

Presenting a Heterogeneous Tumor Growth Model based on Cellular Automata Algorithm by Considering the Effect of Effective Immune Cells: Study the Model from Cancer Therapy Viewpoint

Pourhasanzade, Fateme¹ / Sabzposhan, S. Hojat^{2*} / Makvandi, Danial³

¹ – Ph.D. Student, Research Laboratory of Biomedical Signals and Sensors, Biomedical Engineering Department, Iran University of Science and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

² - Assistant Professor, Biomedical Engineering Department, Iran University of Science and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

³ - Ph.D. Student, Research Laboratory of Biomedical Signals and Sensors, Biomedical Engineering Department, Iran University of Science and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2019.107536.1478

Received: 7 May 2019

Revised: 19 May 2019

Accepted: 23 August 2019

KEYWORDS

Heterogeneous Tumor Growth Modeling
Effective Immune Cells
Cellular Automata

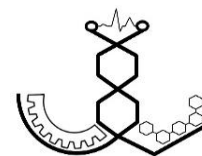
ABSTRACT

Cancer is a leading cause of death in the world. Mathematical and computer models may help scientists to better understand it, and improve current treatments. They may also introduce new aspects of therapy. In this paper, a Cellular Automata model of tumor by emphasizing on immune system is presented. Considering the spatio-temporal heterogeneity that is not considered in most mathematical models, is one of the novelty of this work. In presented model each tumor cell in a square lattice can interact with both immune and normal cells in its Moore neighborhood. The rules for updating the states of the model are stochastic. Modeling tumor cells scaping from immune system and their survivance and considering immune system recurrence into the studied tissue is another innovation of this model. The results of our simulations are presented with/without considering immune system. The growth fraction and necrotic fraction are considered as output parameters of model as well as a 2-D graphical growth presentation. Results show that considering the heterogeneity will improve the compatibility of the model with biological reality and experimental studies. It can be seen that the number of immune cells increases during the tumor growth and follows the same dynamics as tumor cells. In this paper, we have innovatively focused on the effect of model parameters on different steps of tumor growth from the cancer therapy viewpoint.

***Corresponding Author**

Address	Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran
Postal Code	1684613114
E-Mail	sabzposh@iust.ac.ir
Tel	+98-21-73225729
Fax	+98-21-73225777





ارائه‌ی یک مدل رشد تومور ناهمگون با اثر سلول‌های موثر ایمنی بر اساس اتوماتای سلولی: بررسی مدل از نقطه‌نظر درمانی

پورحسن‌زاده، فاطمه^۱ / سبزوپوشان، سید حجت^{۲*} / نوزادمکوندی، دانیال^۳

^۱ - دانشجوی دکتری، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۲ - استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۳ - دانشجوی دکتری بیوالکتریک، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.107536.1478

پذیرش: ۱ شهریور ۱۳۹۸

بازنگری: ۲۹ اردیبهشت ۱۳۹۸

ثبت در سامانه: ۱۷ اردیبهشت ۱۳۹۸

چکیده

واژه‌های کلیدی

سرطان یکی از عوامل اصلی مرگ در دنیای امروز است. مدل‌های ریاضی و کامپیوتری می‌تواند به محققان در درک بهتر این بیماری و بهبود روش‌های درمانی فعلی کمک کند. مدل‌های جدید ارائه شده ممکن است به معرفی روش‌های درمانی جدیدی منجر شود. در این مقاله، یک مدل اتوماتای سلولی شبکه‌ی مربعی از رشد تومور جامد، بدون رگ و ناهمگون با در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی ارائه شده است. در نظر گرفتن توام ناهمگونی زمانی و مکانی در فرایند رشد که در بسیاری از مدل‌ها در نظر گرفته نشده، یکی از نوآوری‌های این مدل است. علاوه بر اندرکنش سلول سالم-تومور، هر سلول تومور در شبکه‌ی مدل می‌تواند با سلول‌های ایمنی در همسایگی خود نیز اندرکنش داشته باشد. فرار و حتی نجات سلول توموری از سلول‌های ایمنی و در نظر گرفتن مدلی ساده برای نمایش اثر فراخوانی سیستم‌های ایمنی به بافت مورد مطالعه، از دیگر نوآوری‌های این مقاله به شمار می‌رود. در این تحقیق، قوانین تغییر حالات هر سلول با استفاده از مدلی تصادفی تعریف شده است. شبیه‌سازی‌ها در این مقاله برای دو حالت با/بدون در نظر گرفتن سیستم ایمنی انجام شده است. علاوه بر نمایش گرافیکی دوبعدی رشد، پارامترهای کسر رشد و کسر نکروتیک به عنوان خروجی‌های مدل در نظر گرفته شده است. شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که مدل با ساختار ناهمگون، نتایج سازگارتری با بیولوژی سرطان داشته و با داده‌های تجربی انطباق بیشتری دارد. همچنین شبیه‌سازی‌ها نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های موثر ایمنی با دینامیکی مشابه سلول‌های توموری افزایش می‌یابد. در این مقاله هم‌چنین به مقایسه‌ی نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌ها با نتایج مطرح شده در مراجع و بررسی تاثیر پارامترهای مدل در مراحل مختلف رشد از نقطه‌نظر درمانی پرداخته شده است.

مدل‌سازی رشد تومور

ناهمگون

اتوماتای سلولی

سلول‌های موثر ایمنی

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

تلفن +۹۸-۲۱-۷۳۲۲۵۷۲۹

۱۶۸۴۶۱۳۱۱۴

دورنگار +۹۸-۲۱-۷۳۲۲۵۷۷۷

sabzposh@iust.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در جامعه‌ی بشری است. پیش‌بینی می‌شود که میزان مرگ ناشی از سرطان تا سال ۲۰۳۰ به ۱۳/۱ میلیون نفر در جهان برسد [۱]. هم‌چنین با افزایش سن جامعه در کشورهای در حال توسعه، انتظار می‌رود که تعداد مبتلایان به این بیماری افزایش یابد. در این شرایط روش‌های درمانی بهتر می‌تواند باعث افزایش طول عمر بیماران شود. از این رو، سرطان یکی از زمینه‌های تحقیقاتی است که توجه و بودجه‌ی زیادی را به خود اختصاص داده است [۲].

مدل‌سازی ریاضی و کامپیوتری رشد تومور با استفاده از روش‌های گوناگونی از جمله استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی^۱ (ODE) یا جزئی^۲ (PDE)، مونت‌کارلو^۳ (MC) و اتوماتای سلولی^۴ (CA) انجام شده که می‌تواند به درک بهتر دینامیک پیش‌رفت سرطان کمک کرده [۳] و در نهایت منجر به ارائه‌ی راه‌حل‌های مفیدی برای پیش‌گیری و درمان سرطان شود [۲]. از آن‌جا که رشد تومور یک فرایند بیولوژیکی پیچیده^۵ است، پیش‌بینی وضعیت رشد تومور دشوار می‌باشد. از طرفی محققان هنوز اطلاعات کاملی در مورد سلول‌ها و اندرکنش آن‌ها با هم و با محیط اطراف ندارند، بنابراین در شرایط فعلی پیش‌بینی قطعی در مورد رشد سلول دشوار به نظر می‌رسد. حتی در آزمایش‌های in-vitro که در آن شرایط محیطی به خوبی کنترل می‌شود، اثرات تصادفی همیشه حضور داشته و پیش‌بینی را مشکل می‌کنند [۴]. با این استدلال منطقی به نظر می‌رسد که دینامیک رفتارهای سلول و اندرکنش بین آن‌ها به صورت تصادفی در نظر گرفته می‌شود [۵].

امروزه از آزمایش‌های in-silico برای تجزیه و تحلیل مشاهدات in-vivo و in-vitro سرطانی بسیار استفاده می‌شود [۲]. آزمایش‌های مجازی و شبیه‌سازی‌ها امکان مشاهده‌ی اثر درمان‌های گوناگون بر سلول‌های سرطانی را فراهم ساخته و می‌تواند پروتکل این درمان‌ها را بهبود بخشیده یا درمان جدیدی ارائه نماید [۶]. مدل‌های ریاضی می‌توانند از آزمایش‌های وقت‌گیر و پرهزینه جلوگیری کرده و در واقع بیش‌تر از استفاده از گونه‌های بیولوژیکی زنده چون موش‌های سرطانی، در وقت صرفه‌جویی می‌کنند. در مدل‌سازی ریاضی تومور بدون رگ^۶ باید به این نکته توجه کرد که ابتدا تومور به

صورت نمایی رشد می‌کند [۳]. از آن‌جا که تومور برای رشد به مواد غذایی نیاز داشته و مواد غذایی با یک فرایند دیفیوژن دریافت می‌شوند، با بزرگ‌تر شدن تومور، دسترسی آن به مواد غذایی محدودتر می‌شود. به همین دلیل اندازه‌ی یک تومور بدون رگ به قطر چند میلی‌متر محدود می‌شود [۷]. با این دیدگاه، مدل گمپرتز^۷ (رابطه‌ی ۱) یکی از اولین تلاش‌ها برای مدل‌سازی تجربی تغییرات ماکروسکوپیکی حجم تومور با گذشت زمان مبتنی بر واکنش شیمیایی [۸، ۹] و سازگار با یافته‌های تجربی است [۴].

$$V = V_0 \exp(B - \exp(-At)) \quad (1)$$

در این رابطه، V_0 حجم اولیه بوده و A و B ثابت‌هایی هستند که با استفاده از داده‌های تجربی به دست می‌آیند [۸]. لازم به ذکر است که تومورها دینامیک پیچیده‌تری نسبت به این‌گونه مدل‌ها دارند. مدل‌های مبتنی بر رشد گمپرتز اگر چه ویژگی‌های عمده‌ی رشد تومور را می‌گیرند اما نمی‌توانند مکانیزم‌های میکروسکوپیکی را توصیف کنند [۸].

دسته‌ی دیگری از مدل‌های ریاضی که تا حد ممکن به صورت سازگار با بیولوژی طراحی شده و از آن برای درک بهتر دینامیک تومور و پاسخ آن به درمان استفاده می‌شود، مدل‌های مبتنی بر رقابت‌های جمعیتی هستند. یکی از معروف‌ترین فرمالیزم‌های مبتنی بر رقابت، مدل شکار-شکارچی^۸ بوده که بر مبنای معادلات ode می‌باشد. معادلات رقابتی لوتکا-ولترا^۹ یکی از مصادیق سیستم شکار-شکارچی است که می‌تواند اندرکنش بین سه جمعیت سلولی (سالم، سرطانی و ایمنی) را توصیف کند [۱۰]. با استفاده از معادلات رقابتی لوتکا-ولترا می‌توان پارامترهای گوناگون مربوط به رشد و رقابت بین سلولی و تاثیر هر یک بر دینامیک رشد را مورد بررسی قرار داد [۱۱].

