیله مویرگ‌های جدید در خارجی‌ترین ناحیه تومور که سلول‌های تکثیری وجود دارند، عروق در قسمت توموری به تدریج رشد می‌کنند و مویرگ‌های جدید به بافت اطراف منتشر می‌شوند. شکل (۶) مراحل رشد عروقی تومور را در طول شبیه‌سازی مدل ترکیبی رگ‌زایی و رشد تومور و شکل (۷) لایه‌های مختلف تومور را در چند زمان مختلف نشان می‌دهد. تومور در ابتدا تنها شامل سلول‌های تکثیری می‌باشد که هرکدام سنی بین ۰ تا ۱۶ ساعت دارند؛ بنابراین در ابتدای فرآیند دینامیک رشد تومور که تراکم اکسیژن کافی است، با گذشت زمان و سپری شدن چرخه سلولی، سلول‌های بخش‌های داخلی تومور به علت نداشتن مکان کافی برای تکثیر خاموش می‌شوند و لایه محیطی و خارجی تومور تکثیری باقی می‌ماند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، تومور به دلیل تکثیر سلول‌های تکثیری موجود در ناحیه پیرامون آن با گذشت زمان رشد می‌کند. سپس ناحیه مرکزی تومور پس از گذشت ۴ روز از شروع رشد عروقی تومور، به دلیل منبع اکسیژن محدود و کاهش جاذبه توسط ماتریس خارج سلولی، نکروتیک شده و تومور شامل سه لایه می‌شود: لایه مرکزی نکروتیک، لایه میانی خاموش و لایه خارجی (محیطی) تکثیری. با توجه به شکل (۷)، از روز ۱۶ به بعد تومور به طور تقریبی حالت تهاجمی به خود می‌گیرد و یک ساختار شاخه‌ای و انگشت مانند را برای تهاجم بیشتر به بافت اطراف تشکیل می‌دهد. در روز ۲۳، بیشتر سلول‌های تومور در ناحیه داخلی نکروتیک می‌شوند، یک لایه میانی از سلول‌ها خاموش می‌شود و سلول‌های تکثیری تهاجمی نجات‌یافته نیز در نوک قسمت‌های انگشت-مانند باقی می‌مانند، که رشد بیشتر تومور به آن‌ها وابسته است. قطر تومور در روز آخر شبیه‌سازی برابر با ۲/۳۵

مشاهده می‌شود ابتدا یک جوانه تشکیل می‌شود؛ بعد از ۴/۵ روز دو جوانه دیگر تشکیل می‌شوند که با جوانه اول در پیشروی به بافت اطراف اختلاف زمانی دارند. جوانه‌ها به سمت میانه ناحیه مهاجرت می‌کنند، که محل تمرکز منبع فاکتور رگ‌زایی است. همچنین درجاتی از پیوند و انشعاب جوانه‌ها پس از ۷/۵ روز مشاهده می‌شود. جوانه چهارم پس از ۱۰/۵ روز تشکیل می‌شود و جوانه‌ها به طور تقریبی پس از ۲۰ روز به توده تومور، که منبع فاکتور رگ‌زایی است، نفوذ می‌کنند. جوانه آخر نیز پس از چند روز تشکیل شده و به سمت تومور همگرا می‌شود و شبکه میکرو عروقی پس از حدود ۳۸ روز به طور کامل تشکیل می‌شود. این نتایج با نتایج تجربی مرجع [۲۳] مطابقت کامل دارد.

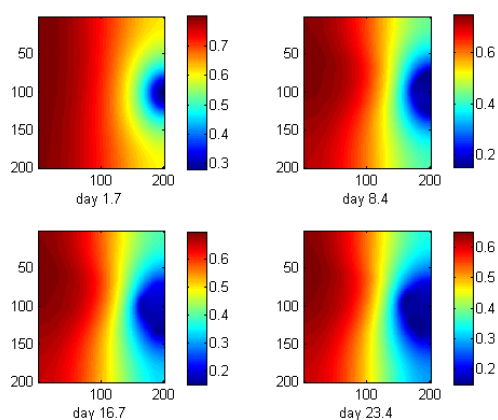
در ادامه، شبکه میکرو عروقی به دست آمده را که به داخل تومور نفوذ کرده است، به عنوان توزیع اولیه عروق در بخش رشد عروقی تومور در نظر می‌گیریم. شکل (۴) توزیع اولیه سلول‌های تومور و شبکه رگ‌زایی را نشان می‌دهد که برای شروع شبیه‌سازی در بخش رشد عروقی تومور استفاده شده‌اند.



