

مدل سازی عملکرد سیستم دفاعی بدن در بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در مرحله اولیه و بررسی آنالیز حساسیت با استفاده از روش ضریب همبستگی درجه جزئی (PRCC)

الناز کلهر^۱، امین نوری^{۲*}، جلیل توکل افشاری^۳، سارا صبوری راد^۴

^۱ فارغ التحصیل کارشناسی ارشد مهندسی برق، گرایش کنترل، دانشگاه صنعتی سجاد، مشهد، E.kalhor123@sadjad.ac.ir

^۲ عضو هیئت علمی دانشکده برق و مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی سجاد، مشهد، Amin.noori@sadjad.ac.ir

^۳ عضو هیئت علمی گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، TavakolAJ@mums.ac.ir

^۴ عضو هیئت علمی دانشکده پوست، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، sabourirads@mums.ac.ir

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۲۰

ویرایش اول: ۱۳۹۹/۰۱/۲۶

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۰۴

چکیده: مدل سازی از رشد و تکثیر سلولی، کمک شایانی به پزشکان در ارائه یک برنامه درمانی مناسب خواهد کرد. در این مقاله مدل سازی عملکرد سیستم دفاعی بدن برای یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما انجام شده است. مزیت اصلی این مدل، در نظر گرفتن تعداد متغیرهای بیشتر برای بیان دینامیک بدن بیمار می باشد که باعث نزدیکی هر چه بیشتر مدل بیان شده به بیمار واقعی خواهد شد. برای تخمین ضرایب در مدل ریاضی، از یکی از روش های بهینه سازی چند هدفه به نام روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامعلوب" استفاده شده است. مزیت این روش، در نظر گرفتن چند تابع هدف و محدود کردن هم زمان آن ها می باشد. نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده است که مدل ریاضی طراحی شده، کاملاً عملکرد سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما را شبیه سازی می کند. برای آنالیز حساسیت و تعیین میزان همبستگی خروجی مدل ریاضی به تغییرات برخی پارامترها از روش "ضریب همبستگی درجه جزئی" با نام اختصاری PRCC استفاده شده است. در انتها نشان داده شده است که تغییرات نرخ تولید اینترلوکین ۲ (IL-2) بیشترین میزان PRCC را دارد و تغییرات آن تاثیر زیادی بر خروجی های مدل خواهد داشت.

کلمات کلیدی: مدل سازی، ملانوما، NSGAII، آنتی ژن تومور، اینترلوکین ۲، PRCC.

Modeling for the body defense mechanisms in stage I melanoma patient and sensitivity analysis by using Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC) method

Elnaz Kalhor¹, Amin Noori^{2*}, Jalil Tavakol Afshari³ and Sara Saboori Rad⁴

Abstract: The scientific modeling of cellular growth and proliferation can significantly help to physicians to offer an appropriate treatment. In this paper the modeling of the body's immune system function for a patient with melanoma cancer has been studied. The main advantage of this model is considering more variables to describe the dynamics of the melanoma patient's body, which will make our model more realistic. For estimating the coefficients of the mathematical model, a multi-objective optimization method, "Non-Dominated Sorting Genetic Algorithm", is used. One of the

major advantages of such method is considering multiple objectives and simultaneously constraining them. Simulation results reveal that our mathematical model can successfully simulate the function of the body defense system of the melanoma patient. In order to analyze the sensitivity and determine the correlation of the mathematical model output to changing in some parameters, Partial Rank Correlation Coefficient (PRCC) method is employed. Finally, it is demonstrated that Interleukin-2 (IL-2) generation rate change has the highest PRCC value and changing this parameter will have a high impact on the model outputs.

Keywords: Modeling, Melanoma, NSGAI, CTL, Tumor Antigen, Interleukin-2, PRCC

مدل دو محفظه به نام های محفظه پوست و محفظه نقطه تزریق در نظر گرفته شده است. عملکرد متغیرها در هر دو محفظه مورد بررسی قرار گرفته است. متغیرهایی که برای بیان دینامیک بدن بیمار در این مدل در نظر گرفته شده اند، سلول های ایمنی بدن (CTL^۱) در محفظه تزریق و محفظه پوست، تغییرات عملکرد آنتی بادی ها، تغییرات سلول های سرطانی ملانوما، سلول های CD8^۲ مبتدی^۲ و تومور آنتی ژن می باشند. برای درمان سرطان نیز از دو نوع داروی تزریقی استفاده شده است. یکی از معایب اصلی این مدل در نظر نگرفتن برخی از ارتباطات بین متغیرها برای تعدادی از معادلات می باشد. این امر باعث سادگی معادلات ارائه شده می شود. در نهایت، نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده است که بدون تزریق دارو سلول های سرطانی شروع به رشد کرده، سیستم دفاعی بدن دچار مشکل شده و در نهایت مرگ بیمار را به همراه خواهد داشت. اما با تزریق دارو سلول های سرطانی کنترل شده، کاهش پیدا کرده و به صفر می رسند. در این حالت، بقیه پارامترهای سیستم دفاعی بدن نیز ارتقاء داشته اند، که باعث بهبود هر چی بیشتر بیمار خواهد شد. این مدل توسط مارزیو پنسی^۳ و همکارانش ارائه شده است. در [۴]، مدل سازی سرطان ملانوما به صورت عمل جراحی و برداشتن توده سرطانی مطرح شده است. از هفت معادله دیفرانسیل برای بیان دینامیک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما استفاده شده است. در این مدل نیز معادله دیفرانسیل جدا جدا برای بیان چگالی سلول های تومور در نظر گرفته شده است. از دیگر متغیرهای استفاده شده می توان به چگالی سلول های سالم، تومور آنتی ژن، چگالی سلول های اندوتلیال^۴، چگالی بافت مرده^۵، میزان فشار اکسیژن^۶ و چگالی لایه بیزل پوست^۷ اشاره کرد. در این مدل پارامتر θ_1 به عنوان پارامتر کنترلی در نظر گرفته شده است که کم و زیاد کردن آن، باعث کنترل سلول های سرطانی می شود. در این مدل جایی که ضایعه پوستی وجود دارد، ابعاد به خصوصی از پوست بیمار (محل سرطان پوست) در نظر گرفته شده است و مدل سازی در آن ابعاد انجام گرفته است. این امر باعث می گردد که استفاده از مدل بیان شده برای فقط در همان ناحیه از بدن میسر باشد که یکی از معایب مدل ریاضی ارائه شده می باشد. این مدل توسط استیفن ایکنبری^۸ و همکارانش ارائه شده است. در [۵]، مدل ریاضی طراحی شده دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما را با چهار معادله دیفرانسیل توصیف می کند. در مدل معادله ای جدا برای بیان رفتار تومور سرطانی در نظر گرفته نشده است و با بالا بردن ایمنی بدن عملکرد

۱- مقدمه

سرطان ملانوما یکی از شایع ترین انواع سرطان پوست می باشد که تشخیص دقیق، سریع و به موقع آن امری بسیار مهم می باشد. به وجود آمدن تغییر غیرعادی بر روی لایه بیرونی پوست یکی از دلایل ایجاد سرطان پوست می باشد. این سرطان از شایع ترین انواع سرطان ها در جهان می باشد. خطرناک ترین نوع سرطان پوست ملانوما می باشد که در صورت عدم تشخیص به موقع باعث مرگ بیمار خواهد شد [۱]. قرارگیری پوست در برابر اشعه فرابنفش خورشید، یکی از مهم ترین عوامل ایجاد این نوع سرطان می باشد. سرطان ملانوما در دو نوع بدخیم و خوش خیم وجود دارد و بر اثر تغییر در ملانوسیت ها (سلول های رنگدانه پوست) اتفاق می افتد [۲]. ایجاد مدل ریاضی از رشد و تکثیر سلولی کمک می کند به شبیه سازی دقیق از عملکرد سیستم دفاعی برای مقابله با سلول های سرطانی، کمک می کند. همچنین بدست آمدن یک الگوی مناسب برای تزریق دوز دارو و کاهش اثرات زیان بار آن را ممکن می شود. تقویت سیستم ایمنی بدن بیمار و ایمونوتراپی از دیگر مزایای مدل سازی می باشد. مدل ریاضی قادر خواهد بود تا حدودی عملکرد سیستم ایمنی بر علیه سلول های سرطانی را پیش بینی کند که از مزایای آن می توان به کمک به پزشکان در رابطه با چگونگی شکل گیری، رشد و پراکنده شدن تومور اشاره کرد. همچنین به دلیل اینکه پدیده های زیستی همانند سرطان، مدام در حال تغییر می باشند و غیرخطی اند، این امر به پزشکان کمک خواهد کرد که یک برنامه درمانی مناسب را ارائه دهند. چراکه تا حد زیادی سعی شده است معادلات به صورت غیرخطی بیان شوند [۳، ۴]. از مزایای دیگر مدل سازی، می توان به سرعت زیاد در شبیه سازی عملکرد سیستم اشاره کرد که این امر باعث کاهش آزمایشات بر روی حیوانات برای رسیدن به اطلاعات لازم می شود. در این مقاله، عملکرد سیستم دفاعی بدن برای یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما مدل سازی شده است. در ابتدا به بررسی مقالاتی که مدل سازی بر روی سرطان ملانوما انجام داده اند، پرداخته می شود.

در [۳]، هفت معادله دیفرانسیل برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما مطرح شده است. از مزایای این مدل می توان به در نظر گرفتن معادله دیفرانسیل جدا برای بیان عملکرد سلول های سرطانی اشاره کرد. در این

^۵ Necrotic debris density

^۶ Spatial pressure of oxygen

^۷ Basemen membrane (basal lamina) density

^۸ Steffen Eikenberry

^۱ Cytotoxic T Lymphocyte

^۲ Naïve CD8

^۳ Marzio Pennisi

^۴ Endothelial cells

درمان می‌باشد. همانطور که نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده است، در مدل سازی انجام شده در این مقاله، تعداد سلول‌های سرطانی بعد از گذشت زمان مناسب از $10^8 \frac{cell}{mm^3}$ کاهش پیدا کرده و از بین رفته‌اند. در این معادله ماکزیمم تعداد سلول‌های سرطانی، نرخ تولید و نرخ مرگ برای سلول‌ها در نظر گرفته شده است. از معایب اصلی و عمده این مدل در نظر نگرفتن رفتار دیگر پارامترهای مهم بدن بیمار در هنگام کاهش سلول‌های سرطانی می‌باشد. این مدل توسط آهرن و همکارانش^{۱۱} ارائه شده است. در [۱۱]، تاثیر واکسن بر درمان ملانوما مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع از یک نوع واکسن برای تقویت سیستم ایمنی بدن و مهار سلول‌های سرطانی استفاده شده است. و عملکرد سلول‌های سرطانی ملانوم و جمعیت سلول‌های ایمنی بدن در برخورد با این واکسن نشان داده شده است. از نوآوری‌های اصلی این مقاله، در نظر گرفتن پارامتر واکسن به عنوان داروی خارجی می‌باشد. اما از اشکالاتی در این مدل وجود دارد، عدم لحاظ کردن دیگر پارامترهای مهم از جمله CD4 و CD8 در برخورد با این واکسن می‌باشد. این مدل توسط نکلو و نلو^{۱۱} ارائه شده است. در [۱۲]، یک مدل ریاضی دارای عدم قطعیت از بیمار مبتلا به سرطان ملانوما ارائه شده است. در این مدل چهار متغیر برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما در نظر گرفته شده است. در این مقاله از سلول درمانی برای مدل سازی و کنترل جمعیت سلول‌های سرطانی در بیمار مبتلا به ملانوما استفاده کرده‌اند. در واقع مدل سازی به گونه‌ای انجام گرفته است که احتمال از بین رفتن سلول‌های ایمنی بدن به حداقل برسد. در این مدل تخمین پارامترها بر اساس داده‌های بیولوژیکی و با استفاده از روش "الگوریتم تقریب تصادفی انتظار حداکثر" انجام گرفته است. در این مدل چهار متغیر برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در نظر گرفته شده است. این چهار متغیر به ترتیب سلول‌های ملانوما، سلول‌های ملانوما، سلول‌های ملانوما، سلول‌های ملانوما، سلول‌های ایمنی T و نوعی سایتوکاین به نام $TNF\alpha$ می‌باشند. نوآوری اصلی این مقاله، در نظر گرفتن سلول‌های ایمنی در مدل بیان شده و درمان و کنترل سرطان ملانوما توسط رشد این سلول‌ها می‌باشد. این مدل توسط دی آبات و همکارانش^{۱۲} ارائه شده است.