از دیگر انواع مدل‌های یقینی، مدل‌های یقینی واکنش-انتشار^{۱۰} بوده که از آن برای مدل‌سازی رشد فضایی تومورها استفاده می‌شود [۷]. در این مدل‌ها معمولاً فرض می‌شود که رشد تومور یک پدیده‌ی انتشار موجی است. این نوع از انتشار با حرکت تصادفی سلول‌های سرطانی حاصل می‌شود. احتمالاً اولین مدل اثر دیفیوژن همراه با محدودکنندگی غلظت مواد غذایی بر رشد تومور جامد، توسط برتون مطرح شده است [۱۲]. پس از آن

^۶ Avascular^۷ Gompertz^۸ Prey_Predator^۹ Competition Lotka_Volterra Model^{۱۰} Reaction-Diffusion^۱ Ordinary Differential Equation^۲ Partial Differential Equation^۳ Monte Carlo^۴ Cellular Automata^۵ Complex



مطالعه قرار گرفته و برای اندازه‌گیری ناهمگونی از نظریه‌ی اطلاعات و معیار آنتروپی شانون استفاده شده است. گرین و هم‌کارانش نیز دو مدل رشد سرطانی شامل مدل رشد تصادفی بر مبنای عامل و مدلی بر مبنای معادلات دیفرانسیل-انتگرال پیشنهاد داده که در این مدل‌ها، ناهمگونی به صورت نرخ رشد تومور وابسته به دینامیک گذر سلول سرطانی و خاموش در نظر گرفته شده است [۲۷]. از آن‌جا که حل مدل‌های ارائه شده شامل معادلات دیفرانسیل غیرخطی است، نسبتاً دشوار بوده و به نظر می‌رسد که استفاده از مدل‌های بر مبنای قوانین^۲ برای مدل‌سازی ناهمگونی مناسب‌تر باشد. از این رو، در این مقاله با تاکید بر اثر ناهمگونی بر روند رشد تومور، مقاومت به درمان و شکست درمان انتخابی در توقف درمان، به بررسی اثرات درمانی پارامترهای مدل پرداخته شده است.

همان‌طور که بیان شد، مدل‌سازی سرطان با روش‌هایی کلاسیک مانند معادلات دیفرانسیل، معمولاً به حل معادلات پیچیده نیاز داشته و یا شامل روش‌های عددی با زمان اجرای زیاد است. در این مقاله، از اتوماتای سلولی^۳ (CA) برای توصیف صورت فیزیکی و دقیق رشد تومور استفاده شده است. رویکرد این تحقیق، ساده‌سازی فرایندهای پیچیده‌ی اصلی آزمایشگاهی در شبیه‌سازی کامپیوتری است، به طوری که نتایج حاصل از شبیه‌سازی هر چه بیشتر با یافته‌های تجربی مطابقت داشته باشد. از این رویکرد در بسیاری از تحقیقات پیشین نیز استفاده شده است [۲۸]. به طور کلی CA ابزاری قدرتمند برای شبیه‌سازی پدیده‌های پیچیده با استفاده از قوانین ساده است. اجزای ساده‌ی تشکیل دهنده از طریق کنش و واکنش با یک‌دیگر می‌توانند رفتارهای پیچیده را شبیه‌سازی کنند. در واقع، CA سیستم دینامیکی گسسته‌ای است که رفتار آن کاملاً بر اساس ارتباط محلی استوار است. در اتوماتای سلولی، فضا به صورت یک شبکه تعریف می‌شود. هر خانه در شبکه، یک سلول نامیده شده و در هر لحظه تنها می‌تواند یک حالت از مجموعه‌ی حالات تعریف شده را اختیار کند. در اتوماتای سلولی، زمان به صورت گسسته بوده و حالت جدید هر سلول در هر مرحله با در نظر گرفتن حالت قبلی و حالت سلول‌های همسایه‌ی آن و طبق قانونی از پیش تعیین شده به دست می‌آید [۲۹]. مدل‌سازی مبتنی بر CA را می‌توان در دسته‌ی مدل‌های بر پایه‌ی سیستم بیولوژی [۳۰] و مدل‌های بر مبنای قوانین قرار داد. قوانین در سیستم اتوماتای سلولی چگونگی اثرپذیری هر سلول از سلول‌های همسایه را مشخص می‌کند. یک سلول در صورتی

مدل‌های زمانی-مکانی زیادی برای اندرکنش جمعیت‌های سلولی و موادغذایی پیشنهاد شده است. مدل‌های ریاضی ارائه شده، بسته به هدف مدل‌سازی و سطح جزئیات در نظر گرفته شده، دسته‌ی وسیعی از معادلات دیفرانسیلی را شامل می‌شوند. همچنین مطالعه‌ی کاملی در زمینه‌ی مدل‌سازی ریاضی و کنترل چرخه‌ی تکثیر سلولی توسط سوپرنیاک و هم‌کارانش و کیمل و هم‌کارانش انجام شده است [۱۳-۱۵].

مدل‌های بسیاری وجود دارند که به توصیف ریاضی سیستم ایمنی می‌پردازند. محققانی هم‌چون مریل به مدل‌سازی کنترلی پاسخ ایمنی پرداخته‌اند [۱۶]. حتی مدل‌هایی نیز به بررسی تعاملات سیستم ایمنی و رشد تومور پرداخته‌اند. مروری بر این مدل‌ها در مقاله‌ی [۱۷] ارائه شده است. اکثر این مدل‌ها یقینی بوده و در آن‌ها از معادلات دیفرانسیل کلی [۱۸] و جزئی [۱۹] استفاده شده است. مرور کاملی از مدل‌های تومور-سیستم ایمنی توسط آدام و بلومو [۲۰] و ویلکی [۲۱] انجام شده است. بلوکود و هم‌کارانش [۲۲] مدلی را برای مراحل اولیه‌ی ابتلا به سرطان در مقیاس سلولی معرفی کرده‌اند. در مدل آن‌ها رقابت بین سرطان و سلول‌های ایمنی بر اساس نظریه‌ی جنبشی برای ذرات فعال و نظریه‌ی بازی در نظر گرفته شده است. این مدل روی جهش‌های دارویی به عنوان نشانه‌های ایمنی-سرطان تاکید دارد. اگر چه این مدل در مقیاس سلولی بوده اما آن‌ها ادعا کرده‌اند که با توسعه‌ی مدل، ارتباط بین مقیاس سلولی و ماکروسکوپی در رشد سرطان قابل مطالعه خواهد بود. محققان دیگری هم‌چون افتیما [۲۳] نیز به مروری کوتاه بر مدل‌های ریاضی غیرمکانی تعاملات سیستم ایمنی-تومور پرداخته‌اند. کوزنتسوف [۲۴] نیز مدل‌های ریاضی اصلی نمایش دهنده‌ی اندرکنش سیستم ایمنی با سلول‌های تومور را مرور کرده است. از طرفی، یکی از عوامل موثر در تکامل رشد تومور و درمان این بیماری، ناهمگونی^۱ داخلی تومور است [۲۵]. ناهمگونی به معنی تجمع گونه‌های مختلف سلولی بوده و چون گونه‌های مختلف سلولی رفتارهای متفاوتی در برابر درمان از خود نشان می‌دهند، ناهمگونی به عنوان یکی از دلایل مهم در مقاومت به درمان سرطان شناخته می‌شود. بنابراین درک درستی از ناهمگونی تومور می‌تواند به یافتن درمانی موثر کمک کند.

جفری وست و هم‌کارانش یک مدل تکاملی سلولی-مولکولی از رشد تومور پیشنهاد داده که در آن سلول حاوی اطلاعات مولکولی مربوط به ژنوم است [۲۶]. ناهمگونی در این مدل با در نظر گرفتن نرخ رشد لگاریتمی وابسته به چگالی سلولی مورد

^۳ Cellular Automata

^۱ Heterogeneity

^۲ Rule based Models

شکوری [۵] برای شبیه‌سازی رشد تومور از ترکیب اتوماتای سلولی شبکه‌ی گاز و پاتر سلولی بر مبنای مدل دورمن و دویچ استفاده کردند. سپس قائمی و هم‌کارانش در یک مقاله‌ی دیگر، اثر مواد غذایی بر رشد تومور را برای بهبود دقت مدل در شبیه‌سازی مورد توجه قرار داده و برای شبیه‌سازی دینامیک رشد سرطان از مدل CA احتمالی^۶ دوبعدی در چارچوب واکنش-انتشار استفاده کردند.

ریس و هم‌کارانش مدل اتوماتای سلولی دوبعدی ($N \times N$) احتمالاتی از رشد تومور جامد بدون رگ را با در نظر گرفتن رقابت میان سلول‌های سرطانی و سالم بر سر مواد غذایی یا فضا مطرح نمودند [۳]. قوانین گذر در این مدل وابسته به پتانسیل رشد سلول‌های سرطانی و سالم همسایه می‌باشد. یکی از جدیدترین مدل‌های رشد تومور مغزی GBM توسط زولپها و هم‌کارانش [۳۵] بر مبنای اتوماتای سلولی کروتز^۷ مطرح شده است. آن‌ها گذر بین سلول‌های غیر توموری و سلول‌های سرطانی را به عنوان انتقال فاز در یک سیستم فیزیکی مدل کردند. اگر چه این مدل ابتکاری از دیدگاه فیزیکی بسیار جالب توجه است اما وجود زوایای موجود در نمایش دوبعدی مدل رشد تومور چندان با واقعیت سازگار نیست. از طرفی نتایج مربوط به تغییرات زمانی تعداد انواع سلول‌ها، شعاع تومور و حجم آن چندان با واقعیت فیزیولوژیکی سازگار نبوده و با نمونه‌های آزمایشگاهی مقایسه نشده است.

در ایران نیز تحقیقات بسیاری روی مدل‌سازی رشد تومور انجام شده است که از آن جمله می‌توان به ارائه‌ی مدل چند مقیاسه‌ی رشد تومور با استفاده از شبکه‌ی عصبی مصنوعی توسط باوفا و هم‌کارانش [۳۶] و مدل‌سازی رشد تومور بدون رگ با روش المان محدود توسط ایرانمنش و نظری [۳۷] اشاره کرد. مدل‌های ریاضی تصادفی و وقفی رشد عروقی تومور نیز توسط روغنی یزدی و هم‌کارانش [۳۸] و نقوی و هم‌کارانش [۳۹] مطرح شده است. پژوهش‌های انجام شده توسط دکتر آسمانی و دانشجوینانشان در دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی (برای مثال [۴۰]) در حوزه‌ی مدل‌سازی سرطان نیز بسیار قابل توجه است. مدل توزیع دارو در رگ‌های ریز تومور توسط سفیدگر و هم‌کارانش [۴۱] نمونه‌ی دیگری از تلاش محققان ایرانی در حوزه‌ی مدل‌سازی سرطانی است. به علاوه، مطالعات گسترده در زمینه‌ی مدل‌سازی رشد تومور

همسایه‌ی سلول دیگر خوانده می‌شود که بتواند آن سلول را در یک مرحله و بر اساس قانون حاکم تحت تاثیر قرار دهد. همسایگی مور^۱ و وان-نیومان^۲ از جمله همسایگی‌های معروف در اتوماتای سلولی می‌باشند (شکل ۱).



شکل (۱) - دو نوع همسایگی شامل همسایگی مور (o) و وان-نیومان (x) برای سلول واقع در مرکز

در این مقاله به مرور معروف‌ترین مدل‌های رشد تومور بر مبنای اتوماتای سلولی پرداخته شده و ویژگی‌های این مدل‌ها با ذکر جزئیات بیشتر در جدول (۱) گردآوری شده است. یکی از اولین مدل‌های رشد قطعی تومور بر مبنای CA توسط داچینگ و برای بیان مساله‌ی رشد بر مبنای آنالیز رقابت دو گونه‌ی سلولی مطرح شده است [۳۱]. اندازه‌ی کوچک شبکه ناشی از محدودیت‌های محاسباتی آن زمان، از جمله ایرادهای این مدل می‌باشد. محققان دیگری این مدل را با افزایش تعداد سلول‌های شبکه و معرفی قوانین بیشتر، توسعه دادند. کی و هم‌کارانش یک مدل احتمالاتی رشد تومور را برای توضیح منحنی رشد گمپرتز و با فرض وجود سلول‌های پیچیده در مدل (سیستم ایمنی درگیر با سلول سرطانی) ارائه کردند [۳۲]. عدم نمایش انباشت سلول‌های سرطانی مرده به صورت هسته‌ی مردگی (نکروتیک)، از جمله مشکلات این مدل است [۳۱]. کانسال و هم‌کارانش مدل احتمالاتی رشد تومور مغزی^۳ (GBM) را با در نظر گرفتن بافت به صورت شبکه‌ی نورونی سه‌بعدی مطرح کردند. در این مدل رفتار ماکروسکوپی یک تومور بدخیم مغزی با استفاده از عوامل میکروسکوپی بیان شده است [۱۸، ۲۰]. این مدل می‌تواند از اندازه‌ی کوچک (۱۰۰۰ سلول) تا یک تومور کامل (۱۰^{۱۱} سلول) رشد کند [۳۳]. این مدل بعداً توسط تورکواتو توسعه داده شد [۸]. دورمن و دویچ یک مدل دوبعدی احتمالاتی را برای رشد تومور بدون رگ مطرح کردند [۳۴]. در این مدل هر سایت شبکه حاوی یک سرطان یا نکروتیک و دارای پنج کانال سرعت بوده و احتمال تقسیم سلولی (میتوز)، نکروز^۴ و آپوپتوز^۵ وابسته به غلظت مواد غذایی و چگالی سلولی محلی است [۳۱].