شکل (۴) - توزیع اولیه سلول‌های تومور (سمت راست) و توزیع اولیه شبکه رگ‌زایی (سمت چپ).

شکل (۵) مراحل زمانی توزیع مکانی مویرگ‌ها را در طول فرآیند رگ‌زایی در مدل ترکیبی رشد تومور و رگ‌زایی نشان می‌دهد. عروق در ابتدا به اندازه همان تومور اولیه (منبع تولید فاکتور رگ‌زایی) رشد می‌کنند؛ زیرا حرکت سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها (عروق) به تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور و ماتریس خارج سلولی وابسته است و در شکل (۱۱) نیز نشان داده می‌شود تراکم فاکتور رگ‌زایی در قسمت تومور با رشد بیشتر تومور و افزایش جمعیت سلول‌های هاپتوکسی افزایش می‌یابد و به حرکت کموتاکسیس سلول‌های اندوتلیال در آن ناحیه منجر می‌شود. در همان زمان، تراکم ماتریس

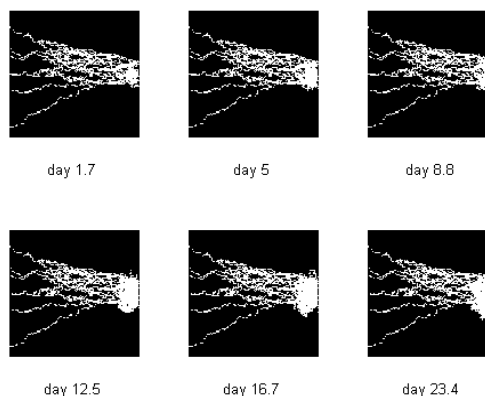
چون در این مدل، تراکم اکسیژن را تنها عامل اثرگذار بر تکثیر سلول‌های تومور و رشد آن در نظر می‌گیریم نتیجه خواهیم گرفت که تراکم اکسیژن در بافتی که تومور در آن رشد می‌کند، در شکل تومور اثر دارد؛ زیرا محدودیت اکسیژن (به‌عنوان یک ماده مغذی) فاکتوری بسیار مهم در تعیین ساختار تومور است و ساختار انگشتی‌مانند تومور در تراکم کم اکسیژن ناشی از رشد محدود به انتشار می‌باشد. با توجه به نتایج شبیه‌سازی، تعداد کل رگ‌های میکرو و سلول‌های تومور به‌طور مداوم با زمان افزایش می‌یابند؛ با وجود این تعداد سلول‌های تکثیری تومور در دوره آخر کاهش می‌یابد.



شکل (۸) - توزیع اکسیژن در محدوده شبیه‌سازی.

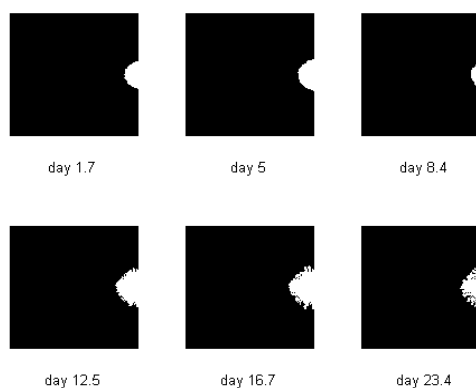
شکل (۸) توزیع اکسیژن را در محدوده شبیه‌سازی نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، اگرچه ناحیه با کمترین تراکم اکسیژن (آبی پررنگ) ممکن است به سمت تومور حرکت کند اما داخل تومور همیشه در وضعیت هایپوکسی قرار دارد. این موضوع تا حدی به این دلیل است که سلول‌های توموری خاموش و نکروتیک در مرکز تومور، اکسیژن کمتری نسبت به سلول‌های تکثیری مصرف می‌کنند. همچنین مشاهده می‌شود بیشترین تراکم اکسیژن در نزدیکی رگ اصلی قرار دارد. شکل‌های (۹) و (۱۰) به ترتیب توزیع آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی و توزیع ماتریس خارج سلولی را در محدوده شبیه‌سازی شده نشان می‌دهند. سلول‌های تومور و سلول‌های اندوتلیال می‌توانند این آنزیم را تولید کنند تا ماتریس خارج سلولی را در بافت سالم اطراف از بین ببرند و فضایی برای انتشار سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های تومور فراهم کند. به عبارت دیگر، نابودی سریع

