

# 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<sup>۱</sup>، امین نوری<sup>۲\*</sup>، جلیل توکل افشاری<sup>۳</sup>، سارا صبوری راد<sup>۴</sup>

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

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

<sup>۳</sup> عضو هیئت علمی گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، TavakolAJ@mums.ac.ir

<sup>۴</sup> 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، NSGAI، 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 Kalhor<sup>1</sup>, Amin Noori<sup>2\*</sup>, Jalil Tavakol Afshari<sup>3</sup> and Sara Saboori Rad<sup>4</sup>

**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 نام‌های 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 شده‌اند، سلول‌های ایمنی بدن (CTL<sup>۱</sup>) در محفظه تزریق و محفظه پوست، تغییرات عملکرد آنتی‌بادی‌ها، تغییرات سلول‌های سرطانی ملانوما، سلول‌های CD8<sup>۲</sup> مبتدی<sup>۲</sup> و تومور آنتی‌ژن می‌باشند. 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 می‌باشد. این امر باعث سادگی معادلات ارائه شده می‌شود. در نهایت، نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است که بدون تزریق دارو سلول‌های 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 سلول‌های سرطانی کنترل شده، کاهش پیدا کرده و به صفر می‌رسند. در این حالت، بقیه پارامترهای سیستم دفاعی بدن نیز ارتقاء داشته‌اند، که باعث بهبود هر چی بیشتر بیمار خواهد شد. این مدل توسط مارزیو پننسی<sup>۳</sup> و همکارانش ارائه شده است. در [۴]، مدل‌سازی 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 سلول‌های تومور در نظر گرفته شده است. از دیگر متغیرهای استفاده شده می‌توان به چگالی سلول‌های سالم، تومور آنتی‌ژن، چگالی سلول‌های اندوتلیال<sup>۴</sup>، چگالی بافت مرده<sup>۵</sup>، میزان فشار اکسیژن<sup>۶</sup> و چگالی لایه بیژل پوست<sup>۷</sup> اشاره کرد. در این مدل پارامتر  $\theta_1$  به عنوان پارامتر کنترلی در نظر گرفته شده است که کم و زیاد کردن آن، باعث کنترل سلول‌های سرطانی می‌شود. در این مدل جایی که ضایعه پوستی وجود دارد، ابعاد به‌خصوصی از پوست بیمار (محل سرطان پوست) در نظر گرفته شده است و مدل‌سازی در آن ابعاد انجام گرفته است. این امر باعث می‌گردد که استفاده از مدل بیان شده برای فقط در همان ناحیه از بدن میسر باشد که یکی از معایب مدل ریاضی ارائه شده می‌باشد. این مدل توسط استیفن ایکنبری<sup>۸</sup> و همکارانش ارائه شده است. در [۵]، مدل ریاضی طراحی شده دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما را با چهار معادله دیفرانسیل توصیف می‌کند. در مدل معادله‌ای جدا برای بیان رفتار تومور سرطانی در نظر گرفته نشده است و با بالا بردن ایمنی بدن عملکرد

## ۱- مقدمه

سرطان ملانوما یکی از شایع‌ترین انواع سرطان پوست می‌باشد که تشخیص دقیق، سریع و به‌موقع آن امری بسیار مهم می‌باشد. به‌وجود آمدن تغییر غیرعادی بر روی لایه بیرونی پوست یکی از دلایل ایجاد سرطان پوست می‌باشد. این سرطان از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در جهان می‌باشد. خطرناک‌ترین نوع سرطان پوست ملانوما می‌باشد که در صورت عدم تشخیص به‌موقع باعث مرگ بیمار خواهد شد [۱]. قرارگیری پوست در برابر اشعه فرابنفش خورشید، یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد این نوع سرطان می‌باشد. سرطان ملانوما در دو نوع بدخیم و خوش‌خیم وجود دارد و بر اثر تغییر در ملانوسیت‌ها (سلول‌های رنگدانه پوست) اتفاق می‌افتد [۲]. ایجاد مدل ریاضی از رشد و تکثیر سلولی کمک می‌کند به شبیه‌سازی دقیق از عملکرد سیستم دفاعی برای مقابله با سلول‌های سرطانی، کمک می‌کند. همچنین بدست آمدن یک الگوی مناسب برای تزریق دوز دارو و کاهش اثرات زیان‌بار آن را ممکن می‌شود. تقویت سیستم ایمنی بدن بیمار و ایمنونوترپی از دیگر مزایای مدل‌سازی می‌باشد. مدل ریاضی قادر خواهد بود تا حدودی عملکرد سیستم ایمنی بر علیه سلول‌های سرطانی را پیش‌بینی کند که از مزایای آن می‌توان به کمک به پزشکان در رابطه با چگونگی شکل‌گیری، رشد و پراکنده شدن تومور اشاره کرد. همچنین به دلیل اینکه پدیده‌های زیستی همانند سرطان، مدام در حال تغییر می‌باشند و غیرخطی‌اند، 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 مدل‌سازی، می‌توان به سرعت زیاد در شبیه‌سازی عملکرد سیستم اشاره کرد که این امر باعث کاهش آزمایشات بر روی حیوانات برای رسیدن به اطلاعات لازم می‌شود. در این مقاله، عملکرد سیستم دفاعی بدن برای یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما مدل‌سازی شده است. در ابتدا به بررسی مقالاتی که مدل‌سازی بر روی سرطان ملانوما انجام داده‌اند، پرداخته می‌شود.