تعدادی از مدل ریاضی‌های مربوط به سرطان که تقریباً تمام سیستم دفاعی بدن را مورد بررسی قرار داده‌اند به شرح زیر می‌باشند: در [۱۳]، از ۱۰ متغیر برای بیان سیستم دفاعی بدن استفاده شده است. این متغیرها به ترتیب، سلول‌های سرطانی، سلول‌های کشنده طبیعی^{۱۳}، CD8^{۱۴}، سلول‌های مبتدی CD4^{۱۵}، CD4^{۱۵}، سلول‌های موثر^{۱۶}، IL-2، سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن^{۱۷}، سلول‌های مبتدی^{۱۸} CD4، CD4^{۱۹}، سلول‌های موثر^{۱۹}

سلول‌های سرطانی کنترل شده است. دو نوع کمک‌رسان^۱ در نظر گرفته شده است که سلول‌های اختصاصی بدن بیمار هستند. متغیرهای در نظر گرفته شده در این مدل، Th_1 ، Th_2 ، $IL-10$ و $IFN\gamma$ می‌باشد. با تنظیم میزان IL-10 ایمنی بدن بیمار تنظیم می‌شود که این امر باعث کنترل سلول‌های سرطانی خواهد شد. نتایج حاصل از شبیه سازی افزایش ایمنی بدن که باعث کنترل و حذف سلول‌های سرطانی خواهد شد را نشان می‌دهد. در نظر نگرفتن معادله جدا برای نمایش رفتار سلول‌های سرطانی از معایب اصلی این مدل می‌باشد. این مدل توسط یوری کوجن^۴ و همکارانش ارائه شده است. در [۶]، از ترکیب بازدارنده‌ها برای کنترل سلول‌های سرطانی استفاده کرده‌اند و مدل طراحی شده به دلیل ناهمگن بودن سلول‌های سرطانی براساس مقاوم به دارو و حساس به دارو بودن سلول‌های سرطانی می‌باشد که این دو مورد به صورت معادله دیفرانسیل جدا مطرح شده‌اند. در این مدل برای تخمین ضرایب از داده‌های کلینیکی استفاده شده است. در نتایج شبیه سازی روند رشد و یا کاهش سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار نگرفته است. بلکه فقط تعداد سلول‌های حساس و مقاوم به دارو بررسی گردیده است. این مدل توسط یانگ شاوو^۵ و همکارانش ارائه شده است. در [۸،۷]، از پنج معادله دیفرانسیل استفاده شده است. مزیت اصلی این مدل، در نظر گرفتن معادله دیفرانسیل جدا برای بیان عملکرد سلول‌های سرطانی می‌باشد. متغیرهای دیگر در این مدل، سلول‌های کمک‌رسان CD4^۶، CD8، سلول‌های دندریتیک و IL-2^۷ می‌باشند. سادگی معادلات و در نظر نگرفتن تمام ارتباطات بین متغیرها از معایب اصلی این مدل بوده است. این مدل توسط کاستیکلیون و پیکلی^۸ بیان شده است. در [۹]، دینامیک بدن بیمار با سه محفظه بیان شده است: خون، طحال و تومور. هر کدام از محفظه‌ها به سه معادله دیفرانسیل توصیف شده‌اند. این امر به معنای در نظر گرفتن سه متغیر حالت می‌باشد که شامل: سلول‌های دندریتیک، CTL های فعال و CTL های خاطره‌ای می‌شود. در این مدل نقطه تعادل سیستم نیز محاسبه شده است و جمعیت سلول‌های سرطانی که به عنوان شرایط اولیه بیمار می‌باشد، بین مقادیر 9.80×10^8 تا 9.82×10^8 قابل تغییر می‌باشد. یکی از معایب اصلی این مدل در نظر نگرفتن معادله دیفرانسیل جدا برای بیان رفتار سلول‌های سرطانی می‌باشد. این مدل ریاضی توسط دیپلز^۹ و همکارانش ارائه شده است. در [۱۰]، تاکید خیلی زیاد بر اهمیت مدل سازی برای درمان انواع سرطان‌ها شده است. در این مقاله برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما تنها از یک رابطه ریاضی استفاده شده است و آن هم بیان رفتار سلول‌های تومور در حین

¹¹ Nikolov and Nenov¹² DIABATE et al¹³ NK cell¹⁴ Effector CD8¹⁵ Naïve CD4¹⁶ Effector CD4¹⁷ Antigen presenting cell¹⁸ Naïve CD4 foxp3¹⁹ effector CD4 foxp3¹ T-helper² Interleukin-10³ Interferon gamma⁴ Yuri Kogan⁵ Yongzhao Shao⁶ Naïve T helper CD4⁺ cells⁷ Interleukin-2⁸ Castiglione and Piccoli⁹ DePillisZ¹⁰ Aheme et al

می باشند. در این مدل نیز برای نمایش دقیق تر سلول های سرطانی، معادله دیفرانسیل جدا برای بیان عملکرد آن ها در نظر گرفته شده است. با توجه به شبیه سازی که روی این مدل انجام شده است، سلول های سرطانی کاهش پیدا کرده و به صفر رسیده اند و سایر متغیرهای سیستم نیز روی مقدار نرمال خود قرار دارند. متغیرهای این مدل در حالت عدم تزریق دارو رفتار مطلوب متناسب با عدم تزریق دارو از خود نشان نمی دهند. این مدل توسط الکساندر کونونز^۱ ارائه شده است. در [۱۴]، دینامیک بدن بیمار مبتلا به سرطان با ۱۰ معادله دیفرانسیل توصیف شده است. عملکرد سلول های دندریتیک، CTL و سلول های تومور در سه مرحله بررسی شده است که این امر باعث افزایش دقت در مدل بدست آمده، می شود. نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده است که سلول های تومور در مراحل ابتدایی شروع به افزایش کرده، سپس کاهش پیدا می کنند و به صفر می رسند. در این مدل برخی از ضرایب با استفاده از محدود کردن خطای بین مقدار واقعی و مقدار تخمین زده شده محاسبه شده است و برخی دیگر نیز از مقالات پزشکی گرفته شده اند. اما در نظر نگرفتن برخی از ارتباطات بین متغیرها در معادلات و سادگی آن ها، از معایب اصلی این مدل بوده است. این مدل توسط بریانا دو کین^۲ ارائه شده است. در [۱۵]، دینامیک بدن بیمار با ۹ معادله دیفرانسیل توصیف شده است. در این مدل نیز یک معادله دیفرانسیل جدا برای سلول های سرطانی در نظر گرفته شده است. متغیرهای در نظر گرفته شده در این مدل، جمعیت سلول های سرطانی، NK cell ها، سلول های مبتدی CD8، CD8 های فعال شده^۳، سلول های دندریتیک، IL-2، سلول های تنظیم کننده T^۴، مبتدی CD4^۵، سلول های کمک رسان نوع ۱ (Th^۶) می باشند. این مدل دارای تاخیر می باشد و نتایج حاصل از شبیه سازی حاکی از آن می باشد که در حالت تزریق دوز دارو سلول های سرطانی کاهش پیدا کرده و به صفر می رسند. اما در این مدل نیز برخی از ارتباطات بین متغیرها در نظر گرفته نشده است. این مدل توسط کومالاکی^۷ ارائه شده است. در [۱۶]، مدل ریاضی برای تعامل بین سلول های ایمنی بدن تومورهای سرطانی ارائه شده است. در واقع ایده اصلی این مقاله و مزیت مدل ارائه شده جایگزین ساختن سلول های درمانی $CD4^+T$ به جای شیمی درمانی برای حذف تومورهای سرطانی می باشد. متغیرهای در نظر گرفته شده در این مدل، سلول های تومور، سلول های کشنده طبیعی و $CD8^+$ می باشند. در این مقاله ضرایب برای دو بیمار تخمین زده شده اند و نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده است که تغییرات $CD8^+$ در هر لحظه ثابت بوده است. این در حالی می باشد که در رفتار مطلوب برای این متغیر می بایست ابتدا روند افزایشی داشته باشند و سپس با حذف تومور سرطانی به یک مقدار ثابت برسند. این مدل توسط مخلوف و همکارانش^۸ ارائه شده است. در [۱۷]، مدل سازی ریاضی از تعامل بین سلول های سرطانی و ویروس انکولیتیک ارائه شده است. این نوع ویروس یک آزمایش تجربی برای درمان سرطان می باشد.

که برای هدف قرار دادن و از بین بردن سلول های سرطانی استفاده می شود. نتایج شبیه سازی نشان داده است که این مدل به خوبی پیش بینی لازم جهت پاسخ به درمان سرطان را ارائه می دهد و نقش اساسی در بهینه سازی و کارایی درمان را داشته است. این مدل توسط جنر و همکارانش^۹ ارائه شده است.

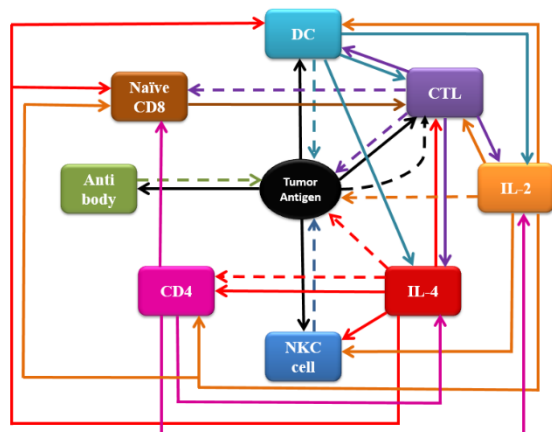
با توجه به مدل های ریاضی که برای بیمار مبتلا به سرطان ملانوما تاکنون وجود داشته است، نوآوری اصلی این مقاله ایجاد یک مدل ریاضی از بیمار مبتلا به سرطان ملانوما با در نظر گرفتن تعداد پارامترهای مهم تر و بیشتر از مدل های قبلی برای بیان دینامیک بدن بیمار می باشد. مزیت این مدل ریاضی نسبت به مدل های پیشین، نزدیکی هر چه بیشتر آن به دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما در مرحله اولیه و پیچیدگی آن می باشد. دلیل کامل بودن مدل ارائه شده، در نظر گرفتن ۹ پارامتر تاثیرگذار در سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به ملانوما می باشد. در نظر گرفتن این تعداد پارامتر تاثیرگذار در یک مدل، در هیچ یک از مدل سازی های پیشین از بیمار مبتلا به ملانوما دیده نشده است. لازم به ذکر می باشد که تمامی متغیرها با توجه به تایید پزشکان مربوطه در نظر گرفته شده اند و لحاظ کردن تمامی آن ها در مدل ارائه شده لازم و ضروری می باشد.

از دیگر نوآوری های این مقاله می توان به تخمین ضرایب توسط روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب" با نام اختصاری NSGAI اشاره کرد. که با استفاده از بازه حدودی در نظر گرفته شده برای هر یک از ضرایب با توجه به مقالات [۱۸-۴۲] و همچنین تایید پزشک، بهترین مقدار برای هر ضریب توسط این روش تخمین زده شده است. تخمین ضرایب توسط این روش نیز در هیچ یک از مقالات مدل سازی ملانوما انجام نگرفته است. همچنین برای بررسی صحت مدل سازی انجام شده و بررسی حساسیت پارامترهای مدل بر روی خروجی های آن، از روش "ضریب همبستگی درجه جزئی" با نام اختصاری PRCC استفاده گردیده است. و رفتار مدل در حضور اعمال عدم قطعیت در پارامترهای مدل بررسی شده است.

بخش های بعدی مقاله به شرح زیر می باشد: در بخش دوم توضیحات کامل در رابطه با متغیرهای در نظر گرفته شده برای مدل ریاضی و ارتباط بین آن ها بیان شده است. در بخش سوم در رابطه با نحوه تعیین ضرایب معادلات توسط روش NSGAI توضیحاتی ارائه شده است. در بخش چهارم عملکرد مدل ریاضی و نتایج خروجی بیان شده است. در بخش پنجم نیز آنالیز حساسیت و روش PRCC توضیح داده شده اند و برای مدل ارائه شده مورد بررسی قرار گرفته اند. نتیجه گیری مقاله نیز در بخش ششم بیان شده است.

^۶ type one helper T-cell^۷ milad Qomalaqi^۸ Makhlof et al^۹ Jenner et al^۱ Jonathon Alexander Quinonez^۲ Bryan A. Dawkins^۳ Activated CD8^۴ Regulator T-cell population^۵ Naive helper T-cell (Naive CD4)

۲- مدل ریاضی



شکل ۱: بلوک دیاگرام ارتباط بین متغیرهای سیستم با یکدیگر (خط

کامل: تاثیر مثبت، خط چین: تاثیر منفی)

همانطور که در شکل (۱) مشاهده می شود، هر متغیر توسط یک رنگ نشان داده شده است. خط های صاف نشان دهنده تاثیر مثبت متغیر بر روی دیگر متغیرها می باشند و خط چین ها نیز تاثیر منفی متغیر بر روی دیگر متغیرها را نشان می دهند نام پارامترها، نام متغیر مربوط به هر یک و واحد آن ها در جدول (۱) بیان شده است.