میلی‌متر می‌شود که در مقایسه با روز اول (قطر یک میلی‌متر)، به‌طور تقریبی $\frac{2}{3}$ برابر شده است.

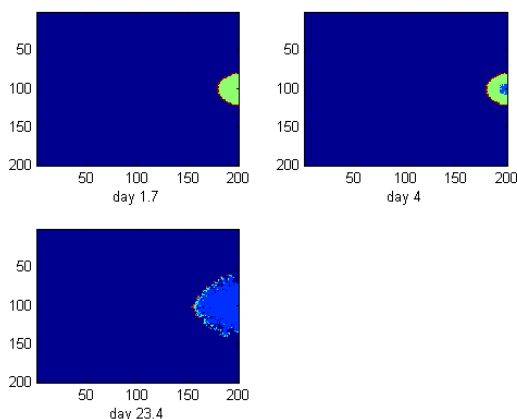


شکل (۵) - توزیع مکانی مویرگ‌های جدید در زمان‌های مختلف

در طول شبیه‌سازی مدل ترکیبی رشد تومور و رگ‌زایی مبتنی بر مدل مکان‌یابی و فقی جوانه‌ها.

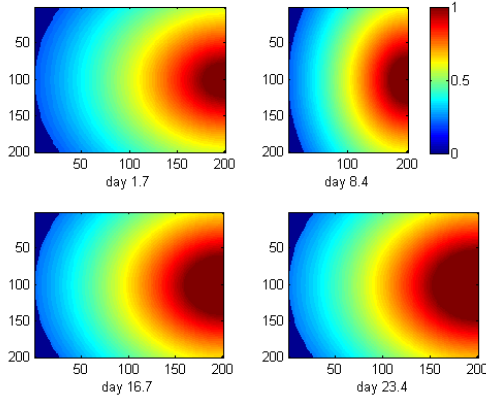


شکل (۶) - مراحل رشد عروقی تومور در مدل ترکیبی.



شکل (۷) - توزیع لایه‌های مختلف سلول‌های تومور در سه زمان مختلف. در اینجا سلول‌های قرمز تکثیری، سلول‌های سبز خاموش و سلول‌های آبی نکروتیک هستند.

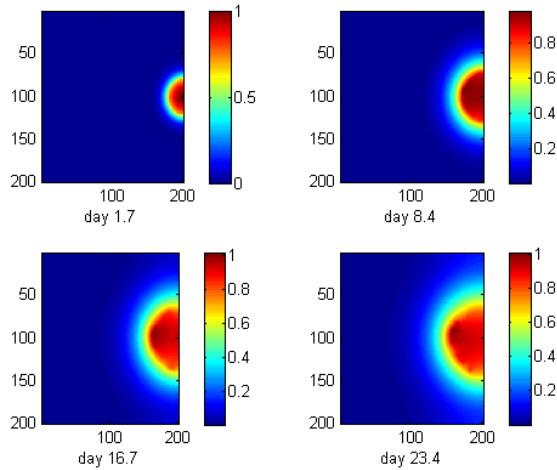
ماتریس خارج سلولی به ایجاد فضای بیشتری برای تهاجم تومور به بافت سالم منجر می‌شود. در شکل (۹) مشاهده می‌شود ناحیه با بیشترین تراکم آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی (قرمز پررنگ) به سمت تومور حرکت می‌کند؛ چون سلول‌های تکثیری تومور بیشتر تهاجمی هستند و آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی بیشتری نسبت به سلول‌های خاموش تولید می‌کنند.