^۵ Apoptosis

^۶ Probabilistic

^۷ Creutz

^۱ Moore

^۲ Von Neumann

^۳ Glioblastomamultiform

^۴ Necrosis

بر مبنای مبانی اتوماتای سلولی توسط دکتر جعفری و هم‌کارانشان (برای مثال [۴۲]) در دانشگاه علوم پزشکی تهران، نمونه‌ی دیگری از تلاش محققان ایرانی در این حوزه است. مدل‌سازی رشد تومور بدون رگ با استفاده از مدل‌های بر مبنای عامل و اتوماتای سلولی نیز توسط پورحسن‌زاده و هم‌کارانش [۴۳، ۴۴] انجام شده است.

جدول (۱) - ویژگی‌های اصلی مدل‌های رشد تومور مرور شده

مدل	خصوصیات: شبکه، همسایگی، تعداد حالت‌ها و قوانین	تاثیر درمان	سیستم ایمنی	سرطان مشخص	سخت‌افزار نرم‌افزار
[۳۱] [۴۸]	مدل: اتوماتای سلولی دوبعدی / شبکه: مربعی 10×10 / همسایگی: وان نیومن / بعد فضای شبیه‌سازی: ۱ / تعداد حالت‌ها: ۳، ۱-سلول‌های نرمال، ۲-سلول با رشد سریع، ۳-سلول مرده (جای خالی) / قوانین: یقینی و محلی (سلول می‌تواند زنده باشد با تقسیم شدن، زنده باشد بدون تقسیم شدن یا بمیرد)	حذف تومور با جراحی بدون مقایسه با نتایج تجربی	-	-	نامشخص
[۳۲]	مدل: اتوماتای سلولی دوبعدی/شبکه: مربعی $N \times N$ / همسایگی: وان نیومن / بعد فضای شبیه‌سازی: ۱ / تعداد حالت‌ها: ۴، ۱-سلول مرده‌ی تومور، ۲-سلول زنده‌ی تومور، ۳-سلول سالم، ۴-سلول پیچیده (سلول ایمنی) / قوانین: احتمالاتی، غیرمحلی (سلول تومور می‌تواند تکثیر شده، با سلول‌های ایمنی اندرکنش داشته یا بمیرد.)	-	✓	-	نامشخص
[۸] [۳۳]	مدل: اتوماتای سلولی سه‌بعدی/ شبکه: نورونی (حداقل $1/5$ میلیون سلول/ همسایگی: تمام سلول‌هایی که با سلول سطح مشترک دارند / بعد فضای شبیه‌سازی: ۱ / تعداد حالت‌ها: ۴، ۱-سلول تکثیر شونده‌ی سرطانی، ۲-سلول خاموش سرطانی، ۳-سلول نکروتیک، ۴-سلول سالم (جای خالی) / قوانین: احتمالاتی، غیرمحلی (سلول تومور می‌تواند زنده با تقسیم شدن، زنده بدون تقسیم شدن یا نکروتیک باشد)	شبیه‌سازی اثر دارو پس از جراحی (با افزودن حساسیت یافت به دارو)	-	سرطان مغز (GBM)	کامپیوترهای موازی IBM (AIX) SP2
[۴۹]	مدل: هایپرید اتوماتای سلولی دوبعدی/ شبکه: مربعی $N \times N$ (۲۰۰ یا $100 = N$) / همسایگی: وان نیومن / بعد فضای شبیه‌سازی: ۴ / ۱- فضای سلولی، ۲- فضای غلظت محلی H^+ ، ۳- فضای غلظت محلی گلوکز، ۴- فضای عروقی / تعداد حالت‌های فضای سلولی: ۴ / ۱- سلول سالم، ۲- سلول تومور، ۳- شبکه‌ی تصادفی از رگ‌های ریز محلی، ۴- سلول مرده (جای خالی) / قوانین: یقینی، محلی (سلول می‌تواند زنده با تقسیم شدن، زنده بدون تقسیم شدن یا مرده باشد) / دو میدان پیوسته (انتشار H^+ و گلوکز)	-	-	-	محیط کار C/DEC Alpha Unix
[۳۴]	مدل: اتوماتای سلولی شبکه‌ی گاز ترکیبی دوبعدی / شبکه: مربعی 200×200 / همسایگی: وان نیومن / بعد فضای شبیه‌سازی: ۱ / تعداد حالت‌ها: ۱۰ حالت گسسته (دو نوع سلول (تومور یا سلول نکروتیک) که هر کدام با چهار کانال جهت و یک کانال استراحت بیان می‌شوند) / قوانین: احتمالاتی، محلی (سلول می‌تواند زنده باشد با تقسیم شدن، زنده باشد بدون تقسیم شدن، بمیرد یا نکروتیک شود) / دو میدان پیوسته (سیگنال‌های شیمیایی منتشر شده توسط سلول‌های مرده و مواد غذایی)	شبیه‌سازی درمان‌های مختلف بر رشد تومور (جراحی، تغییر در خواص سلولی، ...)	-	-	نامشخص
[۵۰]	مدل: ریاضی بر مبنای اتوماتای سلولی ترکیبی دوبعدی / شبکه: ۶ ضلعی عروقی / همسایگی: نامشخص / بعد فضای شبیه‌سازی: ۲ (سلولی، عروقی) / تعداد حالت‌های فضای سلولی: ۳ (سلول تکثیر شونده‌ی تومور، سلول خاموش تومور، سلول سالم (جای خالی) / قوانین: احتمالاتی (سلول می‌تواند زنده با تقسیم شدن، زنده بدون تقسیم شدن یا در اثر دارو مرده باشد) / دو میدان پیوسته (انتشار مواد غذایی و دارو)	شبیه‌سازی شیمی درمانی CHOP	-	تومور خاص (NHL)	-
[۵۱]	مدل: شبه اتوماتای سلولی سه‌بعدی متفاوت از اتوماتای سلولی کلاسیک / شبکه: مکعبی یک میلیون سلولی / همسایگی: مور سه‌بعدی (۲۶ سلولی-همسایه‌های متصل به یک کنج) / بعد فضای شبیه‌سازی: یک / تعداد حالت‌ها: چهار / ۱- سلول سالم، ۲- سلول تومور، ۳- رگ‌های ریز، ۴- سلول مرده (جای خالی) / قوانین: احتمالاتی، بر اساس ژنوتایپ سلول و بر مبنای خصوصیات سرطان مطرح شده توسط هاناها و وینبر (۲۰۰۰)، (سلول می‌تواند تکثیر شود، بمیرد یا سیگنال رگ‌زایی ارسال نماید)	-	-	-	شبیه‌سازی با ++C
[۳۵]	مدل: اتوماتای سلولی دوبعدی/ شبکه: $N \times N$ ($N=50$ و 710) / همسایگی: مور (شعاع ۱) / بعد فضای شبیه‌سازی: ۱ / تعداد حالت‌ها: ۴ (سلول تکثیر شونده‌ی سرطانی، خاموش سرطانی، نکروتیک، سالم) / قوانین: یقینی، محلی (مدل‌سازی گذر بین سلول غیر توموری و سرطانی: انتقال فاز در یک سیستم فیزیکی و مستقل از شعاع تومور)	-	-	-	نامشخص

شبهه‌سازی با جاوا	-	-	-	مدل: اتوماتای سلولی ترکیبی دوبعدی / شبکه: مربعی 150×150 سلولی / همسایگی: مور / بعد فضای شبهه‌سازی: چهار، ۱- فضای مواد غذایی، ۲- فضای اسید، ۳- فضای عروق، ۴- فضای سلول / تعداد حالت‌های فضای سلولی: چهار، ۱- سلول سالم، ۲- سلول تومور، ۳- رگ‌های ریز، ۴- سلول مرده (جای خالی) / قوانین: احتمالاتی، محلی، بر مبنای خصوصیات سرطان مطرح شده توسط هاناها و وینبر در سال ۲۰۰۷ (سلول می‌تواند تکثیر شود، بمیرد یا سیگنال رگ‌زایی ارسال نماید)، تولید سلول‌های سرطانی از روی جهش ژنتیکی سلول‌های سالم و بررسی اثر این جهش روی سیگنال‌های شیمیایی اطراف / دو میدان پیوسته (سیگنال‌های شیمیایی ناشی از غلظت مواد غذایی، PH و بازدارنده‌های رشد)
پکیج g2 و زبان برنامه نویسی فرتن	-	-	بررسی احتمال اثر درمان بر سلول سرطانی، درمان بهینه (از نظر زمان تزریق دارو، ...)	مدل: اتوماتای سلولی دوبعدی / شبکه: $N \times N$ سلولی ($N=255$) / همسایگی: مور با شعاع ۱ / بعد فضای شبهه‌سازی: یک / تعداد حالت‌ها: چهار / ۱- سلول سالم (NoC)، ۲- سلول سرطانی (CC)، ۳- سلول نکروتیک (NeC)، ۴- سایت خالی (ES) / قوانین: احتمالاتی، محلی (توزیع یک‌نواخت مواد غذایی روی شبکه)
نامشخص	-	-	-	مدل: اتوماتای سلولی ترکیبی در چارچوب واکنش-انتشار، مدل پاتز (CPM) برای معرفی اندرکنش سلول-سلول و LGCA برای شبهه‌سازی حرکت سلول/شبکه: مربعی 400×400 / همسایگی: مور / بعد فضای شبهه‌سازی: یک / تعداد حالت‌ها: سه، ۱- سلول سالم، ۲- سلول سرطانی، ۳- سلول مرده / قوانین: احتمالاتی (هر سلول می‌تواند تقسیم شود، حرکت کند، بمیرد یا برای مواد غذایی با سلول‌های دیگر رقابت کند)
شبهه‌سازی با C++	-	-	-	مدل: اتوماتای سلولی دوبعدی / شبکه: $N \times N$ سلولی ($N=750$) در مدل اولیه و شروع از $N=50$ پس از بهینه‌سازی کدها) / همسایگی: مور با شعاع ۱ / بعد فضای شبهه‌سازی: یک / تعداد حالت‌ها: چهار / ۱- سلول‌های تکثیرشونده سرطانی بنیادی، ۲- سلول‌های تکثیرشونده سرطانی غیربنیادی، ۳- سلول خاموش سرطانی، ۴- فضای خالی / قوانین: احتمالاتی (هر سلول سرطانی (بنیادی یا غیربنیادی) در صورت یافتن فضای خالی تصادفی در همسایگی خود، می‌تواند تکثیر شود یا حرکت کند. در صورت نیافتن فضای خالی به سلول خاموش سرطانی تبدیل شود. هر سلول سرطانی غیربنیادی با احتمال مشخصی می‌میرد)

سرطانی، از جمله نوآوری‌های این مقاله بوده که در مقالات کم‌تر به آن توجه شده است.