جدول ۱: متغیرهای بیان شده برای مدل ریاضی

نام متغیر	متغیر بیان شده در این مدل	واحد
سایتو تاکسیک T-لنفوسیت	C	Cell/day
سلول های دندریتیک	D	Cell/day
تومور آنتی ژن	A	μg of protease
سلول کشنده طبیعی	NK	Cell/day.ml
سلول های کمک رسان CD4	Th	Cell/day.ml
اینترلوکین ۲	I_1	Cell/day.ml
اینترلوکین ۴	I_2	Cell/day.ml
آنتی بادی	Ab	$\mu g/ml$
CD8 های مبتدی	N	Cell/day

از نوآوری های اصلی این مقاله در نظر گرفتن دو متغیر مهم دیگر در توصیف دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما با توجه به نظر پزشک می باشد که در مدل سازی های پیشین در نظر گرفته نشده اند. این دو متغیر سلول های کشنده طبیعی (NKC) و کمک رسان IL-4 می باشند. NKC ها به طور طبیعی در بدن هر فردی وجود دارند و به محض ورود سلول های سرطانی، این سلول ها سریع تر از سلول های ایمنی بدن (CTL) فعال شده و سعی می کنند سلول های سرطانی را از بین ببرند. این امر دلیل در نظر گرفتن این متغیر در مدل ارائه شده می باشد. IL-4 نیز همانند IL-2 خاصیت کمک رسانی و آماده سازی شرایط برای عملکرد هر چه بهتر CTL ها و سلول های دندریتیک را دارا می باشند. به همین دلیل با توجه به نظر پزشک در نظر گرفتن هر دو کمک رسان در مدل سازی بیان شده ضروری می باشد. بنابراین در نظر گرفتن این دو متغیر در مرحله اولیه

به وجود آمدن تغییر غیرعادی بر روی لایه بیرونی پوست یکی از دلایل ایجاد سرطان پوست می باشد. این سرطان از شایع ترین انواع سرطان ها در جهان می باشد. خطرناک ترین نوع سرطان پوست ملانوما می باشد که در صورت عدم تشخیص به موقع باعث مرگ بیمار خواهد شد [۱]. قرارگیری پوست در برابر اشعه فرابنفش خورشید، یکی از مهم ترین عوامل ایجاد این نوع سرطان می باشد. سرطان ملانوما در دو نوع بدخیم و خوش خیم وجود دارد و بر اثر تغییر در ملانوسیت ها (سلول های رنگدانه پوست) اتفاق می افتد [۲]. مراحل مختلف برای سرطان ملانوما وجود دارد. در این مقاله، عملکرد سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به ملانوما در مرحله یک مدل سازی شده است. عملکرد سیستم دفاعی بدن در مقابله با وارد شدن سلول های سرطانی را می توان به این صورت عنوان کرد: در ابتدا تا زمانی سلول های سرطانی وارد بدن نشده اند، CD8 های مبتدی در بدن وجود دارند که به صورت غیرفعال می باشند. با وارد شدن سلول سرطانی به بدن، تبدیل به CTL شده و خاصیت کشندگی پیدا می کنند. سلول های دندریتیک که در عدم حضور سلول سرطانی حامل پروتئین خودی می باشند، با وارد شدن سلول سرطانی حامل آنتی ژن های تومور خواهند بود و آن ها را جهت از بین رفتن به CTL ها عرضه می کنند. خاصیت فعال شدن و کشندگی CTL ها در این حالت اتفاق می افتد. آن ها از طریق ایجاد حفره به وسیله مواد مخرب و با آپوپتوزیست باعث مرگ سلول های سرطانی می شوند. NK cell ها که سلول های کشنده طبیعی می باشند، خط اولیه دفاعی بدن را تشکیل داده و به محض وارد شدن سلول سرطانی به بدن، به آن حمله می کنند. این سلول ها وابسته به سیستم دفاعی ذاتی بدن می باشند و نیاز به عرضه آنتی ژن مثل CTL ها ندارند. CD4 به همراه IL-2 و IL-4 به عنوان کمک رسان و تنظیم کننده می باشند و محیط را برای عملکرد بهتر CTL ها و سلول های دندریتیک که خاصیت تهاجمی دارند مهیا می کند. بنابراین هیچ گاه از بین نرفته و با از بین رفتن سلول سرطانی نیز، همچنان در بدن وجود دارند. آنتی بادی ترشح شده بر علیه تومور آنتی ژن ها در بدن انسان نیز به عنوان دارو عمل کرده و نقش بسیار موثری در از بین رفتن سلول های سرطانی دارد [۳].

برای بیان عملکرد مدل ریاضی از ۹ پارامتر تاثیر گذار که در بالا نیز به آن ها اشاره شده است، استفاده شده است. این پارامترها به عنوان سیستم دفاعی در عملکرد سلول های سرطانی بسیار موثر می باشند. مزیت اصلی این مدل در مقایسه با دیگر مدل های ذکر شده برای بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می توان به در نظر گرفتن تعداد متغیرهای بیشتر برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما اشاره کرد که این امر باعث نزدیکی هر چه بیشتر مدل بیان شده به مدل بیمار واقعی خواهد شد. از دیگر مزایای این مدل می توان به تقویت سیستم ایمنی بدن بیمار و ایمونوتراپی نیز اشاره کرد. بلوک دیاگرام مربوط به تاثیر متغیرهای مدل بر روی یکدیگر در شکل (۱) قابل مشاهده می باشد.

۲- سلول های دندریتیک (DC):

$$\frac{dD}{dt} = (\alpha_{D1}D) - (\alpha_{D2}D) + (\alpha_{D3}C) + (\alpha_{D4}A) + (\alpha_{D5}I_1) + (\alpha_{D6}I_2) \quad (2)$$

رابطه فوق بیانگر تغییرات عملکرد سلول های دندریتیک در یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می باشد. این سلول ها با توجه به جمله دوم رابطه فوق $((\alpha_{D1}D))$ در بدن تولید می شوند. توسط رابطه $((\alpha_{D2}D))$ رشد آن ها کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می رسند [۸،۷]. این رابطه در جمله دوم این معادله نشان داده شده است. برای بهبود معادله ارائه شده در [۸،۷] جمله های بعدی در به رابطه (۲) اضافه گردیدند. به طور متقابل تغییرات میزان CTL ها نیز، تاثیر مثبت بر روی سلول های دندریتیک خواهد داشت که این امر در جمله سوم معادله فوق $((\alpha_{D3}C))$ قابل مشاهده می باشد. سلول های دندریتیک عرضه کننده و حمل کننده تومور آنتی ژن به CTL ها می باشند، بنابراین تغییرات سلول های سرطانی نیز بر روی سلول های دندریتیک تاثیر مثبت خواهد داشت که در جمله چهارم معادله فوق $((\alpha_{D4}A))$ نمایش داده شده است. IL-2 و IL-4 به عنوان کمک رسان می باشند و وظیفه آن ها آماده سازی محیط برای عملکرد بهتر CTL ها می باشد. این دو بر روی سلول های دندریتیک تاثیر مثبت خواهند داشت که این تاثیر در دو جمله آخر معادله فوق قابل مشاهده می باشند.

۳- تومور آنتی ژن (TA):

$$\frac{dA}{dt} = (\alpha_{A1}A) - (\alpha_{A2}C)A - (\alpha_{A3}D)A - (\alpha_{A4}Ab)A - (\alpha_{A5}NK)A - (\alpha_{A6}I_1 + \alpha_{A7}I_2) \quad (3)$$

معادله فوق بیان گر تغییرات عملکرد سلول های سرطانی در بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می باشد. در این معادله جمله اول $((\alpha_{A1}A))$ بیانگر رشد سلول های سرطانی در بدن می باشد [۳]. با رشد سلول سرطانی عوامل سیستم دفاعی بدن وارد عمل شده و تلاش بسیار زیاد جهت از بین بردن سلول سرطانی انجام می دهند. در معادله فوق نیز تاثیر این عوامل با ضریب منفی قابل مشاهده می باشد. جمله دوم این معادله $((\alpha_{A2}C)A)$ [۳] نمایش گر خاصیت کشندگی CTL ها در حذف سلول سرطانی می باشد. برای بهبود معادله ای که در [۳] جهت بیان رفتار تومور آنتی ژن ها ارائه شده است، با نظر پزشک جمله های بعدی به معادله (۳) اضافه گردیدند. افزایش سلول های دندریتیک نیز بر کاهش سلول های سرطانی تاثیر گذار خواهد بود که در جمله سوم رابطه فوق $((\alpha_{A3}D)A)$ نمایش داده شده است. با ورود سلول سرطانی آنتی بادی بر علیه تومور آنتی ژن در بدن فرد ترشح شده که به سلول های سرطانی می چسبند و باعث از بین رفتن آن ها می شوند. تاثیر آنتی بادی در چهارمین جمله معادله فوق $((\alpha_{A4}Ab)A)$ قابل مشاهده می باشد. سلول های کشنده طبیعی نیز که وابسته به سیستم

بیماری بسیار از نظر پزشکان حائز اهمیت بوده و باعث نزدیکی هر چه بیشتر رفتار مدل ارائه شده به دینامیک بدن بیمار واقعی خواهد شد. از جمله مواردی که در مدل های پیشین در نظر گرفته شده اند اما در مدل ارائه شده ضروری نبوده اند نیز می توان به موارد زیر اشاره کرد: یکی از این موارد، در نظر گرفتن دو محفظه تزریق و پوست برای بیمار مبتلا به ملانوما می باشد. در مدل ارائه شده به دلیل اینکه مدل سازی در مرحله اولیه انجام گرفته است، و همچنین حذف سلول های سرطانی با استفاده از سیستم دفاعی بدن و بدون تزریق خارجی انجام می گیرد، نیازی به لحاظ کردن این مورد نبوده است. همچنین در مقاله [۴] نیز، مدل سازی برای مرحله عمل جراحی و برداشتن توده سرطانی انجام گرفته است. بنابراین متغیرهای در نظر گرفته شده از جمله چگالی سلول های اندوتلیال، چگالی بافت مرده و... نیز برای مراحل بالای این بیماری می باشند و برای مدل سازی در مرحله اولیه ضروری نمی باشند. بنابراین می توان این طور بیان کرد که مدل ریاضی ارائه شده در این مقاله برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما در مرحله اولیه نسبت به مدل های پیشین کامل تر می باشد و با توجه به اینکه مراحل مختلف برای سرطان ملانوما وجود دارد، رفتار این مدل به دینامیک بدن بیمار واقعی در مرحله اولیه نزدیک تر می باشد.

معادلات سیستم در روابط (۱) تا (۹) بیان شده اند:

۱- سایتو تاکسیک T-لنفوسیت (CTL):

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_{C1} - (\alpha_{C2}C) + (\alpha_{C3}D) + (\alpha_{C4}A) + (\alpha_{C5}I_1I_2) - \left(\alpha_{C6} \left(\frac{A}{(\alpha_{C7}C)} \right) \right) + (\alpha_{C8}N)C \quad (1)$$

رابطه فوق بیانگر تغییرات CTL ها می باشد. CTL ها با نرخ ثابت α_{C1} در بدن تولید می شوند [۳] و بر طبق جمله دوم معادله فوق $((\alpha_{C2}C))$ [۳] رشد آن ها کم شده و در نهایت به مقدار ثابت می رسند. برای عملکرد بهتر این معادله و نزدیک شدن آن به دینامیک بدن بیمار واقعی جمله های بعدی در معادله فوق به معادله ارائه شده برای CTL در مقاله [۳] اضافه گردیدند. جزئیات آن ها بدین شرح می باشد: در تغییرات سلول های دندریتیک به دلیل عرضه آنتی ژن بیشتر، بر افزایش این سلول ها تاثیر گذار خواهد بود که در جمله سوم معادله فوق $((\alpha_{C3}D))$ نشان داده شده است. به دلیل خاصیت کشندگی این سلول ها در حذف سلول سرطانی، تغییرات سلول های سرطانی نیز در افزایش و یا کاهش CTL ها تاثیر گذار خواهد بود. جمله چهارم معادله فوق $((\alpha_{C4}A))$ بیان کننده این موضوع می باشد. IL-2 و IL-4 به عنوان کمک رسان می باشند. به همین خاطر تاثیر مثبت بر روی CTL ها خواهند داشت. این تاثیر در جمله $((\alpha_{C5}I_1I_2))$ قابل مشاهده می باشد. دو جمله آخر معادله فوق نیز به ترتیب بیان گر تاثیر سلول های سرطانی در حذف CTL ها و تاثیر مثبت CD8 های مبتدی در افزایش میزان CTL ها می باشد.