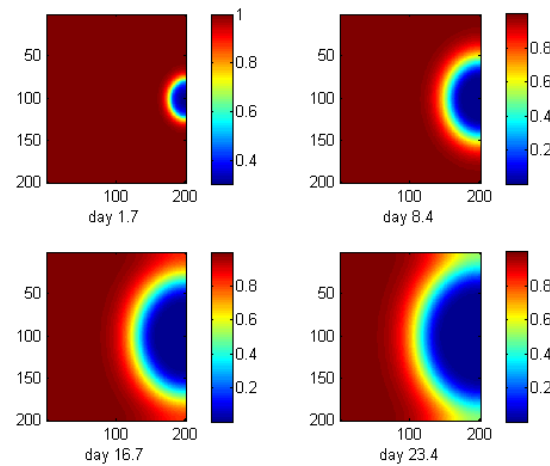
شکل (۱۱)- توزیع فاکتور رگ‌زایی تومور در طول شبیه‌سازی.

۴- نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف بررسی نقش عوامل اثرگذار بر فرآیند رگ‌زایی القایی تومور، شبیه‌سازی و بهبود مدل‌های موجود در زمینه فرآیند رگ‌زایی با در نظر گرفتن جریان خون، مدل‌های ترکیبی رشد تومور و رگ‌زایی اجرا شده است. در بخش اول مدل‌سازی، فرآیند کاملی از رگ‌زایی تومور با در نظر گرفتن جریان خون شبیه‌سازی شد که شامل ترکیب سه مرحله فرآیند رگ‌زایی از جمله؛ مکان‌یابی جوانه، پیشروی جوانه، جریان خون و بازسازی شبکه می‌باشد. سپس با استفاده از تعداد، مکان و زمان ایجاد جوانه‌ها در امتداد رگ اصلی، فرآیند رگ‌زایی تومور (پیشروی جوانه‌ها در ماتریس خارج سلولی و نفوذ به تومور) و همچنین نفوذ جریان خون از طریق ساختار مویرگی شبیه‌سازی شد. ساختار مویرگی با توجه به هر دو عامل تراکم فاکتور رگ‌زایی و تنش ناشی از جریان خون، برای جوانه‌ها و فرآیند انشعاب عروق به دست آمده است. همچنین برای برآورد احتمال انشعاب رگ در مدت‌زمان مشخصی از زمان‌های بعدی، از یک الگوریتم تطبیق زمانی در این مدل استفاده شد. نتایج شبیه‌سازی در این بخش نشان می‌دهد به دلیل اعمال فشار خون و توزیع فاکتور رگ‌زایی تومور در شبکه، یک نوع عملیات هرس شدن در شبکه عروقی توسعه یافته انجام می‌شود؛ چون عروق ساختار استوانه‌ای به خود می‌گیرند و هر دو عامل تراکم فاکتور رگ‌زایی و اندازه تنش برشی دیواره ناشی از جریان خون بر انشعاب تأثیرگذار هستند. مدل ترکیبی مکان‌یابی جوانه،



شکل (۹)- توزیع آنزیم تخریب‌کننده ماتریس خارج سلولی در محدوده شبیه‌سازی.



شکل (۱۰)- توزیع ماتریس خارج سلولی در محدوده شبیه‌سازی.

شکل (۱۱) توزیع فاکتور رگ‌زایی تومور را در طول شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود این فاکتور به حالت پایدار رسیده است و با افزایش اندازه تومور، تراکم آن در ناحیه هایپوکسی داخل تومور افزایش می‌یابد و رشد عروق میکرووی جدید را به سمت تومور جلب می‌کند.