نوآوری مهم دیگر مربوط به تحلیل‌های درمانی بوده به طوری که مدل ارائه شده قادر به نمایش فرار سلول‌های سرطانی از توده‌ی تومور می‌باشد. این مساله یکی از پدیده‌های بسیار مهم در مشاهدات بالینی گزارش شده است.

در مواردی با تغییر پارامترهای ورودی مدل، تومورهایی با ساختار نامتقارن و تکامل شاخه‌ای^۱ نیز مشاهده شده اما از آن‌جا که تمرکز اصلی این مطالعه روی تومورهای شاخه‌ای نیست از بیان جزئیات مربوط به آن‌ها خودداری شده است.

با توجه به نتایج این مدل در مرحله‌ی تشخیص ضایعه می‌توان گفت که این مدل از نظر درمانی بسیار مفید است. وجود سیستم ایمنی قبل از مرحله‌ی تشخیص ضایعه اثری در رشد تومور نداشته و پس از آن سلول‌های توموری تشکیل دهنده‌ی توده سیگنال‌هایی را به محیط میکرووی اطراف فرستاده و منجر

از آن‌جا که با استفاده از ایده‌ی اتوماتا در مدل‌سازی رشد سرطان می‌توان به مطالعه‌ی رفتار ماکروسکوپی با در نظر گرفتن اجزای میکروسکوپی پرداخت [۴۵]، در این مقاله یک مدل اتوماتای سلولی تصادفی برای رشد تومور بدون رگ جامد ارائه شده است. در این راستا از ساختار معروف شکار-شکارچی برای بیان اندرکنش سلول‌ها استفاده شده است. سپس پارامترهای مدل از نقطه‌نظر درمانی (انتخاب داروی مشخص و تعیین زمان مشخص از رشد برای اعمال آن دارو) و در راستای توقف رشد تومور مورد بررسی قرار گرفته است. هم‌چنین از آن‌جا که ناهمگونی در رشد تومور در مقاومت به درمان موثر بوده و در بسیاری از نتایج آزمایشگاهی به عنوان عامل شکست درمان گزارش شده است، در این مقاله ساختار تومور به صورت ناهمگون در نظر گرفته شده است.

در نظر گرفتن ورود سیستم ایمنی به بافت مورد مطالعه با روشی بسیار ساده و سربازگیری سلول ایمنی در حضور عامل

^۱ Branching Evolution



شکل (۲) - ساختار هتروژن و لایه‌ای چندسلولی تومور، شامل سلول‌های نکروتیک، لایه‌ی سلول‌های غیر تکثیرشونده و لایه‌ی سلول‌های تکثیرشونده

در ادامه به توضیح سایر فرضیه‌هایی که برای معرفی مدل پیشنهادی در این مقاله در نظر گرفته شده پرداخته شده است.

۱-۲- شبکه

شبکه‌ی اتوماتای سلولی مربعی دوبعدی شامل $L \times L$ سلول به عنوان بافت مرجع انتخاب شده است.

۲-۲- حالت سلول‌ها

هر سایت (i, j) این شبکه نماینده‌ی یک سلول بیولوژیکی است. ناهمگونی تومور با استفاده از پنج نوع جمعیت سلولی فرض شده در مدل شامل سلول‌های سالم، تومور تکثیرشونده، تومور غیر تکثیرشونده، نکروتیک و ایمنی ایجاد می‌شود. به علاوه، مرگ سلول توموری ناشی از اندرکنش با سلول موثر ایمنی نیز در این مدل به صورت متمایز از حالت نکروتیک در نظر گرفته شده است. حذف سلول‌های مرده از بافت توسط فرایند فاگوسیت انجام می‌شود. بنابراین فرض شده است که این سلول‌ها تغییر حالت داده و به سلول سالم یا فضای خالی تبدیل می‌شوند. از این رو، مطابق جدول (۲) شش حالت برای هر سلول شبکه‌ی اتوماتا در نظر گرفته شده است.

جدول (۲) - شش حالت سلول در شبکه‌ی اتوماتا و رنگ اختصاص داده شده به آن‌ها در نمایش گرافیکی مدل

رنگ	توضیح	حالت
سبز	سلول سالم یا فضای خالی (NoC یا EmS)	۰
آبی	توموری تکثیرشونده (PTC)	۱
زرد	سلول موثر ایمنی (EIC)	۲
قرمز	سلول مرده ناشی از اثر سیستم ایمنی (DeC)	۳
سبز تیره	توموری غیر تکثیرشونده (NTC)	۴
قرمز تیره	نکروتیک (NeC)	۵

لازم به ذکر است که تنها سلول PTC می‌تواند تکثیر شود. از آن‌جا که سیستم ایمنی نقش مهمی در رشد تومور (به ویژه تومورهای بدون رگ) ایفا می‌کند، اندرکنش تومور-سلول ایمنی در مدل لحاظ شده است. از این رو، سلول‌های موثر

به فراخوانی سیستم ایمنی می‌شوند. میزان تاثیر پارامترهای مختلف مدل در مراحل مختلف رشد نیز مورد بررسی قرار گرفته و پیش‌بینی شده که اثر داروهایی مانند ستوکسی‌مب اپی‌لیموماب در کدام یک از مراحل رشد می‌تواند بیش‌تر باشد. در ادامه، در بخش ۲ به معرفی مدل پیشنهادی پرداخته شده است. نتایج شبیه‌سازی‌ها برای رشد تومور و مقایسه‌ی آن‌ها با نتایج تجربی in-vivo در بخش ۳ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که مدل پیشنهادی قادر به شبیه‌سازی‌هایی سازگار با نتایج تجربی است. بحث در مورد نتایج و نکاتی در مورد ادامه‌ی کار نیز در بخش ۴ بیان شده است.

۲- مواد و روش‌ها

فرض می‌شود که فرایند رشد تومور از چند سلول شروع شده، اندازه و تعداد سلول‌ها افزایش یافته و تومور به صورت ناهمگون و لایه‌ای چندسلولی^۱ (MCL) به رشد خود ادامه می‌دهد. توجه به ساختار تومور از نقطه‌نظر ناهمگونی یکی از نوآوری‌های این تحقیق می‌باشد. هدف اصلی این مقاله بررسی مدل از نقطه‌نظر درمانی بوده و ناهمگونی به عنوان یکی از عوامل موثر در شکست درمان انتخابی، مقاومت به دارو و مرگ‌باری تومور گزارش شده است [۲۵]. در این مدل، ناهمگونی در حوزه‌ی مکان با ساختار لایه‌ای و انواع متفاوت سلول‌های توموری نمایش داده شده و ناهمگونی در حوزه‌ی زمان نیز با در نظر گرفتن تبدیل انواع گونه‌های سلول به هم در طول فرایند رشد لحاظ شده است. در یک ساختار کروی چندسلولی، هر چه تومور بیش‌تر رشد کند، دست‌یابی هسته یا مرکز کره به مواد غذایی مشکل‌تر می‌شود، زیرا سلول‌های بیرونی تومور تمایل بیش‌تری به مصرف سریع‌تر مواد غذایی دارند [۸]. بنابراین سلول‌های نزدیک به هسته (در لایه‌ی میانی) می‌توانند قابلیت تکثیر خود را از دست داده و وارد مرحله‌ی خاموش شوند. سلول‌های خاموش (غیر تکثیرشونده) هنوز زنده هستند و با دست‌یابی به مواد غذایی کافی می‌توانند دوباره فعال شوند [۸]. به علاوه، هسته‌ی داخلی به دلیل دوری از مواد غذایی از سلول‌های مرده (نکروتیک) تشکیل شده است که توده‌ی نکروتیک را تشکیل می‌دهد. هسته‌ی خارجی شامل سلول‌های تومور فعال (تکثیرشونده) است [۸]. تنها این نوع از سلول‌های توموری قابلیت تکثیر را داشته و می‌توانند در میتوز شرکت کنند. مطابق شکل (۲) نواحی حلقوی و هم‌مرکز تومور به ترتیب از داخل به خارج شامل لایه‌های نکروتیک، غیر تکثیرشونده و تکثیرشونده می‌باشند.

^۱ Multicellular Layers

ریاضی/محاسباتی ارائه شده به مدل‌های واقعی رشد تومور در بدن انسان نزدیک‌تر خواهد شد. به علاوه، با تقویت سلول‌های ایمنی در ایمونوتراپی می‌توان روش درمانی موثری را در کنار شیمی‌درمانی و رادیوتراپی انتخاب کرد.

۲-۵-۱- قوانین مربوط به تکثیر سلول PTC (میتوز) و

اندرکنش بین سلول تومور-سلول سالم

هر سلول PTC می‌تواند با احتمال p_{mit} که تابعی از زمان و مکان است، تکثیر شود. برای اطمینان از تطابق نتایج مدل بر منحنی گمپرتز، دینامیک مدل به گونه‌ای در نظر گرفته شده است که احتمال تقسیم در شعاع‌های بزرگ‌تر از شعاع بیشینه‌ی خارجی (R_{max}) برابر با صفر باشد. این مساله اثرات فشار دینامیکی محیط اطراف بر رشد تومور را نشان داده و بنابراین رشد تومور در این شعاع به دلیل فقدان مواد غذایی متوقف خواهد شد. احتمال p_{mit} با رابطه‌ی (۲) بیان می‌شود [۳۳].

$$p_{mit} = p_0 \left(1 - \frac{r}{R_{max}}\right) \quad (2)$$

در این رابطه، p_0 احتمال پایه‌ی تقسیم و r فاصله‌ی سلول تقسیم‌شونده (والد) از مرکز شبکه را نشان می‌دهد.

در هر مرحله‌ی زمانی، تلاش برای تقسیم هر سلول PTC بررسی می‌شود. اگر یک سلول PTC تمایل به تقسیم داشته باشد، که وجود/عدم وجود فضای خالی برای سلول دختر جدید بررسی می‌شود. اگر حداقل یک فضای خالی یا یک سلول سالم در همسایگی وجود داشته باشد، سلول PTC مورد نظر به دو سلول دختر PTC تقسیم خواهد شد. بنابراین یکی از سلول‌های دختر در موقعیت مشابه والد خود باقی مانده و سلول دختر دوم به فضای خالی منتقل می‌شود. اگر بیش از یک فضای خالی یا سلول سالم در همسایگی وجود داشته باشد، سلول PTC یکی از موقعیت‌های خالی را به صورت تصادفی انتخاب کرده و سلول دختر دوم به آن‌جا خواهد رفت.

با رشد تومور، فرض می‌شود که به مرور به شکل یک کره‌ی چندسلولی تبدیل خواهد شد. اگر سلول PTC با احتمال p_{mit} نتواند تکثیر شود یا فضای خالی برای تکثیر پیدا نکند، در این صورت تغییر حالت داده و به سلول NTC تبدیل می‌شود. به عبارت دیگر، از حالت صفر به حالت چهار تغییر می‌یابد.

در هر گام زمانی، متوسط شعاع تومور (R_t) در حال رشد بوده و ضخامت لایه‌ی خارجی (شامل سلول‌های PTC)، ضخامت

ایمنی^۱ در مدل وارد شده و فرض شده است که سلول ایمنی فقط می‌تواند در مبارزه با سلول‌های PTC و NTC شرکت کند. به علاوه در طول فرایند رشد، سلول‌های تومور می‌توانند از خطر سیستم ایمنی نجات یافته و حتی از سلول‌های ایمنی فرار کنند. این مساله یکی از یافته‌های تجربی بسیار مهم در حوزه‌ی سرطان‌شناسی بوده و یکی از دلایلی است که تومور با وجود حضور سیستم ایمنی به راحتی به رشد خود ادامه می‌دهد. از نقطه‌نظر درمانی، توجه به نجات از سیستم ایمنی و فرار از آن اهمیت زیادی دارد. نوآوری دیگر این مدل، در نظر گرفتن احتمال فرار سلول‌های تومور از سلول‌های موثر ایمنی می‌باشد.