متوقف می شود و به مقدار ثابت رسیده و یا کاهش می یابند که در جمله ($(\alpha_{I14}I_1)$) [۱۳] قابل مشاهده می باشد. به دلیل قابلیت تکثیر و فعال سازی IL-2 در مهیا سازی شرایط برای عملکرد CTL ها، تغییرات آن ها (CTL ها) نیز در افزایش IL-2 تاثیر گذار خواهد بود که این امر در جمله آخر معادله فوق قابل نمایش می باشد.

۷- اینترلوکین ۴ (IL-4):

$$\frac{dI_2}{dt} = \left(\frac{(\alpha_{I22}I_2A)}{(\alpha_{I23}+A)} \right) - (\alpha_{I24}I_2) + (\alpha_{I21}Th) + (\alpha_{I25}C) + (\alpha_{I26}D) \quad (7)$$

معادله فوق، بیان گر عملکرد IL-4 در بدن و در حضور سلول سرطانی می باشد. اولین جمله در این معادله بیان کننده تولید IL-4 با تاثیر پذیری از سلول های سرطانی می باشد. جمله دوم معادله فوق نیز کاهش یا توقف افزایش IL-4 را نشان می دهد. $CD4^+$ ها نیز در تولید IL-4 نقش دارد که در جمله سوم معادله فوق $(\alpha_{I21}Th)$ قابل نمایش می باشد. تغییرات CTL ها و سلول های دندریتیک نیز به دلیل خاصیت کمک رسانی IL-4 در مهیا سازی شرایط برای عملکرد آن ها در افزایش IL-4 موثر می باشند که در دو جمله آخر معادله فوق نشان داده شده اند. ۸- آنتی بادی:

$$\frac{dAb}{dt} = (\alpha_{Ab1}Ab) - (\alpha_{Ab2}Ab) + (\alpha_{Ab3}A) \quad (8)$$

معادله فوق بیان گر آنتی بادی های ترشح شده بر علیه تومور آنتی ژن ها در داخل بدن برای حذف سلول سرطانی می باشد. جمله اول این معادله $(\alpha_{Ab1}Ab)$ تولید خود به خودی آنتی بادی در بدن را نشان می دهد [۳]. جمله دوم نیز $(\alpha_{Ab2}Ab)$ کاهش میزان آنتی بادی ترشح شده با حذف سلول های سرطانی را نشان می دهد [۳]. تغییرات میزان سلول های سرطانی نیز در افزایش ترشح آنتی بادی تاثیر مثبت خواهد داشت که در جمله آخر این معادله نشان داده شده است. این بخش از معادله به معادله بیان شده برای آنتی بادی در [۳] اضافه شده است.

۹- CD8 های مبتدی:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_{N1} - (\alpha_{N2}N) + \left(\frac{D}{1+\alpha_{N3}I_2} \right) + \left(\frac{I_1}{1+\alpha_{N4}I_2} \right) + (\alpha_{N5}Th) \quad (9)$$

معادله فوق بیان گر رفتار Naïve CD8 می باشد. جمله اول و دوم این معادله به ترتیب تولید و کاهش رشد Naïve CD8 ها را نشان می دهند [۳]. در تغییرات متغیر ذکر شده IL-2، IL-4 و سلول های دندریتیک نیز تاثیر گذار می باشند. این تاثیر گذاری بدین ترتیب می باشد: جمله سوم این معادله کاهش Naïve CD8 ها با توجه به IL-4 و با توجه به DC ها را نشان می دهد. کاهش Naïve CD8 ها با توجه

ایمنی ذاتی می باشند، با ورود سلول سرطانی به بدن سریع تر از CTL ها وارد عمل شده و باعث حذف آن ها می شوند. این تاثیر در جمله پنجم معادله فوق $(\alpha_{A5}NK)A$ دیده می شود. جمله آخر معادله فوق، بیان گر تاثیر منفی کمک رسانی های IL-2 و IL-4 بر روی سلول های سرطانی می باشد.

۴- سلول کشنده طبیعی (NKC):

$$\frac{dNK}{dt} = \alpha_{NK1} - (\alpha_{NK2}NK) + (\alpha_{NK3}I_1) + (\alpha_{NK4}I_2) + (\alpha_{NK5}A) \quad (4)$$

معادله فوق بیانگر عملکرد سلول های کشنده طبیعی در بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می باشد. این سلول ها با نرخ ثابت α_{NK1} در بدن تولید می شوند [۱۳] و همانطور که در جمله دوم معادله فوق نشان داده شده است، رشد این سلول ها توسط رابطه $(\alpha_{NK2}NK)$ نیز در بدن کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می رسند [۱۳]. جمله های بعدی معادله فوق با توجه به نظر پزشک و تاثیر گذاری متغیرها بر روی یکدیگر اضافه شده اند. جمله سوم و چهارم معادله فوق بیان گر تاثیر کمک رسانی های IL-2 و IL-4 می باشند. که محیط را برای عملکرد هر چه بهتر سلول های کشنده طبیعی در حذف سلول های سرطانی مهیا می کنند. جمله آخر در معادله فوق $(\alpha_{NK5}A)$ بیانگر تاثیر تغییرات سلول های سرطانی در افزایش سلول های کشنده طبیعی می باشد.

۵- سلول های کمک رسان $CD4^+$:

$$\frac{dTh}{dt} = \alpha_{Th1} - (\alpha_{Th2}Th) + (\alpha_{Th3}I_1) + (\alpha_{Th4}I_2) \quad (5)$$

در معادله فوق، $CD4^+$ ها با نرخ ثابت $(\alpha_{Th2}Th)$ در بدن تولید می شوند و بر طبق دومین جمله در معادله فوق، توسط رابطه $(\alpha_{Th2}Th)$ رشد آن ها کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می رسند [۸، ۷]. IL-2 و IL-4 نیز در افزایش میزان $CD4^+$ ها نقش دارند. این امر در دو جمله آخر معادله فوق نشان داده شده است.

۶- اینترلوکین ۲ (IL-2):

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_{I11} + (\alpha_{I12}Th) + (\alpha_{I13}D) - (\alpha_{I14}I_1) + (\alpha_{I15}C) \quad (6)$$

معادله فوق، بیان گر عملکرد IL-2 در بدن در حضور سلول سرطانی می باشد. در این معادله، IL-2 با نرخ ثابت α_{I11} در بدن تولید می شود [۸ و ۷]. برای بهتر شدن عملکرد IL-2 به عنوان کمک رسان در حذف سلول های سرطانی، تاثیر گذاری $CD4^+$ ، CTL ها و سلول های دندریتیک نیز در رابطه (۶) لحاظ گردیدند. $CD4^+$ ها نیز در تولید IL-2 نقش دارد که در جمله دوم معادله فوق $(\alpha_{I12}Th)$ قابل نمایش می باشد. سلول دندریتیک نیز در افزایش IL-2 تاثیر گذار خواهند بود که در سومین جمله $(\alpha_{I13}D)$ نشان داده شده است. با حذف سلول سرطانی رشد IL-2

³ Anti body

¹ Interleukin-2 (IL-2)

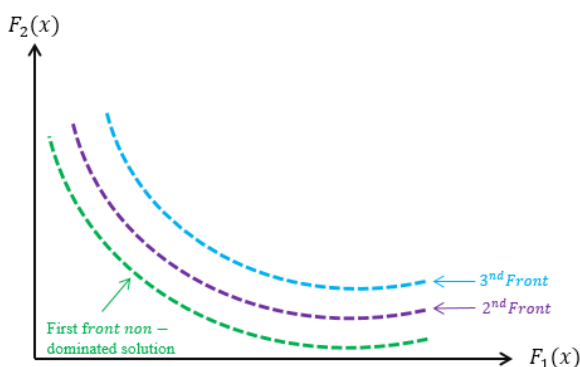
² Interleukin-4 (IL-4)

۳-۱- الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب (NSGA-II)

الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب یکی از الگوریتم های شاخص و پر کاربرد در زمینه بهینه سازی چندهدفه است. پس از ارائه نسخه اول این الگوریتم در سال ۱۹۹۵، معرفی کنندگان این الگوریتم، که از میان آن ها دب^۲ معروف تر از سایرین است، نسخه دوم آن را در سال ۲۰۰۲ با نام اختصاری NSGA-II ارائه نمودند. این الگوریتم کارایی های بسیاری دارد اما در بین همه آن ها می توان به استفاده از این الگوریتم به عنوان الگوی شکل گیری بسیاری از الگوریتم های بهینه سازی چندهدفه اشاره کرد. مزیت اصلی این الگوریتم ها، بهینه کردن هم زمان چند تابع هدف می باشد [۴۳].

عملکرد این الگوریتم به شرح زیر می باشد:

- ۱- تعیین فاصله تراکمی^۳ به عنوان ویژگی جایگزین برای شیوه هایی مانند اشتراک برازندگی.
- ۲- استفاده از عملگر انتخاب تورنمنت دودویی
- ۳- ذخیره کردن جواب های نامغلوب که در مراحل قبلی به دست آمده اند [۴۳]



شکل ۲: رتبه بندی جواب ها بر اساس معیار پارتو [۴۴]

همان طور که در شکل (۲) مشاهده می شود، $F_1(x)$ و $F_2(x)$ توابع هدف می باشند که می بایست مینیمم گردند. جواب های بدست آمده برای رسیدن به این هدف براساس نامغلوب بودن آن ها رتبه بندی می شوند. جواب های بهینه ابتدا مربوط به اولین رتبه^۴ می شوند و در صورت نیاز دومین رتبه^۵ استفاده می شود و به همین ترتیب سایر جواب ها مورد استفاده قرار می گیرند. فاصله ازدحامی برای جواب های مناطق خلوت تر، بیشتر و در مناطق پرجمعیت کمتر می باشد. باید توجه داشت

به IL-2 و با توجه به IL-4 در جمله چهارم معادله فوق قابل نمایش می باشد. آخرین جمله این معادله نیز، تاثیر $CD4^+$ ها در افزایش Naïve CD8 را نشان می دهد. تمام معادلات سیستم در روابط (۱۰) تا (۱۸) قابل نمایش می باشند.

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_{C1} - (\alpha_{C2}C) + (\alpha_{C3}D) + (\alpha_{C4}A) + (\alpha_{C5}I_1I_2) - \left(\alpha_{C6} \left(\frac{A}{(\alpha_{C7}C)} \right) \right) + (\alpha_{C8}N)C \quad (10)$$

$$\frac{dD}{dt} = (\alpha_{D1}D) - (\alpha_{D2}D) + (\alpha_{D3}C) + (\alpha_{D4}A) + (\alpha_{D5}I_1) + (\alpha_{D6}I_2) \quad (11)$$

$$\frac{dA}{dt} = (\alpha_{A1}A) - (\alpha_{A2}C)A - (\alpha_{A3}D)A - (\alpha_{A4}Ab)A - (\alpha_{A5}NK)A - (\alpha_{A6}I_1 + \alpha_{A7}I_2) \quad (12)$$

$$\frac{dNK}{dt} = \alpha_{NK1} - (\alpha_{NK2}NK) + (\alpha_{NK3}I_1) + (\alpha_{NK4}I_2) + (\alpha_{NK5}A) \quad (13)$$

$$\frac{dTh}{dt} = \alpha_{Th1} - (\alpha_{Th2}Th) + (\alpha_{Th3}I_1) + (\alpha_{Th4}I_2) \quad (14)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_{I11} + (\alpha_{I12}Th) + (\alpha_{I13}D) - (\alpha_{I14}I_1) + (\alpha_{I15}C) \quad (15)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \left(\frac{\alpha_{I22}I_2A}{(\alpha_{I23}+A)} \right) - (\alpha_{I24}I_2) + (\alpha_{I25}C) + (\alpha_{I26}D) \quad (16)$$

$$\frac{dAb}{dt} = (\alpha_{Ab1}Ab) - (\alpha_{Ab2}Ab) + (\alpha_{Ab3}A) \quad (17)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_{N1} - (\alpha_{N2}N) + \left(\frac{D}{1+\alpha_{N3}I_2} \right) + \left(\frac{I_1}{1+\alpha_{N4}I_2} \right) + (\alpha_{N5}Th) \quad (18)$$

شرایط اولیه در نظر گرفته برای بیمار مبتلا به سرطان ملانوما،

$$[A_0] = 14.4, [D_0] = 0.1, [C_0] = 2.4, [I_{10}] = 2.4, [Th_0] = 0.1, [NK_0] = 0.004, [N_0] = 0, [Ab_0] = 0, [I_{20}] = 2.4$$

می باشند.