تهاجم بیشتر به بافت اطراف تشکیل می‌دهد که با نتایج فیزیولوژیک سازگار است. مدل ترکیبی رشد تومور و رگ-زایی می‌تواند با در نظر گرفتن اثر جریان خون در قسمت توموری، در مطالعات بعدی کامل‌تر شود و به‌عنوان یک مدل مکمل برای تهاجم یا اثر درمان‌های ضد رگ‌زایی در کاهش سرعت رشد تومور استفاده شود.

۵- مراجع

- [1] S. R. McDougall et al., "Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies," *Bull. Math. Biol.*, vol. 64, no. 4, pp. 673-702, July, 2002.
- [2] H. A. Levine and B. D. Sleeman, "Modelling Tumour-Induced Angiogenesis" in *Cancer Modelling and Simulation*. 1sted, CRC Press, 2003, ch. 6, pp.147-183.
- [3] F. Billy et al., "A pharmacologically-based multiscale mathematical model of angiogenesis and its use in investigating the efficacy of a new cancer treatment strategy," *J. Theor. Biol.*, vol. 260, no. 4, pp. 545-562, Oct, 2009.
- [4] N.V. Mantzaris, S. Webb, H.G. Othmer, "Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis," *J. Math. Biol.*, vol. 49, no. 2, pp. 111-187, Aug, 2004.
- [5] R.K. Jain, "Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy," *Science*, vol. 307, no. 5706, pp. 58-62, Jan, 2005.
- [6] J. Folkman, M. Klagsbrun, "Angiogenic factors," *Science*, vol. 235, no. 4787, pp. 442-447, Jan, 1987.
- [7] B. Addison-Smith, D.L.S. McElwain, P.K. Maini, "A simple mechanistic model of sprout spacing in tumour-associated angiogenesis," *J. Theor. Biol.*, vol. 250, no. 1, pp. 1-15, Jan, 2008.
- [8] A.R.A. Anderson et al., "A gradient-driven mathematical model of antiangiogenesis," *Math Comput Model.*, vol. 32, no. 10, pp. 1141-1152, Nov, 2000.
- [9] G.J. Beattie, J.F. Smyth, "Phase I study of intraperitoneal metalloproteinase inhibitor BB94 in patients with malignant ascites," *Clin. Cancer Res.*, vol. 4, no. 8, pp. 1899-1902, Aug, 1998.
- [10] V.P. Terranova et al., "Human endothelial cells are chemotactic to endothelial cell growth factor and heparin," *J Cell Biol.*, vol. 101, no. 6, pp. 2330-2334, Dec, 1985.
- [11] C.L. Stokes et al., "Chemotaxis of human microvessel endothelial cells in response to acidic fibroblast growth factor," *Lab Invest.*, vol. 63, no. 5, pp. 657-668, Nov, 1990.

پیشروی آن و جریان خون می‌تواند به‌عنوان یک مدل مکمل برای توسعه یک مدل ترکیبی رشد تومور، رگ‌زایی و جریان خون (رشد عروقی تومور)، مدل متاستاز و همچنین مدل شیمی‌درمانی یا درمان ضد رگ‌زایی با استفاده از داروهای مختلف در مطالعات بعدی استفاده شود.