۲-۳- سلول‌های موثر ایمنی

سلول‌های موثر ایمنی در نظر گرفته شده در این مقاله شامل سلول‌های کشنده‌ی طبیعی^۲ (NK) و لنفوسیت‌های کشنده‌ی CTL^۳ می‌باشند. این سلول‌ها در تومور نفوذ کرده و ممکن است منجر به القای آپوپتوز در سلول‌های تومور هدف شوند. بسته به سیتوکین^۴ و سایر سیگنال‌های موجود در محیط اطراف تومور، سلول‌های ایمنی جدید به بافت وارد شده و می‌توانند (ممکن است) در جهت کمک و یا (ممکن است) بازدارندگی رشد بر تومور اثر بگذارند. این ویژگی بیولوژیکی سرطان، به عنوان یکی از نوآوری‌ها در مدل ارائه شده، به صورت فرایندی تصادفی لحاظ شده است.

۲-۴- همسایگی

در این مدل از همسایگی مور با شعاع یک استفاده شده است.

۲-۵- قوانین

سه نوع واکنش سلولی در مدل در نظر گرفته شده است.

۱- رقابت جمعیت‌های سلولی به صورت رابطه‌ی شکار-شکارچی، شامل اندرکنش بین سلول تومور-سلول سالم برای دستیابی به منابع غذایی و فضای خالی و اندرکنش بین سلول تومور-سلول ایمنی، شامل قوانین مربوط به فرار سلول‌های تومور از سلول‌های موثر ایمنی

۲- تکثیر سلول PTC (میتوز)

۳- حرکت تصادفی سلول ایمنی در جست‌وجوی سلول توموری قوانین این مدل احتمالاتی بوده و فرض شده که مواد غذایی به صورت یک‌نواخت در شبکه توزیع شده است. حضور سلول‌های ایمنی از نقطه‌نظر درمانی اهمیت به‌سزایی دارد، چرا که مدل

^۱ Cytotoxic T Lymphocyte

^۲ Cytokine

^۱ Effective Immune Cells

^۲ Natural killer

این حالت در مدل پیشنهادی در نظر گرفته نشده است. زیرا فرض شده است که بلافاصله پس از مرگ یک سلول ایمنی، سلول ایمنی جدید جای آن را می‌گیرد.

۲-۶- شرایط اولیه

در ابتدا فرض می‌شود که کل شبکه با سلول‌های سالم (حالت صفر) پوشانده شده است. حالت سلول در مرکز شبکه در شروع زمان شبیه‌سازی از صفر به PTC تغییر داده می‌شود. سلول‌های موثر ایمنی نیز در ابتدا به تعداد 0.1% از کل سلول‌های بافت به صورت تصادفی داخل شبکه قرار داده می‌شود. در بخش بعد نتایج مربوط به حضور و عدم حضور سیستم ایمنی، با در نظر گرفتن مقادیر 0.2 ، 0.11 و $0.37/5$ به ترتیب برای a ، b و R_{max} بیان شده است. پارامتر R_{max} بیان‌گر بیشینه‌ی شعاع رشد تومور مغزی بوده که از مراجع علمی استخراج شده است. مقادیر a و b به گونه‌ای انتخاب شده است که روند رشد تومور از لحاظ کیفی بر نتایج تجربی منطبق باشد. پارامترهای مورد استفاده در این مدل در جدول (۳) ارائه شده است.

جدول (۳) - معرفی و شرح کوتاه پارامترهای مدل پیشنهادی

پارامتر	توضیح
$R_i(m)$	شعاع متوسط تومور
$R_n(m)$	شعاع متوسط لایه‌ی نکروتیک
GF (m)	کسر رشد (نسبت تعداد کل سلول‌های تکثیر شونده به کل سلول‌های توموری) در زمان m
NF (m)	کسر نکروتیک (نسبت تعداد کل سلول‌های نکروتیک به کل سلول‌های توموری) در زمان m
$p_{mit}(i, j, m)$	احتمال تکثیر PTC واقع در مکان (i, j) در زمان شبیه‌سازی m
k2	احتمال وجود سلول ایمنی در فضای خالی هر سایت شبکه
k3	احتمال تشخیص سلول بیگانه (غیر خودی) توموری توسط سلول ایمنی و مبارزه با آن
k4	احتمال مرگ سلول تومور و حذف آن بر اثر فاگوسیت از شبکه

۳- یافته‌ها و بحث

در این مقاله شعاع تومور، تعداد سلول‌ها، کسر رشد (نسبت تعداد سلول‌های تکثیرشونده به تعداد کل سلول‌های توموری)، کسر نکروتیک (نسبت تعداد سلول‌های نکروتیک به تعداد کل سلول‌های توموری) و نرخ رشد ویژه (زمان دو برابر شدن اندازه‌ی تومور^۱) به عنوان پارامترهای خروجی در سه مرحله‌ی

لایه‌ی میانی (شامل سلول‌های NTC) و شعاع لایه‌ی نکروتیک (R_n) مطابق رابطه‌ی (۳) محاسبه می‌گردد.

$$\begin{aligned} \text{ضخامت لایه‌ی خارجی} &= a \times R_t^{2/3} \\ \text{ضخامت لایه‌ی میانی} &= b \times R_t^{2/3} \\ R_n &= R_t - (a + b) \times R_t^{2/3} \end{aligned} \quad (3)$$

در این رابطه a و b پارامترهای ثابت و وابسته به دینامیک رشد تومور آزمایشگاهی می‌باشند. اگر فضای خالی در فاصله‌ی کم‌تر از ضخامت لایه‌ی خارجی باشد، سلول PTC می‌تواند تقسیم شود. بنابراین سلول سالم موجود در فضای خالی در مرحله‌ی بعد به سلول PTC تبدیل شده و سلول PTC اولیه در همان حالت باقی می‌ماند. در غیر این صورت، سلول PTC در گام زمانی بعدی به سلول NTC تبدیل می‌شود.

هم‌چنین، اگر فاصله‌ی یک سلول NTC از لبه‌ی تومور بیش از مجموع ضخامت لایه‌ی خارجی و ضخامت لایه‌ی میانی باشد، به دلیل کمبود مواد غذایی به حالت نکروتیک (حالت ۵) تبدیل می‌شود. همان‌طور که اشاره شد، سلول‌های NeC در هسته‌ی کره تجمع کرده و در طول زمان تغییر حالت نخواهند داشت.

۲-۵-۲- قوانین مربوط به سیستم ایمنی

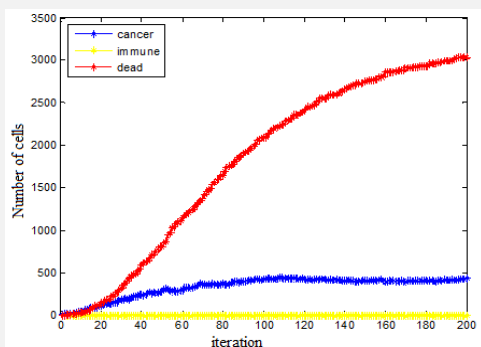
از آن‌جا که سلول‌های موثر ایمنی می‌توانند به بافت مورد نظر وارد شده، آزادانه حرکت کرده و به جست‌وجوی سلول تومور بپردازند، فرض شده که احتمال قرار گرفتن سلول ایمنی در هر سایت خالی شبکه برابر با k_2 است. در واقع با این روش اثر فراخوانی سیستم ایمنی به بافت مورد نظر به صورتی ساده مدل شده است. به علاوه با تغییر این احتمال می‌توان اثرات متفاوت ایمنی‌درمانی را مدل کرد. در مواجهه‌ی یک سلول تومور با یک سلول ایمنی ممکن است یکی از سه حالت زیر رخ دهد.

۱- سلول PTC و NTC ممکن است با احتمال k_3 با سلول موثر ایمنی که در همسایگی آن قرار دارد، مبارزه کرده و در گام زمانی بعدی حالت آن به حالت ناپایدار ۳ تغییر کند. سلول مرده در اثر مواجهه با سلول موثر ایمنی می‌تواند با احتمال k_4 پس از گذشت چند گام زمانی و بر اثر فاگوسیت از شبکه حذف شود. سلول مرده تغییر حالت داده و به مکان خالی تبدیل می‌شود.

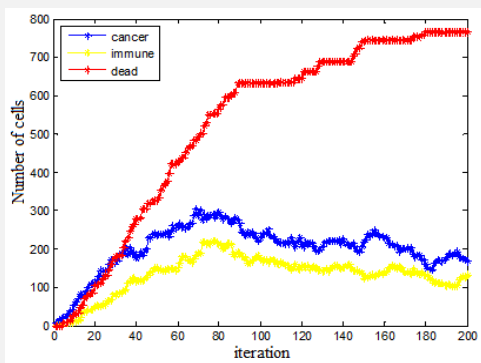
۲- سلول PTC از دست سلول ایمنی همسایه نجات یافته و حالت قبلی خود را حفظ می‌کند. در این حالت سلول EIC هم‌چنان به جست‌وجو برای یافتن سلول توموری ادامه می‌دهد.

۳- سلول EIC ممکن است بر اثر سلول PTC و NTC بمیرد و به فضای خالی (حالت صفر) تبدیل شود. لازم به ذکر است که

^۱ Tumor doubling time



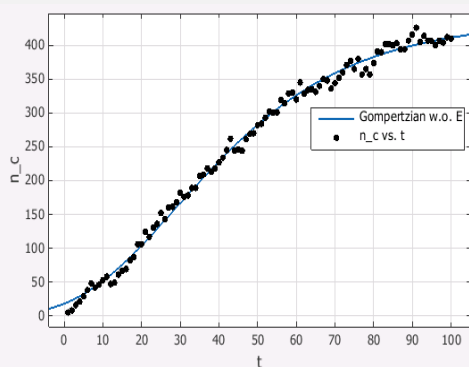
الف



ب

شکل (۴) - تعداد سلول‌های نکروتیک، سرطانی و ایمنی در طول شبیه‌سازی، الف) بدون در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی، ب) با در نظر گرفتن اثر ایمنی درمانی

در شکل (۵) دینامیک رشد سلول‌های PTC در مدل بدون حضور سیستم ایمنی با منحنی گمپرتز مقایسه شده است.



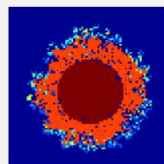
شکل (۵) - تعداد سلول‌های PTC نسبت به زمان بدون در نظر گرفتن سیستم ایمنی، نقاط سیاه بیان‌گر نتایج شبیه‌سازی و خط ممتد بیان‌گر منحنی گمپرتز منطبق بر آن است

هم‌چنین نمایش دینامیکی تعداد سلول‌های PTC و EIC در مدل با در نظر گرفتن سیستم ایمنی و مقادیر $0/1$ ، $0/15$ و $0/35$ به ترتیب برای k_2 ، k_3 و k_4 در شکل (۶) با منحنی

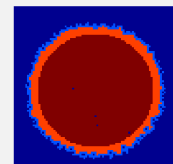
ضایعه‌ی قابل تشخیص (شعاع تومور ۵ میلی‌متر)، تشخیص تومور (شعاع تومور ۱۸/۵ میلی‌متر) و مرگ (شعاع تومور ۲۵ میلی‌متر) برای مقایسه‌ی نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌ها با نتایج مطرح شده در مقاله‌ی تورکاتو ارائه شده است.