۳- تعیین ضرایب ثابت معادلات

بعد از بدست آوردن معادلات سیستم و تعیین ارتباط بین متغیرها، ضرایب ثابتی که این متغیرها را به یکدیگر مرتبط می کنند باید تعیین شوند. در این بخش به تعیین این ضرایب و چگونگی نحوه بدست آوردن آن ها پرداخته شده است. ابتدا مقدار تقریبی برای این ضرایب توسط مقالات پزشکی تعیین شدند که این مقالات در مراجع [۴۲-۱۸] آورده شده اند. سپس برای تخمین آن ها از یکی از روش های هوش مصنوعی به نام روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب"^۱ می باشد. در زیر توضیح مختصری در رابطه با این الگوریتم ارائه شده است [۴۳].

⁴ First Front
⁵ 2nd Front

¹ Non-dominated Sorting Genetic Algorithm
² Deb
³ Crowding Distance

$$cost_{CTL} = |C_{Melanoma_{new\ model}} - C_{Melanoma_{old\ model}}| \quad (19)$$

$$cost_{Tumor\ Antigen} = |A_{Melanoma_{new\ model}} - A_{Melanoma_{old\ model}}| \quad (20)$$

$$cost_{Anti-body} = |Ab_{Melanoma_{new\ model}} - Ab_{Melanoma_{old\ model}}| \quad (21)$$

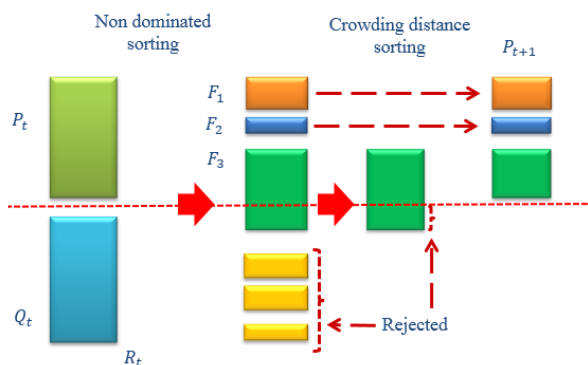
$$cost_{Naive\ CD8} = |N_{Melanoma_{new\ model}} - N_{Melanoma_{old\ model}}| \quad (22)$$

در تمام معادلات فوق، تابع هزینه بر اساس اختلاف میان خروجی بدست آمده از مدل ریاضی مطرح شده در این مقاله و خروجی محاسبه شده از مدل ریاضی مرجع [۳] می باشد. ضرایب تخمین زده شده توسط روش NSGA-II به همراه مقادیر بدست آمده از مقالات پزشکی در جدول (۲) قابل نمایش می باشند.

به طور کلی در این مقاله برای تخمین بهتر پارامترهای مدل از یکی از روش های بهینه سازی چند هدفه به نام روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب" با نام اختصاری NSGAII استفاده گردیده است. در این روش چند تابع هدف می بایست به طور همزمان مینیمم گردند. برای تعیین توابع هدف ابتدا مدل ریاضی بیان شده از بیمار مبتلا به ملانوما در مقاله [۳] پیاده سازی و نتایج خروجی آن ذخیره شده است. چهار خروجی که دقیقاً منطبق بر متغیرهای در نظر گرفته شده در این مقاله می باشند، برای محاسبه تابع هدف در هر لحظه در نظر گرفته شده اند. روند کار الگوریتم NSGAII در تعیین ضرایب مدل بدین صورت می باشد که ابتدا برای پنجاه تا ضریب ذکر شده در مدل، با توجه به مقالات [۱۸-۴۲] و همچنین تایید پزشک رنج تغییرات (مقدار مینیمم و ماکزیمم) و مقدار اولیه تعیین می گردد. سپس معادلات با در نظر گرفتن ضرایب اولیه توسط الگوریتم، با استفاده از دستور ode حل می شوند. پس از حل معادلات برای محاسبه توابع هدف، نتایج خروجی با نتایج ذخیره شده برای چهار خروجی بیان شده در مقاله [۳] مقایسه می گردند. آنقدر ضرایب مختلف در بازه های بیان شده توسط الگوریتم گذاشته می شوند تا زمانی که هر چهار تابع هدف کمترین مقدار خود را داشته باشند. بنابراین می توان این طور بیان کرد که داده های در نظر گرفته شده برای محاسبه توابع هدف، در واقع داده های آموزش داده شده از قبل می باشند که در زمان تعیین ضرایب مدل از آن ها استفاده شده است. پس از تعیین ضرایب، معادلات دیفرانسیل ارایه شده برای بیمار مبتلا به ملانوما حل شده اند و نتایج حاصل از رفتار هر یک از متغیرهای در نظر گرفته شده در شکل (۴) به نمایش گذاشته شده است. همان طور که بیان گردید شرایط اولیه بیمار نیز بر اساس مقالات پیشین و نظر پزشک تعیین شده اند.

جدول ۲: ضرایب تخمین زده شده توسط روش NSGA-II

که این فاصله فقط بین اعضای یک رتبه^۱ تعریف می شود. شکل (۳) مراحل کاری NSGA-II را نشان می دهد [۴۳].



شکل ۳: مراحل کار NSGA-II [۴۵]

همان طور که در شکل فوق نشان داده شده است، ابتدا جواب ها بر اساس رتبه طبقه بندی می شوند و سپس بر اساس فاصله ازدحامی جواب ها انتخاب می شوند که هر چقدر این فاصله کمتر باشد، جواب ها بهتر خواهند بود. در انتها نیز به دلیل اینکه اندازه جمعیت جدید با جمعیت اولیه باید برابر باشد، تعدادی از جواب ها حذف می شوند [۴۳].

۱-۳- تعیین ضرایب سیستم توسط روش NSGA-II

برای تعیین ضرایب سیستم ابتدا می بایست توابع هزینه تعیین گردند. در این مقاله چهار تابع هزینه بیان شده است که باید همزمان مینیمم گردند. برای اینکه عملکرد مدل ریاضی مطرح شده به عملکرد سیستم دفاعی بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما نزدیک تر شود، برای تعیین توابع از خروجی های مدل ریاضی بیمار مبتلا به سرطان ملانوما ارائه شده در مرجع [۳] استفاده شده است. سعی بر این شده است که تا حد زیادی اختلاف بین عملکرد مدل ریاضی مطرح شده با مدل ریاضی ارائه شده در مرجع [۳] مینیمم شود. از چهار خروجی این مقاله که منطبق با مدل ریاضی مطرح شده می باشد، به منظور تعیین توابع هزینه استفاده شده است. این چهار خروجی CTL، تومور آنتی ژن، آنتی بادی و CD8 های مبتدی می باشند. تعیین ضرایب بدین صورت انجام شده است که ابتدا مدل ریاضی ارائه شده در مرجع [۳] شبیه سازی شده است و نتایج حاصل از تغییرات خروجی آن ذخیره شده است. مقادیر اولیه بر اساس مقالات پزشکی برای ضرایب تعیین شده است. معادلات ارائه شده در این مدل توسط این ضرایب حل می شوند و نتایج حاصل از خروجی (CTL، تومور آنتی ژن، آنتی بادی و CD8 های مبتدی) با نتایج مدل ریاضی [۳] مقایسه می شوند. اختلاف بین این خروجی ها می بایست مینیمم گردد، بنابراین تمام ضرایب سیستم که به عنوان متغیر می باشند آنقدر تغییر خواهند کرد که این اتفاق بیفتد و هر چهار خروجی همزمان مینیمم گردند. در نهایت ضرایب بدست آمده به عنوان ضرایب اصلی سیستم در نظر گرفته شوند. توابع هزینه در معادلات (۱۹) تا (۲۲) قابل مشاهده می باشند.

¹ Front

ضریب	توضیح ضریب	تعیین ضرایب توسط NSGAII body.TA, CTL) (Naïve CD8 , anti	واحد
α_{c1}	نرخ تولید CTLها در بدن	0.0499	day^{-1}
α_{c2}	نرخ حذف CTLها در بدن	0.9948	day^{-1}
α_{c3}	نرخ تاثیر DCها بر روی CTLها	0.0915	$day^{-1} cell^{-1}$
α_{c4}	نرخ تاثیر تومور آنتیژن بر روی CTLها	1.1314	day^{-1}
α_{c5}	نرخ تاثیر IL-2 و IL-4 بر روی CTLها	0.4435	day^{-1}
α_{c6}	نرخ تاثیر تومور آنتیژن بر حذف CTLها	0.6646	day^{-1}
α_{c7}	نرخ تاثیر CTLها در حذف CTL توسط تومور آنتیژن	0.25	day^{-1}
α_{c8}	نرخ تاثیر Naïve CD8 بر روی CTLها	4.0449×10^{-4}	day^{-1}
α_{D1}	نرخ تولید DCها در بدن	2.2234×10^{-6}	day^{-1}
α_{D2}	نرخ حذف DCها در بدن	0.4503	$day^{-1} cell^{-1}$
α_{D3}	نرخ تاثیر CTLها بر روی DCها	2.4307×10^{-6}	day^{-1}
α_{D4}	نرخ تاثیر تومور آنتیژن بر روی DCها	0.1731	$day^{-1} molecule$
α_{D5}	نرخ تاثیر IL-2 بر روی DCها	0.8616	day^{-1}
α_{D6}	نرخ تاثیر IL-4 بر روی DCها	0.7590	$\mu g/day.ml$
α_{A1}	نرخ تولید تومور آنتیژن در بدن	0.7777	m^2/day
α_{A2}	نرخ تاثیر CTLها بر روی تومور آنتیژن	0.5361	day^{-1}
α_{A3}	نرخ تاثیر DCها بر روی تومور آنتیژن	1.6736×10^{-7}	$day^{-1} molecule$
α_{A4}	نرخ تاثیر آنتی بادی بر روی تومور آنتیژن	1×10^{-12}	day^{-1}
α_{A5}	نرخ تاثیر NKCها بر روی تومور آنتیژن	0.1870	day^{-1}
α_{A6}	نرخ تاثیر IL-2 بر روی تومور آنتیژن	1.5926	day^{-1}
α_{A7}	نرخ تاثیر IL-4 بر روی تومور آنتیژن	0.7904	day^{-1}
α_{NK1}	نرخ تولید NKCها در بدن	8.7498×10^{-7}	day^{-1}
α_{NK2}	نرخ حذف NKCها در بدن	0.2419	day^{-1}
α_{NK3}	نرخ تاثیر IL-2 بر روی NKCها	4.5180×10^{-8}	$ng/day.ml$

α_{NK4}	نرخ تاثیر IL-4 بر روی NKCها	5.4860×10^{-4}	$ng/day.ml$
α_{NK5}	نرخ تاثیر تومور آنتیژن بر روی NKCها	0.1096	day^{-1}
α_{Th1}	نرخ تولید CD4ها در بدن	0.5000	$day^{-1} mm^3$
α_{Th2}	نرخ حذف CD4ها در بدن	0.1703	day^{-1}
α_{Th3}	نرخ تاثیر IL-2 بر روی CD4ها	0.2173	$ng/day.ml$
α_{Th4}	نرخ تاثیر IL-4 بر روی CD4ها	0.03	day^{-1}
α_{I11}	نرخ تولید IL-2 در بدن	280	$day^{-1} ml^{-1}$
α_{I12}	نرخ تاثیر CD4ها بر روی IL-2	5.9146×10^{-5}	$ng/day.ml$
α_{I13}	نرخ تاثیر DCها بر روی IL-2	2.3798×10^{-6}	$ng/day.ml$
α_{I14}	نرخ حذف IL-2 در بدن	0.2440	$day^{-1} mm^{-3}$
α_{I15}	نرخ تاثیر CTLها بر روی IL-2	1.7174×10^{-13}	$day^{-1} cell^{-1}$
α_{I21}	نرخ تاثیر CD4ها بر روی IL-4	1.4267	day^{-1}
α_{I22}	نرخ تولید IL-4 در بدن توسط تومور آنتیژن	0.8655	day^{-1}
α_{I23}	نرخ تولید IL-4 در بدن	0.2834	day^{-1}
α_{I24}	نرخ حذف IL-4 در بدن	0.0253	day^{-1}
α_{I25}	نرخ تاثیر CTLها بر روی IL-4	2.3149×10^{-4}	day^{-1}
α_{I26}	نرخ تاثیر DCها بر روی IL-4	1.1007×10^{-7}	day^{-1}
α_{Ab1}	نرخ تولید آنتی بادی در بدن	0.2662	day^{-1}
α_{Ab2}	نرخ حذف آنتی بادی در بدن	0.0150	day^{-1}
α_{Ab3}	نرخ تاثیر آنتیژن تومور بر روی آنتی بادی	2.4464	$cell/day.nml$
α_{N1}	نرخ تولید Naïve CD8ها در بدن	9.1868×10^{-6}	$cell/day.nml$
α_{N2}	نرخ حذف Naïve CD8ها در بدن	8.8374×10^{-4}	day^{-1}
α_{N3}	ضریب کاهش Naïve CD8ها با توجه به IL-4 و با توجه به DCها	0.1	day^{-1}
α_{N4}	ضریب کاهش Naïve CD8ها با توجه به IL-4 و با توجه به IL-2	0.1	day^{-1}
α_{N5}	نرخ تاثیر CD4ها بر روی Naïve CD8	0.0049	$3/day.ml$

ریاضی بیمار مبتلا به سرطان ملانوما و نتایج حاصل از شبیه سازی در شکل (۴) نشان داده شده است.