در مرحله بعد، شبیه‌سازی فرآیند کاملی از رشد عروقی تومور اجرا شد که شامل ترکیب دو فرآیند دینامیک تکثیر و مرگ سلول‌های تومور (رشد تومور) و رگ‌زایی می‌باشد. در این قسمت، رشد تومور و رگ‌زایی به‌وسیله تغییرات محیط شیمیایی شامل تراکم اکسیژن، فاکتور رگ‌زایی تومور و ماتریس خارج سلولی، با یکدیگر ترکیب شدند. همچنین با استفاده از الگوریتم رشد مناسب برای تومور، اثر تراکم اکسیژن زمینه بر شکل و ساختار تومور بررسی شد؛ زیرا مطالعات تجربی نشان می‌دهند که ساختار انگشتی مانند تومور در تراکم کم اکسیژن، ناشی از رشد محدود به انتشار است. نتایج شبیه‌سازی‌ها در این بخش، نشان می‌دهند که عروق میکرو در قسمت توموری همراه با تومور رشد می‌کنند؛ زیرا حرکت سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌ها به تراکم فاکتور رگ‌زایی تومور و ماتریس خارج سلولی وابسته است. با توجه به افزایش تراکم فاکتور رگ‌زایی در قسمت تومور و همچنین تخریب ماتریس خارج سلولی در این قسمت، سلول‌های اندوتلیال در نوک جوانه‌های مویرگی در محدوده تومور حرکت و رشد می‌کنند و به رشد عروق در ناحیه توموری منجر می‌شوند که با نتایج مدل‌ها و مطالعات تجربی سازگار است. همچنین براساس نتایج شبیه‌سازی‌ها، در ابتدای فرآیند دینامیک رشد تومور که تراکم اکسیژن کافی است؛ با گذشت زمان و سپری شدن چرخه سلولی، سلول‌های بخش‌های داخلی تومور به دلیل نداشتن مکان کافی برای تکثیر، خاموش می‌شوند و لایه محیطی و خارجی تومور تکثیری باقی می‌ماند و تومور به دلیل تکثیر سلول‌های تکثیری با گذشت زمان رشد می‌کند. سپس ناحیه مرکزی تومور پس از سه تا چهار روز به دلیل محدودیت اکسیژن، نکروتیک شده و تومور، سه لایه (نکروتیک، خاموش و تکثیری) می‌شود. همچنین نتایج نشان می‌دهند از روز ۱۶ به بعد، تومور به‌طور تقریبی حالت تهاجمی به خود می‌گیرد و یک ساختار انگشتی مانند را برای