۳-۱- گرافیک رشد

رشد گرافیکی تومور در طول زمان در شکل (۳) ارائه شده و تعداد سلول‌های نکروتیک، سرطانی (PTC+NTC) و ایمنی در طول گام‌های زمانی در شکل (۴) نشان داده شده است. در ابتدا مدل بدون در نظر گرفتن سیستم ایمنی شبیه‌سازی شده است. سایر پارامترهای مدل به صورت $p_0=0/7$ و $L=100$ می‌باشد. سپس اثر سلول‌های ایمنی در مدل بررسی شده است. شعاع بیشینه‌ی تومور (R_{max}) در هر دو حالت یک‌سان در نظر گرفته شده است. مشاهده می‌شود که رشد گرافیکی تومور با در نظر گرفتن سلول ایمنی، کم‌تر متقارن است. این موضوع با مقایسه‌ی مقادیر کورولیشن لبه‌های دو شکل (۳-الف و ۳-ب) با یک دایره به شعاع میانگین شعاع لبه‌ی تکثیرشونده تحقیق شده است. مقدار به دست آمده برای شکل (۳-الف) برابر با $0/192$ بوده که نسبت به کورولیشن شکل (۳-ب) برابر با $0/0598$ به یک نزدیک‌تر است. به نظر می‌رسد که این نتیجه با مشاهدات تجربی سازگاری بیشتری داشته باشد. بنابراین در نظر گرفتن سلول‌های ایمنی (و تغییر در احتمال‌های k_3 و k_4) در مدل می‌تواند به نمایش تومورها با ساختار نامتقارن و تکامل شاخه‌ای^۱ تومور منجر شود که در عمل در بعضی از مطالعات تجربی مشاهده شده است. تکامل شاخه‌ای در ایجاد ناهمگونی در تومور و انتخاب درمان موثر اهمیت زیادی دارد. تومورهای شاخه‌دار در مطالعه‌ی متاستاز نیز اهمیت زیادی دارند.



ب



الف

شکل (۳) - نمایش گرافیکی تومور، الف) بدون در نظر گرفتن سلول ایمنی، ب) با در نظر گرفتن سلول ایمنی در مدل و با مقادیر $0/1$ ، $0/15$ و $0/35$ به ترتیب برای k_2 ، k_3 و k_4 برای مشاهده‌ی بهتر رشد تومور، سلول‌های ایمنی موجود در بافت نمایش داده نشده است

^۱ Branching Evolution

جدول (۵) - مقایسه‌ی داده‌های تجربی [۳۳] و نتایج شبیه‌سازی در دو حالت با (√) و بدون (×) در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی، (آ: آزمایشگاهی، ش: شبیه‌سازی)

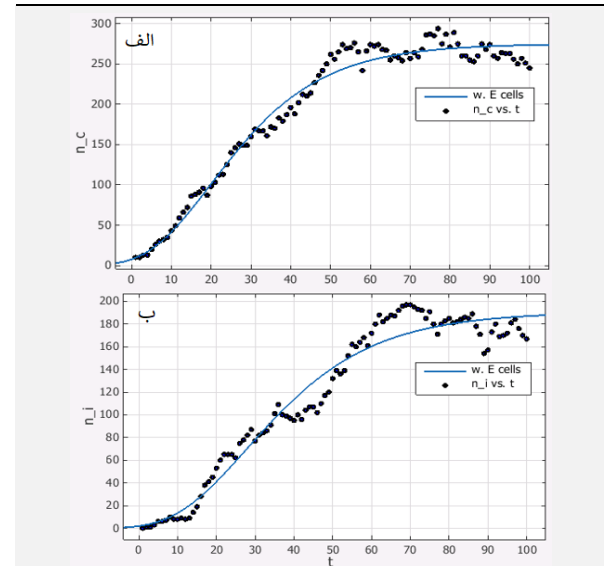
مرگ	تشخیص ضایعه	تشخیص ضایعه	\bar{x}_n	$\frac{\sigma}{\bar{x}}$	
mm ۲۵	mm ۱۸/۵	mm ۵			r
			×		
			√		
%۹	%۲۰	%۳۰		آ	۱
%۱۵/۵۷	%۱۹/۰۵	%۳۸/۳	×	ش	
%۹/۳۵	%۱۴/۸	%۳۸/۱۶	√	آ	۲
%۶۰	%۵۵	%۴۹		ش	
%۶۰/۵۲	%۵۷/۹۲	%۴۳/۶۸	×	آ	۳
%۶۰/۱۶	%۵۸/۲	%۴۳/۴۲	√	ش	
روز ۱۰۵	روز ۷۰	روز ۴۵		آ	۴
۵۲±٪۰/۰۵	۲۹±٪۰/۱۱	۳±٪۰/۱۵	×	ش	
۵۱±٪۰/۰۸	۳۲±٪۰/۰۳	۲±٪۰/۱۲	√	آ	۵
۱۳۷	۸۱	۱۶	×	ش	
۱۴۳	۷۹	۱۶	√	آ	

پارامترهای به کار رفته برای مقایسه شامل کسر رشد، کسر نکروتیک و زمان دو برابر شدن اندازه (نرخ ویژه‌ی رشد) بوده که در پزشکی از این داده‌ها برای تشخیص وخامت تومور و پیش‌بینی رشد آتی آن استفاده می‌شود. از آن‌جا که تعیین زمان دقیق شروع رشد تومور بسیار دشوار است، داده‌های پزشکی در شعاع‌های ثابت ثبت می‌شوند. در این مقاله به جای زمان دو برابر شدن اندازه از زمان دو برابر شدن شعاع استفاده شده است (با فرض متناسب بودن این دو پارامتر با هم).

اگر چه افزودن سیستم ایمنی به مدل، زمان اجرای شبیه‌سازی را افزایش داده اما واقعیت‌های بیش‌تری را نسبت به تحقیقات قبلی در نظر گرفته است. در مرحله‌ی تشخیص، فاکتور رشد بدون اعمال سیستم ایمنی در شبیه‌سازی به مقدار آزمایشگاهی نزدیک‌تر بوده در حالی که در مرحله‌ی مرگ عکس این نتیجه برقرار است.

با توجه در جدول (۵) مشاهده می‌شود که مرحله‌ی تشخیص ضایعه، بعد از ۱۶ تکرار به دست آمده است. این نکته نشان می‌دهد که وجود سیستم ایمنی قبل از مرحله‌ی تشخیص ضایعه اثری نداشته و پس از آن است که سلول‌های توموری تشکیل دهنده‌ی توده، سیگنال‌هایی را به محیط میکرووی اطراف فرستاده و منجر به فراخوانی سیستم ایمنی می‌شوند.

گمپرتز مقایسه شده است. پارامترهای انطباق دینامیک رشد سلول‌ها بر منحنی گمپرتز در جدول (۴) ارائه شده است. طبق نظریه‌ی نور-تون-سیمونز تنظیم و کنترل دارویی تومور متناسب با نرخ رشد تومور است بنابراین یافتن پارامترهای انطباق و نرخ رشد تومور در انتخاب درمان مناسب می‌تواند موثر باشد.



شکل (۶) - (تعداد سلول‌های الف) PTC و (ب) EIC نسبت به زمان در حضور سیستم ایمنی، نقاط سیاه: نتایج شبیه‌سازی و خط ممتد: منحنی گمپرتز منطبق بر آن

لازم به ذکر است که تمامی ضرایب در مقایسه و انطباق منحنی‌ها با فاصله‌ی اطمینان ۹۵٪ به دست آمده است.

جدول (۴) - پارامترهای تطبیق مدل نرمالیزه شده بر مدل گمپرتز

تعداد سلول‌ها	V0	A	B	RMSE	
بدون حضور سیستم ایمنی	۰/۰۴۳	۰/۱۲۶۷	۳/۱۸	۹/۴۰۳	PTC
با حضور سیستم ایمنی	۰/۰۲۸	۰/۲۲۸۱	۳/۴۸	۱۳/۴	PTC
	۰/۰۰۵	۰/۲۴۹۲	۴/۵۷	۱۳/۵۲	EIC

۳-۲- پارامترهای خروجی مدل

نتایج مربوط به مقایسه‌ی نتایج شبیه‌سازی با داده‌های آزمایشگاهی موجود برای یک تومور GBM در جدول (۵) ارائه شده است. پارامترها برای دو حالت بدون/با در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی گزارش شده است. در این حالت مقادیر پارامترهای ورودی برای حالت بدون سیستم ایمنی به صورت $p_{mit}=0/4$ و برای حالت با سیستم ایمنی به صورت $p_{mit}=0/5$ ، $k_2=0/2$ ، $k_3=0/15$ و $k_4=0/15$ انتخاب شده است.

بدون سیستم ایمنی، برای دستیابی به فاکتور رشد و نکروتیک مشابه مدل با سیستم ایمنی، مقدار p_0 باید کاهش یابد.

فاکتور نکروتیک مدل پیشنهادی در تمام مراحل برای هر دو شبیه‌سازی تقریباً یکسان است. این نتیجه مطابق این واقعیت است که شعاع نکروتیک با رابطه‌ی (۳) معرفی شده و فقط به مقادیر a ، b و R_t وابستگی دارد. به علاوه، زمان دو برابر شدن شعاع در هر دو شبیه‌سازی (با و بدون در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی) تقریباً مشابه است. یعنی در شبیه‌سازی با پارامترهای انتخاب شده، حضور سیستم ایمنی در خلاف جهت رشد تومور عمل نکرده و زمان دو برابر شدن را بیش‌تر نکرده است. بدیهی است که انتخاب پروتکل درمان به معنی تغییر پارامترهای ورودی مدل است. در ادامه به بررسی اثرات درمان انتخابی در مدل پیشنهادی پرداخته شده است.

۳-۳- اثر تغییرات پارامترهای ورودی

در ابتدا به بررسی داروهایی که منجر به کاهش p_0 (احتمال پایه‌ی تقسیم) و تضعیف سیگنال‌های رشد تومور می‌شوند (مانند ستوکسی‌مب^۱)، پرداخته شده است. اثر p_0 (بدون در نظر گرفتن سیستم ایمنی) در این مدل در جدول (۶) ارائه شده است. مقادیر k_2 ، k_3 و k_4 در تمام شبیه‌سازی‌ها یکسان است. مطابق انتظار، با افزایش p_0 زمان شبیه‌سازی کاهش یافته اما این کاهش منجر به تخریب مقادیر فاکتور رشد و نکروتیک می‌شود. بنابراین باید بین مقدار p_0 و مقادیر مناسب پارامتر خروجی منطبق بر نتایج تجربی مصالحه‌ای ایجاد شود. با فرض مقدار صفر برای k_2 ، نتایج شبیه‌سازی‌ها با نتایج گزارش شده در [۴۶] که در آن بدون اعمال دارو تعداد سلول‌های ایمنی به صورت نمایی کاهش یافته و در نهایت به صفر می‌رسد، مطابقت دارد. اثر تغییرات k_2 بدون اعمال تغییرات در p_0 و سایر پارامترها در جدول (۷) نشان داده شده است. به عبارت دیگر، این جدول اثر تقویت سیستم ایمنی در مدل را نشان می‌دهد. به عنوان مثالی از این داروهای تقویت کننده‌ی سیستم ایمنی، می‌توان به اپیلیموماب^۲ اشاره کرد که از آن در ایمنی درمانی استفاده می‌شود. بدیهی است که فاکتور رشد در حالت حضور سیستم ایمنی با p_0 یکسان در هر مرحله از مدل پیشنهادی باید کم‌تر باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، به جز مرحله‌ی تشخیص، مقادیر فاکتور رشد و نکروتیک با در نظر گرفتن سیستم ایمنی به نتایج تجربی نزدیک‌تر است. به علاوه، زمان دو برابر شدن شعاع در مرحله‌ی مرگ به ۵۱ افزایش یافته است. از طرفی مطابق انتظار، افزودن سلول‌های ایمنی زمان اجرای شبیه‌سازی‌ها را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد که در مدل