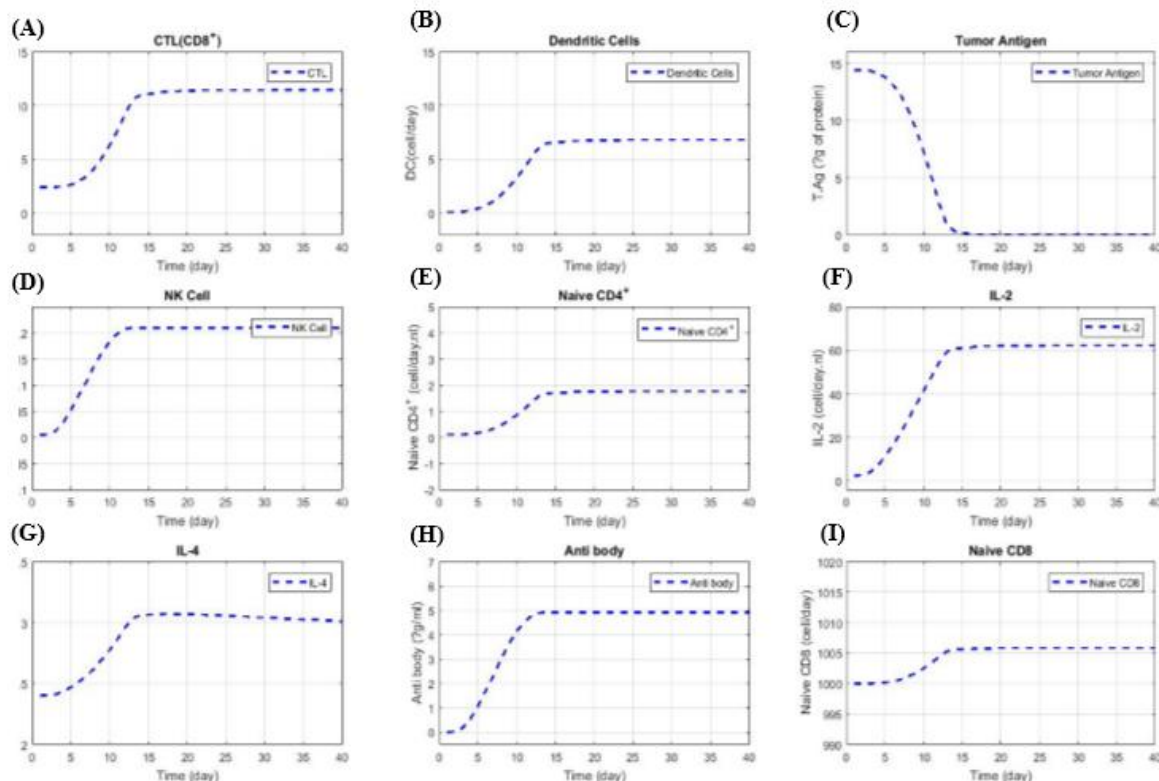
جدول فوق ضرایب نهایی بعد از تخمین توسط روش NSGAII را

نشان می دهد.

۴- عملکرد مدل و نتایج خروجی

بعد از تعیین ضرایب سیستم توسط روش NSGA-II، عملکرد سیستم

با در نظر گرفتن این ضرایب شبیه سازی شد. عملکرد تمام متغیرهای مدل



شکل ۴: عملکرد تمام متغیرهای مربوط به مدل ریاضی بیمار مبتلا به سرطان ملانوما

داشته و سپس روی مقدار ثابتی نوسان خواهند داشت. این امر از نظر پزشکان با واقعیت سازگاری کمتری دارد.

نمودار (C)، نمایش دهنده عملکرد سلول های سرطانی می باشد. با حمله سیستم دفاعی به این سلول ها رشد آنها متوقف شده و کاهش پیدا می کنند و در نهایت از بین می روند. در مقاله [۳] نیز سلول های سرطانی ابتدا کمی رشد پیدا کرده، سپس کاهش یافته و به صفر می رسند.

نمودار (D)، بیان کننده عملکرد NK cell ها می باشد. همانطور که ذکر شد، این سلول ها جزء سیستم دفاعی ذاتی بدن می باشند و با ورود سلول سرطانی به سرعت وارد عمل می شده و به آنها حمله می کنند. بنابراین افزایش این سلول ها زودتر از CTL ها اتفاق می افتد. در این نمودار نیز این موضوع به خوبی نشان داده شده است. در نتایج شبیه سازی در مقاله [۱۳] نیز روند افزایشی وجود دارد اما برای سرعت این افزایش به دلیل عدم در نظر گرفتن CTL به عنوان متغیرهای مدل نمی توان مقایسه ای انجام داد.

با توجه به شکل (۴):

نمودار (A)، بیان گر عملکرد CTL ها می باشد. همانطور که در این نمودار نشان داده شده است، با ورود سلول های سرطانی CD8 مبتدی فعال شده و خاصیت کشندگی پیدا می کنند و تبدیل به CTL می شوند. این سلول ها تا حذف کامل سلول های سرطانی شروع به افزایش می کنند و با از بین رفتن سلول سرطانی رشد آنها متوقف شده و به یک مقدار ثابت می رسند. بر اساس آنچه که در مقاله [۳] نیز از نتایج شبیه سازی بدست آمده است، CTL ها ابتدا افزایش یافته و سپس به مقدار ثابت می رسند.

نمودار (B)، نمایش گر عملکرد سلول های دندریتیک می باشد. با ورود سلول های سرطانی، این سلول ها نیز که حامل تومور آنتی ژن برای عرضه به CTL ها می باشند، ابتدا افزایش پیدا کرده و سپس با حذف سلول های سرطانی رشد آنها متوقف شده و به مقدار ثابت می رسد. سلول های دندریتیک رشدی نرم تر نسبت به CTL ها دارند. اما در مدل ریاضی ارائه شده در مقالات [۸ و ۷] سلول های دندریتیک روند افزایشی

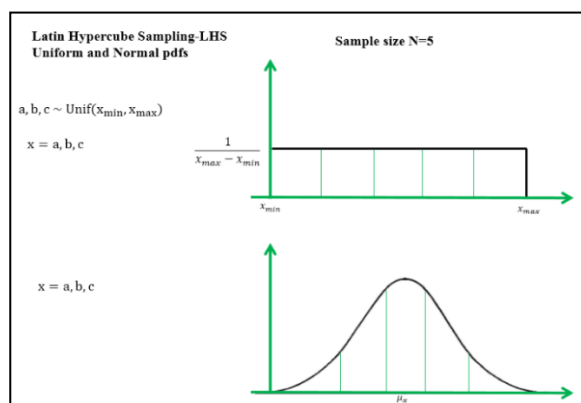
پارامترهایی که از اهمیت کمتری برخوردارند کنار گذاشته شوند. برای انجام این امر از روش های مختلف در تحلیل حساسیت استفاده می شود. یکی از این روش ها "ضریب همبستگی درجه جزئی"^۲ با نام اختصاری PRCC می باشد [۴۴،۳]. برای مدل ریاضی ارائه شده در این مقاله، از این روش جهت تحلیل میزان حساسیت مدل به پارامترها و شناسایی پارامترهای تاثیر گذار استفاده شده است.

۵-۱- روش ضریب همبستگی درجه جزئی (PRCC)

روش PRCC یکی از روش های تحلیل میزان حساسیت مدل ریاضی به پارامترهای آن می باشد. این روش میزان همبستگی پارامترهای تعریف شده را به خروجی مدل مشخص می کند. PRCC مقداری بین -۱ و ۱ می باشد که هرچه به ۱ نزدیک تر باشد، بدین معنا می باشد که میزان وابستگی خروجی مدل به تغییرات آن پارامتر بیشتر می باشد و افزایش پارامتر مورد نظر با بیشترین نرخ ممکن، افزایش متغیر مربوطه را به همراه دارد و هر چه به -۱ نزدیک تر باشد به معنای همبستگی منفی می باشد و افزایش پارامتر مورد نظر با بیشترین نرخ ممکن باعث کاهش متغیر مربوطه خواهد شد. اگر مقدار PRCC برای یک پارامتر صفر باشد، تغییرات آن پارامتر بر روی خروجی تاثیری نخواهد داشت [۴۴،۳]. روند محاسبه مقدار PRCC برای پارامترهای تعریف شده در مدل در هر لحظه به شرح زیر می باشد:

۱- با توجه به داشتن مقدار اصلی برای پارامترهای مدل، با توزیع نرمال و یا یونیفرم^۳ برای هر پارامتر به تعداد N نمونه مقدار تصادفی بدست می آید [۴۴،۳]. شکل (۵) ایجاد ۵ نمونه از سه پارامتر a, b, c را توسط توزیع نرمال و یونیفرم نشان می دهد. معادلات غیر خطی به صورت کلی در رابطه (۲۳) بیان شده اند.

$$\begin{aligned} \dot{X} &= g(X, \theta), X \in R^2 \\ \theta &\in R^3, \theta \equiv \{a, b, c\} \end{aligned} \quad y = f(X; \theta) \quad (23)$$



شکل ۵: بدست آوردن پارامترهای مدل به تعداد ۵ نمونه را توسط توزیع نرمال و یونیفرم

نمودار (E)، عملکرد $CD4^+$ های مبتدی را در حضور سلول های سرطانی نشان می دهد. این سلول ها به عنوان کمک رسان می باشند و به کمک $IL-2$ و $IL-4$ شرایط محیطی را برای عملکرد هر چه بهتر سلول های کشته کننده CTL و NK cell مهیا می کنند. بنابراین مقدار آن ها افزایش پیدا کرده و به مقدار ثابت می رسد و هیچ گاه از بین نمی روند. این امر در این نمودار قابل مشاهده می باشد. در مقالات [۸ و ۷] نیز روند تغییرات $CD4^+$ های مبتدی همانند مدل ارائه شده در این مقاله می باشد.

نمودار (F) و (G)، به ترتیب نحوه تغییرات میزان $IL-2$ و $IL-4$ را نشان می دهند. این دو متغیر نیز به عنوان کمک رسان می باشند و شرایط محیطی را برای عملکرد هر چه بهتر سلول های کشته کننده CTL و NK cell مهیا می کنند. تغییرات این دو متغیر نیز ابتدا که سلول های سرطانی زیاد می باشند، افزایش می یابند سپس با از بین رفتن سلول های سرطانی بر روی مقدار ثابت قرار می گیرند. در این دو نمودار این امر نشان داده شده است. روند تغییرات برای $IL-2$ نیز مشابه رفتار این متغیر در مدل ارائه شده در مقالات [۸ و ۷] می باشد.

نمودار (H)، نحوه تغییرات میزان آنتی بادی ترشح شده در بدن با ورود سلول های سرطانی را نشان می دهد. همان طور که در این نمودار نشان داده شده است، ابتدا که سلول های سرطانی زیاد می باشند، میزان آنتی بادی ترشح شده زیاد می باشد. این آنتی بادی ها به سلول های سرطانی می چسبند و آن ها را از بین می برند. با حذف سلول سرطانی ترشح آنتی بادی نیز کاهش می یابد. در مدل ارائه شده در مقاله [۳] نیز آنتی بادی ها ابتدا افزایش می یابند و سپس با حذف سلول های سرطانی به مقدار ثابت می رسند.

نمودار (I)، نشان دهنده عملکرد $CD8$ های مبتدی می باشد. این سلول ها در شرایط عادی نیز در بدن هر فردی وجود دارند اما با ورود سلول های سرطانی به بدن و عرضه تومور آنتی ژن ها توسط سلول های دندریتیک، فعال شده و تبدیل به CTL می شوند که خاصیت کشندگی پیدا می کنند. با تبدیل شدن به CTL از بین نمی روند بلکه فقط روند افزایشی آن ها نسبت به CTL ها با شیب نرم تری خواهد بود. این نحوه تغییرات در نمودار (I) قابل نمایش می باشد. این روند تغییرات برای $CD8$ های مبتدی در مقاله [۳] متفاوت می باشد. در این مقاله $CD8$ های مبتدی بعد از حذف سلول های سرطانی کاهش پیدا کرده و سپس به مقدار ثابت می رسند.