- [26] J. Wu et al., "Coupled modeling of blood perfusion in intravascular, interstitial spaces in tumor microvasculature," *J Biomech*, vol. 41, no. 5, pp. 996-1004, Dec., 2008.
- [27] J.A. Sherratt, M.A.J. Chaplain, "A new mathematical model for avascular tumour growth," *J Math Biol*, vol. 43, no. 4, pp. 291-312, Oct., 2001.
- [28] J.P. Ward, J.R. King, "Mathematical modelling of avascular-tumour growth II: Modelling growth saturation," *Math Med Biol*, vol. 16, no. 2, pp. 171-211, Jun, 1999.
- [29] H.M. Byrne, M.A.J. Chaplain, "Mathematical models for tumour angiogenesis: numerical simulations and nonlinear wave solutions," *Bull. Math. Biol.*, vol. 57, no. 3, pp. 461-486, May, 1995.
- [30] M.E. Orme, M.A.J. Chaplain, "Two-dimensional models of tumour angiogenesis and anti-angiogenesis strategies," *Math Med Biol*, vol. 14, no. 3, pp. 189-205, Sep., 1997.
- [31] C.J.W. Breward, H.M. Byrne, C. E. Lewis "A multiphase model describing vascular tumour growth," *Bull. Math. Biol.*, vol. 65, no. 4, pp. 609-640, Jul., 2003.
- [32] C.J.W. Breward, H.M. Byrne, C.E. Lewis, "Modelling the interactions between tumour cells and a blood vessel in a microenvironment within a vascular tumour," *Eur J Appl Math*, vol. 12, no. 5, pp. 529-556, Oct., 2001.
- [33] P. Hahnfeldt et al., "Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy," *Cancer Res*, vol. 59, no. 19, pp. 4770-4775, Oct., 1999.
- [34] E. Bavafaye-Haghighi et al., "Multiscale cancer modeling: In the line of fast simulation and chemotherapy," *Math Comput Model*, vol. 49, no. 7, pp. 1449-1464, Apr, 2009.
- [35] A. Stéphanou et al., "Mathematical modelling of flow in 2D and 3D vascular networks: Applications to anti-angiogenic and chemotherapeutic drug strategies," *Math Comput Model*, vol. 41, no. 10, pp. 1137-1156, May, 2005.
- [36] S. R. McDougall, A.R.A. Anderson, M.A.J. Chaplain, "Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies," *J Therm Biol*, vol. 241, no. 3, pp. 564-589, Aug, 2006.
- [37] S. R. McDougall et al, "Modelling the impact of pericyte migration and coverage of vessels on the efficacy of vascular disrupting agents," *Math Model Nat Phenom*, vol. 5, no. 1, pp. 163-202, 2010.
- [38] A. R. A. Anderson et al., "Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment," *Cell*, vol. 127, no. 5, pp. 905-915, Dec, 2006.
- [12] A.R.A. Anderson, M.A.J. Chaplain, "Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis," *Bull. Math. Biol.*, vol. 60, no. 5, pp. 857-899, Sep., 1998.
- [13] J. Panovska, H.M. Byrne, P.K. Maini, "Mathematical modelling of vascular tumour growth and implications for therapy," in *Mathematical Modeling of Biological Systems*, Volume I, Birkhäuser Boston, 2007, ch. 18, p. 205-216.
- [14] Y. Cai, S.X. Xu, J. Wu, Q. Long, "Coupled modelling of tumour angiogenesis, tumour growth and blood perfusion," *J. Theor. Biol.*, vol. 279, no. 1, pp. 90-101, Jun, 2011.
- [15] J. Folkman, "Tumor angiogenesis: therapeutic implications," *N Engl J Med*, vol. 285, no. 2, pp. 1182-1186, Nov., 1971.
- [16] A.R.A. Anderson et al., "Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis," *Comput Math Methods Med*, vol. 2, no. 2, pp. 129-154, 2000.
- [17] I. Ramis-Conde, M.A.J. Chaplain, A.R.A. Alexander, "Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue," *Math Comput Model*, vol. 47, no. 5, pp. 533-545, March, 2008.
- [18] H.B. Frieboes et al., "Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth-II: Tumor invasion and angiogenesis," *J. Theor. Biol.*, vol. 264, no. 4, pp. 1254-1278, Jun, 2010.
- [19] H. Levine, B.D. Sleeman, M. Nilsen-hamilton, "Mathematical modeling of the onset of capillary formation initiating angiogenesis," *J Math Biol*, vol. 4, no. 3, pp. 195-238, March, 2001.
- [20] M.E. Orme, M.A.J. Chaplain, "A mathematical model of vascular tumour growth and invasion," *Math Comput Model*, vol. 23, no. 10, pp. 43-60, May, 1996.
- [21] S. Sun et al., "A deterministic model of growth factor-induced angiogenesis," *Bull. Math. Biol.*, vol. 67, no. 2, pp. 313-337, March, 2005.
- [22] V. Capasso, D. Morale, "Stochastic modelling of tumour-induced angiogenesis," *J Math Biol*, vol. 58, no. 1-2, pp. 219-233, Jan, 2009.
- [23] R.D.M Travasso et al., "Tumor angiogenesis and vascular patterning: a mathematical model," *PLoS One*, vol. 6, no. 5, p. e19989, May, 2011.
- [24] P. Macklin et al., "Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth," *J Math Biol*, vol. 58, no. 4-5, pp. 765-798, Apr., 2009.
- [25] A. Stéphanou et al., "Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptive tumour-induced angiogenesis," *Math Comput Model*, vol. 44, no. 1, pp. 96-123, Jul., 2006.

- [42] F. Hosseini, N. Naghavi, "Modeling of tumor induced angiogenesis: combination of stochastic sprout spacing and sprout progression," *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, Accepted.
- [43] N. Naghavi et al., "Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic sprouting and blood flow modeling," *Microvasc. Res.*, 107, pp. 51-64, Sep, 2016.
- [39] R.P. Araujo, D.L.S. McElwain, "A mixture theory for the genesis of residual stresses in growing tissues II: solutions to the biphasic equations for a multicell spheroid," *SIAM J APPL MATH*, vol. 66, no. 2, pp. 447-467, 2005.
- [40] P. Gerlee, A.R.A. Anderson, "Evolution of cell motility in an individual-based model of tumour growth," *J Therm Biol*, vol. 259, no.1, pp. 67-83, Jul, 2009.
- [41] F. Hosseini, N. Naghavi, "Two dimensional mathematical model of tumor angiogenesis: coupling of avascular growth and