جدول (۶) - اثر پارامتر p_0 در مدل (مقادیر $k_2=0$ ، k_3 و k_4 در هر بار اجرا یکسان است) (آ: آزمایشگاهی، ش: شبیه‌سازی)

مرگ	تشخیص ضایعه	تشخیص	P_0	$\frac{a}{b}$	
mm ۲۵	mm ۱۸/۵	mm ۵			r
%۹	%۲۰	%۳۰		آ	۱
%۱۵/۵۷	%۱۹/۰۵	%۳۸/۱۳	۰/۴		
%۱۴/۶۶	%۲۲/۴	%۴۴	۰/۵		
%۱۵/۱۸	%۱۹/۸۷	%۴۵/۴۵	۰/۷		۲
%۶۰	%۵۵	%۴۹		آ	
%۶۰/۵۲	%۵۷/۹۲	%۴۳/۶۸	۰/۴		
%۶۴/۷	%۵۳/۴۶	%۳۸/۸۹	۰/۵		۳
%۶۴/۲۶	%۵۵/۱۴	%۳۷/۲۷	۰/۷		
روز ۱۰۵	روز ۷۰	روز ۴۵		آ	
۵۲±%/۰/۰۵	۲۹±%/۰/۱۱	۳±%/۰/۱۵	۰/۴		۱
۲۲±%/۰/۳۸	۱۹±%/۰/۰۷	۴±%/۰/۳۵	۰/۵		
۲۰±%/۰/۱۹	۱۹±%/۰/۹۸	۳±%/۰/۰۰	۰/۷		
۱۳۷	۸۱	۱۶	۰/۴		۲
۱۰۰	۶۶	۱۴	۰/۵		
۷۷	۵۰	۱۰	۰/۷		

جدول (۷) - اثر پارامتر k_2 در مدل (مقدار p_0 در هر دو اجرا یکسان است) (آ: آزمایشگاهی، ش: شبیه‌سازی)، نتایج برای دو حالت * و ** با تغییر پارامترهای ورودی به ترتیب به صورت $k_4=0/۱۵$ ، $k_3=0/۱۵$ ، $k_2=0/۱$ ، $p_0=0/۵$ و $k_2=0$ ، $p_0=0/۵$

مرگ	تشخیص ضایعه	تشخیص	P_0	$\frac{a}{b}$	
mm ۲۵	mm ۱۸/۵	mm ۵			r
%۹	%۲۰	%۳۰		آ	۱
%۱۴/۶۶	%۲۲/۴	%۴۴	*		
%۹/۳۵	%۱۴/۸	%۳۸/۱۶	**		
%۶۰	%۵۵	%۴۹		آ	۲
%۶۴/۷	%۵۳/۴۶	%۳۸/۸۹	*		
%۶۰/۱۶	%۵۸/۲	%۴۳/۴۲	**		
روز ۱۰۵	روز ۷۰	روز ۴۵		آ	۳
۲۲±%/۰/۳۸	۱۹±%/۰/۰۷	۴±%/۰/۳۵	*		
۵۱±%/۰/۰۸	۳۲±%/۰/۰۳	۲±%/۰/۱۲	**		
۱۰۰	۶۶	۱۴	*		۱
۱۴۳	۷۹	۱۶	**		

^۱ Ipilimumab

^۲ Cetuximab



۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

مدل‌های ریاضی و کامپیوتری می‌توانند فرصت درک دینامیک شکل‌گیری و رشد تومور را به محققان بدهند. این مدل‌ها به یافتن راه‌حلهایی برای پیش‌گیری یا درمان تومور کمک می‌کنند. در این مقاله، مدل اتوماتای سلولی برای رشد تومور ناهمگون جامد بدون رگ با در نظر گرفتن اثر سیستم ایمنی معرفی شده است. فراخوانی سیستم ایمنی و تقویت آن در دستور کار این تحقیق قرار گرفته و قوانین تغییر حالت سلول‌ها به صورت تصادفی فرض شده است. هم‌چنین از نقطه‌نظر درمانی نیز به بررسی مدل پیشنهادی پرداخته شده است.

در این تحقیق اثر تغییرات پارامترهای ورودی مدل برای تطبیق با نتایج تجربی، تجزیه و تحلیل شده، تاثیر افزودن سیستم ایمنی به مدل مورد ارزیابی قرار گرفته و مقایسه‌ای بین نتایج مدل با/بدون در نظر گرفتن سیستم ایمنی انجام شده است.

مشاهده می‌شود که نتایج مدل پیشنهادی به اندازه‌ی کافی با یافته‌های تجربی گزارش شده توسط محققان هم‌خوانی دارد. اگر چه وارد کردن اثر سیستم ایمنی در مدل منجر به افزایش زمان شبیه‌سازی شده، اما جزئیات بیولوژیکی بیش‌تری را به مدل افزوده است. به علاوه، ماهیت گسسته‌ی مدل پیشنهادی امکان شبیه‌سازی مستقیم موقعیت‌های پیچیده‌ی بیولوژیکی تنها با اعمال تغییرات کوچکی در پارامترهای مدل را فراهم کرده که از مزایای مدل پیشنهادی به شمار می‌رود.

لازم به ذکر است که برای مقایسه‌ی این مدل با مدل‌های بر مبنای معادلات دیفرانسیل باید سطح پیچیدگی و جزئیات دو مدل یک‌سان باشد. برای مثال باید متغیرهای ورودی دو مدل از لحاظ تعداد و ویژگی‌های ذاتی تا حد ممکن قابل مقایسه باشند. بنابراین از آن‌جا که در این مدل سه نوع جمعیت سلولی (سالم، سرطانی و ایمنی) در نظر گرفته شده است، در مقایسه‌ی این مدل با مدل‌های معادلات جزئی باید مدلهایی که شامل ارتباطات بین این سه جمعیت سلولی هستند مورد توجه قرار داده شوند. مدل پیشنهادی در این مقاله توانایی نمایش گرافیکی (نمایش زمانی-مکانی) رشد تومور را دارد در حالی که مدل‌های ode از اندرکنش سلول سرطانی-سلول ایمنی فقط رشد زمانی را نشان می‌دهند. بنابراین تغییرات زمانی رشد تومور که با معادلاتی چون گمپترز در این مدل‌ها نمایش داده می‌شود، در این مقاله نیز به عنوان نتیجه‌ی مدل به کار گرفته شده است. معادلات مشتقات جزئی، برای نمایش زمانی-مکانی رشد تومور مناسب هستند اما شبیه‌سازی مدل‌های بر مبنای اتوماتای

سلولی ساده‌تر و سریع‌تر می‌باشد. این مساله زمانی که به بررسی اثر تغییر پارامترهای ورودی مدل (با فاصله‌ی تغییرات بسیار کم) نیاز باشد، به شدت قابل مشاهده است. بنابراین استفاده از اتوماتای سلولی هزینه‌ی محاسبات را نسبت به مدل‌های بر مبنای pde کاهش می‌دهد.

متون سرطان‌شناسی گواهی می‌دهند که درمان ایمنی (روشی که در آن از سیستم ایمنی خود بدن برای مقابله با رشد و گسترش سرطان استفاده می‌شود)، روش درمان موثری برای تومور است [۴۷]. افزودن اثرات سیستم ایمنی به مدل می‌تواند به مطالعه‌ی بهتر ایمنی درمانی کمک شایانی نماید. از نقطه‌نظر مدل‌سازی، با تزریق سلول ایمنی موثر در زمان مشخص به بافت و کمک به افزایش سلول‌های ایمنی موجود در شبکه می‌توان ایمنی درمانی را به عنوان یک کار تحقیقاتی در ادامه‌ی تحقیق حاضر به مدل اضافه کرد. از دیدگاه درمانی این که کدام پارامتر در کدام مرحله‌ی رشد تاثیر بیش‌تری بر مدل می‌گذارد مورد توجه قرار می‌گیرد. برای مثال در مرحله‌ی تشخیص ضایعه، پیش‌بینی می‌شود که اثر دارویی که به کاهش p_0 منجر گردد (ستوکسی‌مب) منجر به درصد رشد کم‌تری شود یا در همین مرحله دارویی که مقدار k_2 را بیش‌تر کند (اپیلیوماب)، منجر به درصد رشد کم‌تری خواهد شد. بنابراین استفاده از این داروها در مرحله‌ی تشخیص ضایعه می‌تواند به مهار رشد تومور کمک کند. با استفاده از این مدل می‌توان کارایی استراتژی‌های درمان ترکیبی^۱ دارویی را نیز مورد بررسی قرار داد.

مدل پیشنهادی در این مقاله، مدلی ساده با در نظر گرفتن سه نوع جمعیت سلولی و اندرکنش سلول‌های سرطانی و سلول‌های سالم است. سلول‌های ایمنی مورد بررسی در این مقاله به صورت جامعه‌ی واحد سلول‌های ایمنی در نظر گرفته شده و قطعاً تفکیک آن‌ها به گونه‌های متفاوت سلول‌های ایمنی (دندرتیک، لنفوسیت‌ها و ...) مدل را به واقعیت‌های بیولوژیک نزدیک‌تر کرده اما در عین حال منجر به افزایش پیچیدگی محاسباتی خواهد شد. در این صورت باید هدف از ارائه‌ی مدل مورد توجه قرار گرفته و مصالحه‌ای بین افزایش کیفیت مدل از لحاظ بیولوژیکی و افزایش پیچیدگی محاسباتی در نظر گرفته شود. در این مدل اثر درمانی بر اساس تغییر مقدار پارامترهای ورودی مدل مورد بررسی قرار گرفته است. اکثر داروهای پیشنهادی به صورت شیمی‌درمانی بوده و درمان ترکیبی به صورت مستقیم در نتایج مورد بررسی قرار نگرفته است، اگر چه مشکلی در مورد تحلیل مربوط به درمان‌های ترکیبی وجود

^۱ Combinational Therapy

- [7] H.M.Byrne, T.Alarcon, M.R.Owen, S.D.Webb, P. K. Maini, "Modelling aspects of cancer dynamics: a review", *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, vol. 364, pp. 1563-1578, 2006.
- [8] S. Torquato, "Toward an Ising model of cancer and beyond", *Phys. Biol.*, vol. 8, no. 1, 2011.
- [9] L.G. Marcu, WM. Harriss-Phillips, "In Silico Modelling of Treatment-Induced Tumour Cell Kill: Developments and Advances", *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Volume 2012, Article ID 960256, 2012.
- [10] M. R. Gallas, M. R. Gallas, and J. A. Gallas, "Distribution of chaos and periodic spikes in a three-cell population model of cancer," *Eur. Phys. J. Special Topics*, vol. 223, pp. 2131-2144, 2014
- [۱۱] قدسی ت، سبزیوشان س ح، پورحسن‌زاده ف، "تجزیه و تحلیل نقش پارامترها در رفتار آشوبگونه‌ی یک سیستم سرطانی و تفسیر بیولوژیکی آن." فصلنامه مهندسی پزشکی زیستی، دوره ۱۱، شماره ۱، صفحه ۳۱-۴۰.
- [12] K. C. Keng, "Analysis of a Tumour Growth Model with MATLAB", 2009.
- [۱۳] ع غفاری، ک عزیزی، م امینی، "مدل سازی ریاضی سرطان و طراحی پروتکل شیمی درمانی بهینه با استفاده از معیار پایداری لیاپانوف"، مجله دانشکده پزشکی اصفهان، سال بیست و نهم، شماره ۱۷۴، ویژه نامه مهندسی پزشکی، ۱۳۹۰
- [14] A. Swierniak, U. Ledzewicz, and H. Schattler, "Optimal control for a class of compartmental models in cancer chemotherapy," *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*, vol. 13, pp. 357-368, 2003.
- [15] A. Swierniak, A. Polanski, and M. Kimmel. "Optimal control problems arising in cell cycle specific cancer chemotherapy." *Cell proliferation*, vol 29, no. 3, pp. 117-139, 1996.
- [16] S. J. Merrill, "Foundations of the use of an enzyme-kinetic analogy in cell-mediated cytotoxicity," *Mathematical Biosciences*, vol. 62, no. 2, pp. 219-235, 1982.
- [17] S. Eikenberry, C. Thalhauser, and Y. Kuang, "Tumor-immune interaction, surgical treatment, and cancer recurrence in a mathematical model of melanoma," *PLoS computational biology*, vol. 5, no. 4, p. e1000362, 2009.
- [18] K. P. Wilkie and P. Hahnfeldt, "Modeling the Dichotomy of the Immune Response to Cancer: Cytotoxic Effects and Tumor-Promoting Inflammation," *Bulletin of Mathematical Biology*, pp. 1-23, 2017.