۵- آنالیز حساسیت

تحلیل حساسیت^۱، مطالعه بر روی میزان تاثیر پذیری خروجی های سیستم از متغیرهای ورودی گفته می شود. وجود پارامترهای زیاد در مدل های ریاضی باعث پیچیدگی آن ها می شود. بررسی آنالیز حساسیت سبب می شود پارامترهای با اهمیت بیشتر و تاثیر گذارتر مشخص شوند و

³ Uniform

¹ Sensitivity Analysis

² Partial Rank Correlated Coefficient

همانطور که در شکل (۸) نشان داده شده است، تغییرات نرخ تولید IL-2 بر روی میزان NKcellها، IL-2، IL-4 و آنتی بادی بسیار تاثیر گذار خواهد بود.

همانطور که بیان شد، اینترلوکین ۲ (IL-2) وظیفه کمک رسانی به CTLهای کشته و سلولهای دندریتیک برای از بین بردن سلولهای سرطانی دارد و همچنین قابلیت تکثیر و فعال سازی آنها را نیز دارا می باشد. به همین دلیل تغییرات این پارامتر بر روی خروجی مدل تاثیر زیادی خواهد داشت. همانطور که در نتایج حاصل از شبیه سازی در این بخش نشان داده شده است، تغییرات نرخ تولید اینترلوکین ۲ بیشترین میزان PRCC مثبت را داشته است.

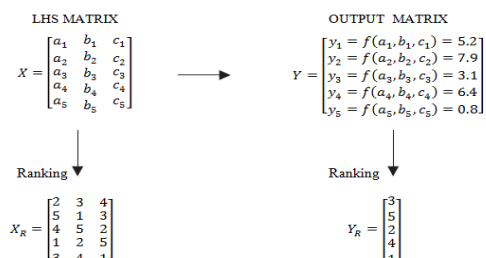
فلوچارت مربوط به روند کلی مدل سازی از دینامیک بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در شکل (۹) قابل نمایش می باشد.

همانطور که در شکل (۹) نشان داده شده است، برای بدست آوردن مدل ریاضی از یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما، ابتدا تمام پارامترهای تاثیر گذار در سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما تعیین شده است. در گام بعدی ارتباط بین متغیرها و نحوه تاثیر گذاری آنها بر روی یکدیگر مشخص شده است. میزان تاثیر گذاری این متغیرها روی یکدیگر تحت عنوان ضرایب معادلات می باشد که با استفاده از یکی از روشهای بهینه سازی به "الگوریتم ژنتیک" چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب "بدست آمده است. در این بخش ابتدا شبیه سازی مدل ریاضی مطرح شده در مرجع [۳] انجام گرفته است و نتایج خروجی آن برای مقایسه با نتایج خروجی مدل ریاضی طراحی شده در این مقاله استفاده شده است. از چهار خروجی جهت مقایسه و تعریف توابع هزینه استفاده شده است که به ترتیب، CTLها، تومور آنتی ژن، آنتی بادی و CD8های مبتدی می باشند. توابع هدف، اختلاف میزان خروجی های مدل ریاضی طراحی شده در این مقاله با خروجی های مدل مرجع [۳] می باشند. ضرایب معادلات به عنوان پارامترهای تنظیم می باشند و می بایست به گونه ای تنظیم شوند که هر چهار تابع هزینه به طور همزمان مینیمم گردند. در هر گام اجرای الگوریتم، معادلات مدل با در نظر گرفتن مقادیر مختلف برای ضرایب حل می شوند. به محض مینیمم شدن توابع هم زمان، ضرایب تخمینی به عنوان ضرایب نهایی مدل در نظر گرفته می شوند. معادلات مدل با نظر گرفتن ضرایب نهایی حل شدند و نتایج حاصل از خروجی مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت برای بررسی میزان حساسیت خروجی مدل به تغییرات پارامترها، از روش PRCC استفاده شد و نشان داده شد که تغییرات نرخ تولید IL-2 به دلیل داشتن بیشترین مقدار PRCC، تاثیر زیادی بر روی خروجی مدل خواهد داشت. این امر در نتایج حاصل از شبیه سازی قابل نمایش می باشد.

۶- نتیجه گیری

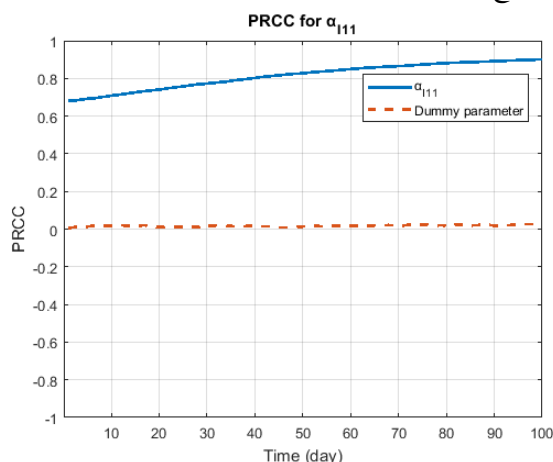
سرطان ملانوما از خطرناک ترین انواع سرطان پوست می باشد. بنابراین تشخیص سریع و درمان به موقع آن امری بسیار مهم و ضروری می باشد.

۲- مقادیر تصادفی بدست آمده در ماتریسی به نام "نمونه گیری هیپرکاب لاتین"^۱ با نام اختصاری LHS قرار می گیرند. خروجی متناظر با ضرایب تولید شده در هر لحظه نیز در ماتریس Y قرار می گیرد. سپس رتبه^۲ دو ماتریس نیز محاسبه می شود [۴۴]. شکل (۶) قرار گرفتن ضرایب تولید شده در ماتریس LHS و تولید خروجی متناظر با آن و همچنین محاسبه رتبه آنها را نشان می دهد.



شکل ۶: محاسبه ماتریس LHS، ماتریس خروجی و Rank آنها [۴۴]

۳- با استفاده از رتبه ماتریس های بدست آمده میزان PRCC برای هر پارامتر در هر لحظه محاسبه می شود [۴۴]. در این مقاله برای مدل ریاضی بدست آمده از بیمار مبتلا به سرطان ملانوما، از بین ۵۰ ضریب تعریف شده در مدل ریاضی، ۱۴ ضریب به عنوان ضرایب تاثیر گذار در نظر گرفته شده اند و میزان همبستگی آنها به خروجی مدل توسط روش PRCC محاسبه شده است. از بین تمامی آنها نرخ تولید IL-2 در بدن بیشترین میزان PRCC را داشته است. شکل (۷)، تغییرات میزان PRCC برای نرخ تولید IL-2 در بدن را نشان می دهد.



شکل ۷: مقایسه بین PRCC مربوط به تغییرات نرخ تولید IL-2 در بدن و پارامتر مصنوعی در ۱۰۰ روز

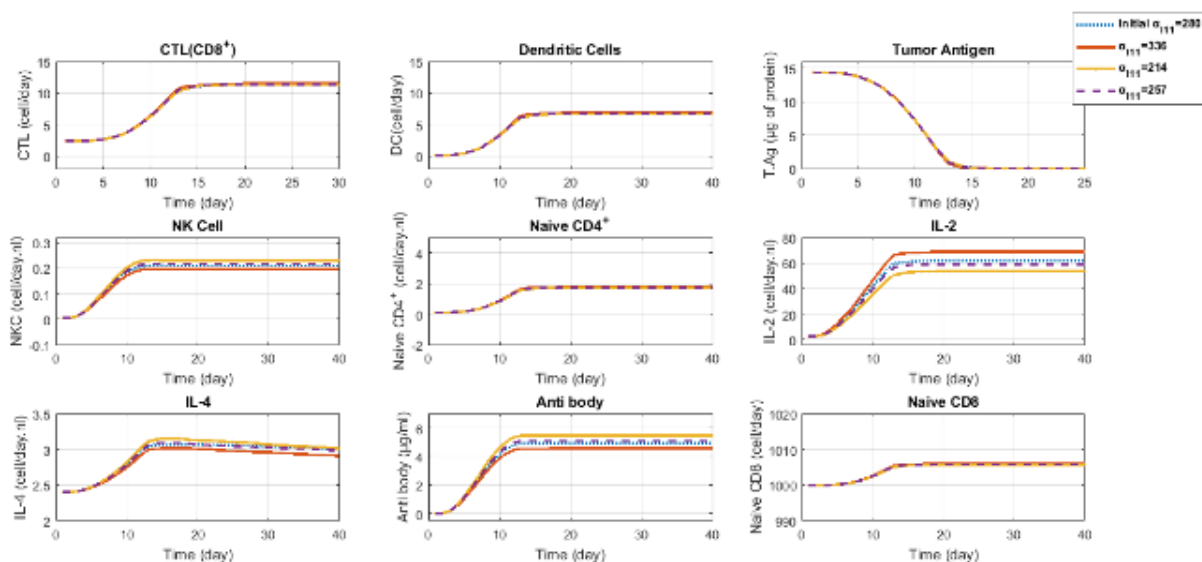
همانطور که در شکل (۷) نشان داده شده است، تغییرات میزان PRCC برای نرخ تولید IL-2 خیلی زیاد و نزدیک به یک می باشد که این امر به معنای وابستگی مثبت و خیلی زیاد خروجی مدل مطرح شده به تغییرات این ضریب می باشد. در شکل (۸)، تغییرات ۲۵٪ این پارامتر برای سه مقدار و اعمال آن بر روی مدل، قابل نمایش می باشد.

^۲ Rank

^۱ Latin hypercube sampling

متغیرها می باشد که باعث پیچیدگی مدل و نزدیکی هر چه بیشتر آن به دینامیک بدن بیمار واقعی می شود. برای تخمین ضرایب مدل، از یکی از روش های بهینه سازی چندهدفه به نام "الگوریتم ژنتیک چندهدفه با مرتب سازی نامغلوب" استفاده شد. این روش یکی از روش های الگوریتم های تکاملی می باشد که در این روش برای بدست آوردن بهترین ضرایب از چهار تابع هدف استفاده گردید که می بایست به طور

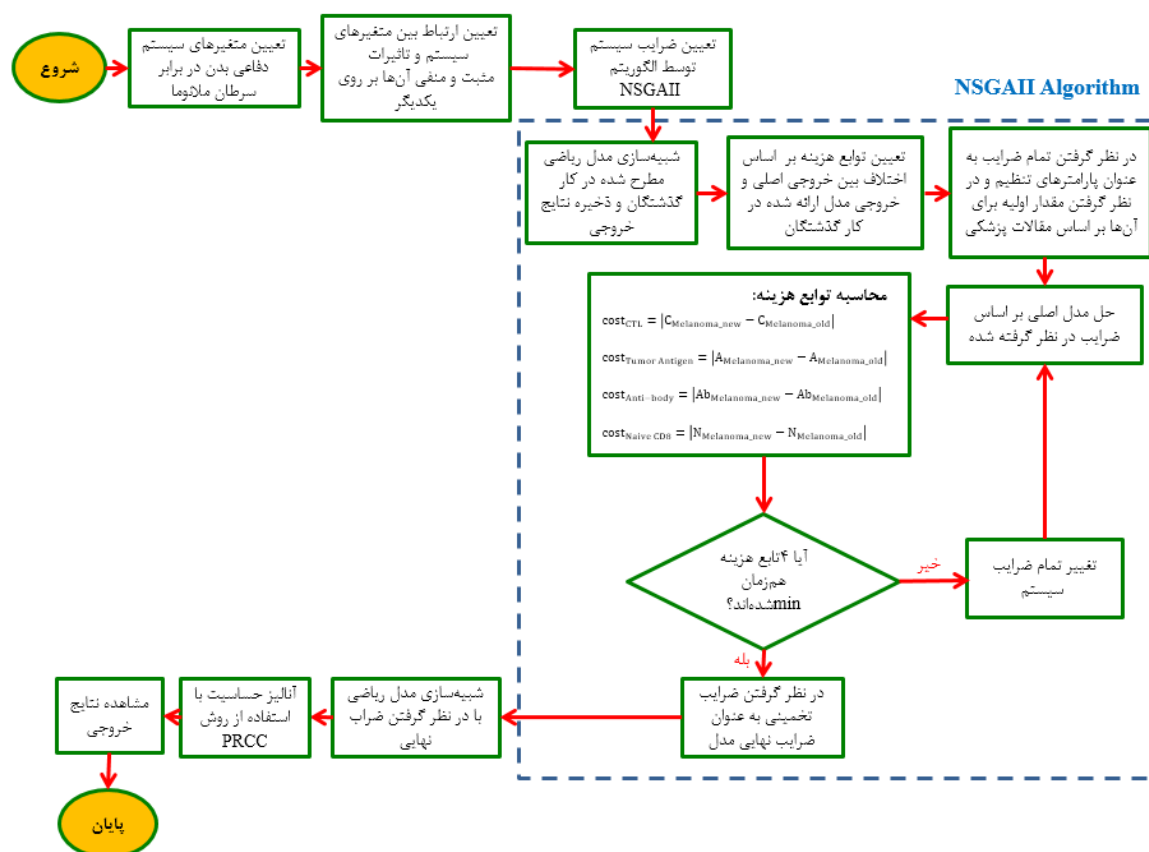
در این مقاله، به مدل سازی عملکرد سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما پرداخته شد. از مزایای بدست آمده از مدل ریاضی می توان به شبیه سازی عملکرد سیستم دفاعی برای مقابله با سلول های سرطانی و نیز ارائه یک برنامه درمانی مناسب توسط پزشکان با سعی و کمتر اشاره کرد. در این مقاله برای بیان عملکرد سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما از ۹ پارامتر تاثیر گذار استفاده شد. مزیت این مدل نسبت به دیگر مدل های مطرح شده برای سرطان ملانوما بیشتر شدن تعداد



شکل ۸: تاثیر تغییر ضریب نرخ تولید IL-2، با عدم قطعیت ۲۵٪ بر روی تمام متغیرهای مدل

روش PRCC، میزان وابستگی ۱۴ پارامتر مهم به خروجی های مدل محاسبه شد. عدم قطعیت ۲۵٪ برای ۱۴ پارامتر ذکر شده اعمال گردید و میزان PRCC برای هر لحظه و برای ۱۰۰ روز متوالی محاسبه گردید. در این حالت از میزان PRCC برای یک پارامتر مصنوعی که در مدل ریاضی حضور ندارد جهت مقایسه با میزان PRCC ۱۴ ضریب مطرح شده، استفاده گردید. با توجه به نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داده شد که بیشترین میزان PRCC در این حالت مربوط به تغییرات اینترلوکین ۲ (IL-2) می باشد که این امر نشان دهنده تاثیر بیشتر تغییرات اینترلوکین ۲ در خروجی مدل می باشد. نتایج حاصل از شبیه سازی این موضوع را بیان می دارد.

همزمان مینیمم کردند. این توابع هدف بر اساس اختلاف بین چهار خروجی مدل مطرح شده با چهار خروجی مدل بیان شده در مرجع [۳] می باشد. این اختلاف می بایست در هر لحظه کمترین مقدار خود را داشته باشد. در نهایت بهینه ترین مقادیر برای ضرایب بدست آمد. این چهار متغیر که از متغیرهای اصلی و تاثیر گذار در عملکرد سیستم ایمنی بدن برای حذف سلول های سرطانی می باشند، به ترتیب، CTL، تومور آنتی ژن، آنتی بادی و CD8 می باشد. نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داد که مدل بیان شده عملکرد سیستم ایمنی بدن را در مقابله با سلول های سرطانی در سرطان ملانوما به درستی شبیه سازی می کند. در مرحله بعد، برای بررسی آنالیز حساسیت و تعیین میزان وابستگی تغییرات پارامترهای مدل به خروجی آن، از روش "ضریب همبستگی درجه جزئی" با نام اختصاری PRCC استفاده شد. این روش میزان همبستگی را بین ۱- تا ۱ بیان می دارد. در این مقاله با استفاده از



شکل ۹: روند کلی مدل سازی دینامیک بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما

مراجع

- [1] Suryapraha, M., Rajanarayane, G. and Kumari, P. (2015). Analysis of Skin Cancer Classification Using GLCM Based On Feature Extraction in Artificial Neural Network, International Journal of Emerging Technology in Computer Science & Electronics.
- [2] Siavash, M. (2015). Modeling the Effect of Chemotherapy on Melanoma B16F10 in Mice Using Cellular Automata and Genetic Algorithm in Tapered Dosage of FBS and Cisplatin. Frontiers in Biomedical Technologies 2.2, 103-108.
- [3] Pennisi, M. (2012). A mathematical model of immune-system-melanoma competition. Computational and mathematical methods in medicine.
- [4] Eikenberry, S., Craig, T. and Yang, K. (2009). Tumor-immune interaction, surgical treatment, and cancer recurrence in a mathematical model of melanoma. PLoSComputBiol.
- [5] Kogan, Y., Zvia, A. and Moran, E. (2013). A mathematical model for the immunotherapeutic control of the Th1/Th2 imbalance in melanoma. Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B.
- [6] Sun, X., Bao, J. and Shao, Y. (2016). Mathematical modeling of therapy-induced cancer drug resistance: connecting cancer mechanisms to population survival rates. Scientific reports, 6, 22498.
- [7] Castiglione, F. and Piccoli, B. (2006). Optimal Control in a Model of Dendritic Cell Transfection Cancer Immunotherapy. Bulletin of Mathematical Biology, Vol.68, 255–274.
- [8] Castiglione, F. and Piccoli, B. (2007). Cancer Immunotherapy, Mathematical Modeling and Optimal Control. Journal of Theoretical Biology, Vol.247, 723–732.
- [9] DePillis, L. G. and Radunskaya, A. (2013). A model of dendritic cell therapy for melanoma. Frontiers in oncology 3.
- [10] Aherne, N. J., Dhawan, A., Scott, J. G., & Enderling, H. (2020). Mathematical oncology and it's application in non melanoma skin cancer—A primer for radiation oncology professionals. Oral Oncology, 103, 104473.
- [11] Nikolov, S., & Nenov, M. (2019). Modelling vaccine quantity in mathematical models of melanoma treatment. Series on Biomechanics.

- [23] Carter, P., Smith, L. and Ryan, M. (2004). Identification and validation of cell surface antigens for antibody targeting in oncology. *Endocrine-related cancer*, 11(4), 659-687.
- [24] García-Martínez, K. and León, K. (2010). Modeling the role of IL-2 in the interplay between CD4⁺ helper and regulatory T cells: assessing general dynamical properties. *Journal of theoretical biology*, 262(4), 720-732.
- [25] Challita-Eid, P. M., Penichet, M. L., Shin, S. U., Poles T., Mosammaparast, N., Mahmood, K. and Rosenblatt, J. D. (2018). A B7. 1-antibody fusion protein retains antibody specificity and ability to activate via the T cell costimulatory pathway. *The Journal of Immunology*, 160(7), 3419-3426.
- [26] Lindgren, H., Axcróna, K., and Leanderson, T. (2001). Regulation of transcriptional activity of the murine CD40 ligand promoter in response to signals through TCR and the costimulatory molecules CD28 and CD2. *The Journal of Immunology*, 166(7), 4578-4585.
- [27] Kim, Y., Lee, S., Kim, Y. S., Lawler, S., Ghó, Y. S., Kim, Y. K., and Hwang, H. J. (2013). Regulation of Th1/Th2 cells in asthma development: a mathematical model. *Mathematical Biosciences & Engineering*, 10(4), 1095-1133.
- [28] Andre, N., Barbolosi, D., Billy, F., Chapuisat, G., Hubert, F., Grenier, E., and Rovini, A. (2013). Mathematical model of cancer growth controled by metronomic chemotherapies. In *ESAIM: Proceedings*, Vol. 41, pp. 77-94.
- [29] Bocharov, G., Ford, N. J., and Ludewig, B. (2005). A mathematical approach for optimizing dendritic cell-based immunotherapy. In *Adoptive Immunotherapy: Methods and Protocols*. 19-33.
- [30] de Pillis, L. G., Fister, K. R., Gu, W., Head, T., Head, K. x, Neal, T. and Kozai, K. (2008). Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. *Journal of Biological systems*, 16(01), 51-80.
- [31] Pappalardo, F., Forero, I. M., Pennisi, M., Palazon, A., Melero, I. and Motta, S. (2011). SimB16: modeling induced immune system response against B16-melanoma. *PloS one*, 6(10), e26523.
- [32] de Pillis, L. G., Radunskaya, A. E. and Wiseman, C. L. (2005). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer research*, 65(17), 7950-7958.
- [33] Karev, G. P., Novozhilov, A. S. and Koonin, E. V. (2006). Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: effects of parametric heterogeneity on cell dynamics. *Biology direct*, 1(1).
- [34] Wei, H. C. (2018). A mathematical model of tumour growth with Beddington–DeAngelis functional response: a case of cancer without
- [12] Diabate, M., Coquille, L., & Samson, A. (2018). Parameter estimation and treatment optimization in a stochastic model for immunotherapy of cancer. *arXiv preprint arXiv:1806.01915*.
- [13] Quinonez, J. A. (2011). A MATHEMATICAL INVESTIGATION OF THE INNATE AND ADAPTIVE IMMUNE SURVEILLANCE OF TUMOR GROWTH. A Senior Honors Thesis Submitted to the Faculty of the University of Utah.
- [14] Dawkins, B. A. (2016). Mathematical models of the adaptive immune response in a novel cancer immunotherapy. University of Central Oklahoma.
- [15] Qomlaqi, M., Bahrami, F., Ajami, M. and Hajati, J. (2017). An extended mathematical model of tumor growth and its interaction with the immune system, to be used for developing an optimized immunotherapy treatment protocol. *Mathematical biosciences*, 292, 1-9.
- [16] Makhoulouf, A. M., El-Shennawy, L., & Elkaranshaw, H. A. (2020). Mathematical Modelling for the Role of CD4⁺ T Cells in Tumor-Immune Interactions. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2020.
- [17] Jenner, A. L., Yun, C. O., Kim, P. S., & Coster, A. C. (2018). Mathematical modelling of the interaction between cancer cells and an oncolytic virus: insights into the effects of treatment protocols. *Bulletin of mathematical biology*, 80(6), 1615-1629.
- [18] Mao, Y., Yin, S., Zhang, J., Hu, Y., Huang, B., Cui, L. and He, W. (2016). A new effect of IL-4 on human $\gamma\delta$ T cells: promoting regulatory V δ 1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of V δ 2 T cells. *Cellular & molecular immunology*, 13(2), 217-228.
- [19] Wuest, S. C., Edwan, J. H., Martin, J. F., Han, S., Perry, J. S., Cartagena, C. M. and Bielekova, B. (2011). A role for interleukin-2 trans-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy. *Nature medicine*, 17(5), 604.
- [20] Carmenate, T., Ortíz, Y., Enamorado, M., García-Martínez, K., Avellanet, J., Moreno, E. and León, K. (2018). Blocking IL-2 Signal In Vivo with an IL-2 Antagonist Reduces Tumor Growth through the Control of Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*, ji1700433.
- [21] Mariani, L., Schulz, E. G., Lexberg, M. H., Helmstetter, C., Radbruch, A., Löhning, M. and Höfer, T. (2010). Short-term memory in gene induction reveals the regulatory principle behind stochastic IL-4 expression. *Molecular systems biology*, 6(1), 359.
- [22] Joly, M. and Odloak, D. (2013). Modeling interleukin-2-based immunotherapy in AIDS pathogenesis. *Journal of theoretical biology*, 335, 57-78.

- disease. *Journal of biological dynamics*, 12(1), 194-210.
- [35] Fasano, A., Bertuzzi, A. and Gandolfi, A. (2006). Mathematical modelling of tumour growth and treatment. In *Complex systems in biomedicine*, 71-108.
- [36] Lorz, A., Botesteanu, D. A. and Levy, D. (2017). Modeling cancer cell growth dynamics in vitro in response to antimitotic drug treatment. *Frontiers in Oncology*, 7, 189.
- [37] Ghaffari, A. and Nasserifar, N. (2009). Mathematical modeling and lyapunov-based drug administration in cancer chemotherapy. *Iranian Journal of Electrical and Electronic Engineering*, 5(3), 151-158.
- [38] de Pillis, L. G., Gu, W. and Radunskaya, A. E. (2006). Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of theoretical biology*, 238(4), 841-862.
- [39] d'Onofrio, A. (2005). A general framework for modeling tumor-immune system competition and immunotherapy: Mathematical analysis and biomedical inferences. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 208(3-4), 220-235.
- [40] Jackson, R. C., Di Veroli, G. Y., Koh, S. B., Goldlust, I., Richards, F. M. and Jodrell, D. I. (2017). Modelling of the cancer cell cycle as a tool for rational drug development: A systems pharmacology approach to cyclotherapy. *PLoS computational biology*, 13(5), e1005529.
- [41] Wilson, S. and Levy, D. (2012). A mathematical model of the enhancement of tumor vaccine efficacy by immunotherapy. *Bulletin of mathematical biology*, 74(7), 1485-1500.
- [42] Kuznetsov, V. A. and Knott, G. D. (2001). Modeling tumor regrowth and immunotherapy. *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12-13), 1275-1288.
- [43] Gustavsson, P. and Syberfeldt, A. (2018), A new algorithm using the non-dominated tree to improve non-dominated sorting. *Evolutionary computation*, 26(1), 89-116.
- [44] Marino, S., Hogue, I. B., Ray C. J. and Kirschner, D. E. (2008). A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *Journal of theoretical biology*, 254(1), 178-196.
- [45] Hajiabadi, R. and Zarghami, M. (2014). Multi-objective reservoir operation with sediment flushing; case study of Sefidrud reservoir. *Water resources management*, 28(15), 5357-5376.