ندارد. اثر مقاومت سلول‌های سرطانی به درمان که در واقعیت کلینیکی اتفاق می‌افتد، در این مدل مورد توجه قرار نگرفته است. در مدل پیشنهادی عاملی برای حذف مستقیم سلول‌های نکروتیک در نظر گرفته نشده و بنابراین با استفاده از داروهای پیشنهادی (معادل با پارامترهای ورودی مدل) در مرحله‌ای مناسب از رشد تومور، نرخ رشد کاهش داده شده و رشد آن کنترل می‌شود. در این حالت اندازه‌ی تومور کاهش یافته و درمان قطعی در این نوع از درمان بدین صورت است که تومور جامد باید توسط جراحی از بافت خارج شود^۱. در نظر گرفتن انواع دیگری از درمان که بتواند به صورت کامل تومور را از بافت حذف کند، با تغییر در قوانین مدل امکان‌پذیر است. پیشنهاد می‌شود که اثر عوامل محیط میکرووی اطراف بر رشد تومور به عنوان یکی از عوامل بسیار مهم در رشد تومور به مدل اضافه شود. نکته‌ی مهم بعدی این است که مدل‌سازی با فرض بدون رگ بودن تومور انجام شده است. از آن‌جا که در واقعیت فرایند رگ‌زایی تنها چند روز پس از رشد تومور و به سرعت انجام می‌شود، قطعاً در نظر گرفتن تومور رگ‌دار نتایج مدل را به واقعیت نزدیک‌تر خواهد کرد که از اهداف آتی نویسندگان است.

۵- مراجع

- [1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>
- [2] D. Rodrigues, J. Louçã "Cellcom: A Hybrid Cellular Automaton Model of Tumorous Tissue Formation and Growth" - Master program in Complexity Sciences (ISCTE/FCUL, Lisbon).
- [3] E. A. Reis, L. B. L. Santos, S. T. R. Pinho, "A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy", *Physica A* 388, pp. 1303-1314, 2009
- [4] M. S. Alber, M. A. Kiskowski, Glazier J. A., & Jiang Y. "On cellular automaton approaches to modeling biological cells.", In *Mathematical Systems Theory in Biology, Communications, Computation, and Finance*, pp. 1-39. Springer New York, 2003.
- [5] M. Ghaemi, A. Shahrokhi., "Combination of The Cellular Potts Model and Lattice Gas Cellular Automata For Simulating The Avascular Cancer Growth", *ACRI'06 Proceedings of the 7th international conference on Cellular Automata for Research and Industry*, pp. 297-303, 2006.
- [6] "Third generation Disease Models", *Health-e-Child - IST-2004-027749 - Deliverable D.11.4*, <http://www-sop.inria.fr/asclepios/projects/Health-e-Child/DiseaseModels/content/brain/TumorGrowth1review.html>

^۱ Neoadjuvant Chemotherapy

- Journal of theoretical biology 161, no. 1 (1993): 1-12.
- [33] A. R. Kansal, & S. Torquato, G. R. Harsh, E. A. Chiocca, and T. S. Deisboeck, "Simulated brain tumour growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 203, no. 4., pp. 367-382, 21 April 2000.
- [34] S. Dormann, and A. Deutsch, "Modelling of self-organized avascular tumour growth with a hybrid cellular automaton", *In silico biology*, vol. 2, no. 3., pp. 393-406, 2002.
- [35] A. Züleyha, M. Ziya, Y. Selçuk, and Ö. M. Kemal, "Simulation of glioblastoma multiforme (GBM) tumor cells using ising model on the Creutz Cellular Automaton," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 486, pp. 901-907, 2017.
- [36] E. Bavafaye-Haghighi, MJ Yazdanpanah, B. Kalaghchi, H. Soltanian-Zadeh, "Multiscale cancer modeling: In the line of fast simulation and chemotherapy", *Mathematical and Computer Modelling*, vol. 49, no. 7, pp. 1449-64, 2009.
- [۳۷] ایرانمنش ف، نظری م، "مدل‌سازی پدیده رشد تومور فاقد رگ با رویکرد مدل ساختاری با استفاده از روش المان محدود"، *مهندسی مکانیک مدرس*. دوره ۱۷، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۶، صفحه ۱۱۵-۱۲۲
- [۳۸] روغنی یزدی، نقوی، حسینی "مدل سازی و شبیه‌سازی فرآیند رشد عروقی تومور"، *فصلنامه مهندسی پزشکی زیستی*، دوره ۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۴، صفحه ۱۴۳-۱۶۱
- [39] N. Naghavi, FS Hosseini, M. Sardarabadi, H. Kalani, "Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic sprouting and blood flow modeling", *Microvascular research*. vol. 107, pp. 51-64, 2016.
- [40] D. Asemani, D. Haemmerich, "A Unified Mathematical Model for Nano-Liposomal Drug Delivery to Solid Tumors, A Unified Mathematical Model for Nano-Liposomal Drug Delivery to Solid Tumors", *IEEE transactions on nanobioscience*, vol. 17, no. 1 pp. 3-11, 2017.
- [41] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, MM. Naeenian, "Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature", *Microvascular research*, vol. 99, pp. 43-56, 2015.
- [42] SR Mahdavi, EJ Gharehbagh, B Mofid, AH Jafari, AR Nikoofar, "Accuracy of the dose delivery in prostate cancer patients-using an electronic portal imaging device (EPID)", *International Journal of Radiation Research*. vol. 15, no. 1, p.39, 2017.
- [19] R. Yafia, "A study of differential equation modeling malignant tumor cells in competition with immune system," *International Journal of Biomathematics*, vol. 4, no. 02, pp. 185-206, 2011.
- [20] J. Adam and N. Bellomo, *A survey of models for tumor-immune system dynamics*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [21] K. P. Wilkie, "A review of mathematical models of cancer-immune interactions in the context of tumor dormancy," in *Systems Biology of Tumor Dormancy*: Springer, 2013, pp. 201-234.
- [22] A. Bellouquid, E. De Angelis, and D. Knopoff, "From the modeling of the immune hallmarks of cancer to a black swan in biology," *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, vol. 23, no. 05, pp. 949-978, 2013.
- [23] R. Eftimie, J. L. Bramson, and D. J. Earn, "Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models," *Bulletin of mathematical biology*, vol. 73, no. 1, pp. 2-32, 2011.
- [24] V. Kuznetsov, "Basic Models of Tumor-Immune System," *A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics*, p. 237, 2012.
- [25] N. McGranahan, C. Swanton, "Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future", *Cell*, vol. 168, no. 4, pp.613-628, 2017.
- [26] J West, Z Hasnain, P Macklin, PK Newton, "An Evolutionary Model of Tumor Cell Kinetics and the Emergence of Molecular", *SIAM Review*, vol. 58, no. 4, pp. 716-736, 2016.
- [27] JM Greene, D Levy, KL Fung, PS Souza, MM Gottesman, O Lavi, "Modeling intrinsic heterogeneity and growth of cancer cells", *Journal of theoretical biology*, vol. 367, pp. 262-277, 2015.
- [28] A. Toma, A. Mang, T. A. Schuetz, S. Becker, & T. M. Buzug, "A novel method for simulating the extracellular matrix in models of tumour growth", *Computational and mathematical methods in medicine* 2012 (2012).
- [29] S. H. Sabzpoushan, F. Pourhasanzade, "A cellular Automata-based Model for Simulating restitution Property in a Single Heart cell", *Journal of medical signals and sensors*, vol. 1, no. 1, pp. 19, 2011.
- [30] W. Materi, and D. S. Wishart, "computational systems biology in cancer modeling *Methods and Applications*", *Gene Regulation and Systems Biology*, vol. 1, pp. 91-110, 2007
- [31] J. Moreira, A. Deutsch, "cellular automaton models of tumor development: a critical review", *Advances in Complex Systems*, vol. 5, no. 2-3., pp. 247-267, 2002.
- [32] A. S. Qi, X. Zheng, C. Y. Du, & B. S. An, "A cellular automaton model of cancerous growth."

- [47] J. N. Blattman and P. D. Greenberg, "Cancer immunotherapy: a treatment for the masses," *Science*, vol. 305, no. 5681, pp. 200-205, 2004.
- [48] W. Düchting, "A model of disturbed self-reproducing cell systems," *Biomathematics and cell kinetics*, vol. 2, pp. 133-142, 1978.
- [49] A. A. Patel, E. T. Gawlinski, S. K. Lemieux, and R. A. Gatenby, "A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 213, no. 3, pp. 315-331, 2001.
- [50] B. Ribba, T. Alarcón, K. Marron, P. K. Maini, and Z. Agur, "The use of hybrid cellular automaton models for improving cancer therapy," in *International Conference on Cellular Automata*, 2004, pp. 444-453: Springer.
- [51] R. G. Abbott, "CancerSim: A computer-based simulation of Hanahan and Weinberg's Hallmarks of Cancer," University of New Mexico, 2002.
- [52] J. Poleszczuk and H. Enderling, "A high-performance cellular automaton model of tumor growth with dynamically growing domains," *Applied mathematics*, vol. 5, no. 1, p. 144, 2014.
- [۴۳] پورحسن زاده ف، سبزویشان س ح، علیزاده ع م، عصمتی ا، چمنی ر. "مدل رشد تومور جامد بدون رگ بر اساس چرخه سلولی با استفاده از اتوماتای سلولی." *مجله مدل سازی پیشرفته ریاضی*. شماره ۶، دوره ۲، صفحه ۵۵-۷۴. ۱۳۹۵
- [44] S. Sabzpoushan and F. Pourhasanzade, "A new method for shrinking tumor based on microenvironmental factors: Introducing a stochastic agent-based model of avascular tumor growth", *Physica A*. vol. 508, pp. 771-787, 2018.
- [45] J. E. Schmitz, A. R. Kansal, and S. Torquato, "A cellular automaton model of brain tumor treatment and resistance", *Journal of Theoretical Medicine*, vol. 4 (4), pp. 223-239, 2002.
- [46] A. Abbasnejad, "Mathematical modeling of cancer cells and chemotherapy protocol dealing optimization using fuzzy differential equations and lypunov stability criterion", *Journal of Artificial Intelligence in Electrical Engineering*, vol. 4, no. 14, pp.19-28.