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

<sup>۵</sup> Necrotic debris density

<sup>۶</sup> Spatial pressure of oxygen

<sup>۷</sup> Basemen membrane (basal lamina) density

<sup>۸</sup> Steffen Eikenberry

<sup>۱</sup> Cytotoxic T Lymphocyte

<sup>۲</sup> Naïve CD8

<sup>۳</sup> Marzio Pennisi

<sup>۴</sup> Endothelial cells

درمان می‌باشد. همانطور که نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است، در مدل سازی انجام شده در این مقاله، تعداد سلول‌های سرطانی بعد از گذشت زمان مناسب از  $10^8 \frac{\text{cell}}{\text{mm}^3}$  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<sup>۱۱</sup> 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<sup>۱۱</sup> 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 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<sup>۱۲</sup> 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<sup>۱۳</sup>، CD8<sup>۱۴</sup>، سلول‌های مبتدی CD4<sup>۱۵</sup>، CD4<sup>۱۶</sup> موثر<sup>۱۶</sup>، IL-2، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن<sup>۱۷</sup>، سلول‌های مبتدی CD4<sup>۱۸</sup>، CD4<sup>۱۹</sup> موثر<sup>۱۹</sup>

سلول‌های سرطانی کنترل شده است. دو نوع کمک‌رسان<sup>۱</sup> 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 شبیه‌سازی 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<sup>۴</sup> 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 بر اساس 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 شبیه‌سازی 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<sup>۵</sup> 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<sup>۶</sup>، CD8، سلول‌های دندریتیک و IL-2<sup>۷</sup> می‌باشند. سادگی معادلات و در نظر نگرفتن تمام ارتباطات بین متغیرها از معایب اصلی این مدل بوده است. این مدل توسط کاستیکلیون و پیکلی<sup>۸</sup> 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  $9.80 \times 10^8$  تا  $9.82 \times 10^8$  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<sup>۹</sup> 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

<sup>11</sup> Nikolov and Nenov

<sup>12</sup> DIABATE et al

<sup>13</sup> NK cell

<sup>14</sup> Effector CD8

<sup>15</sup> Naïve CD4

<sup>16</sup> Effector CD4

<sup>17</sup> Antigen presenting cell

<sup>18</sup> Naïve CD4 foxp3

<sup>19</sup> effector CD4 foxp3

<sup>1</sup> T-helper

<sup>2</sup> Interleukin-10

<sup>3</sup> Interferon gamma

<sup>4</sup> Yuri Kogan

<sup>5</sup> Yongzhao Shao

<sup>6</sup> Naïve T helper CD4<sup>+</sup> cells

<sup>7</sup> Interleukin-2

<sup>8</sup> Castiglione and Piccoli

<sup>9</sup> DePillisZ

<sup>10</sup> Aherne et al

می‌باشند. در این مدل نیز برای نمایش دقیق‌تر سلول‌های سرطانی، معادله دیفرانسیل جدا برای بیان عملکرد آن‌ها در نظر گرفته شده است. با توجه به شبیه‌سازی که روی این مدل انجام شده است، سلول‌های سرطانی کاهش پیدا کرده و به صفر رسیده‌اند 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 نمی‌دهند. این مدل توسط الکساندر کویونز<sup>۱</sup> ارائه شده است. در [۱۴]، دینامیک بدن بیمار مبتلا به سرطان با ۱۰ معادله دیفرانسیل توصیف شده است. عملکرد سلول‌های دندریتیک، CTL و سلول‌های تومور در سه مرحله بررسی شده است که این امر باعث افزایش دقت در مدل بدست آمده، می‌شود. نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است که سلول‌های تومور در مراحل ابتدایی شروع به افزایش کرده، سپس کاهش پیدا می‌کنند و به صفر می‌رسند. 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 شده‌اند. اما در نظر نگرفتن برخی از ارتباطات بین متغیرها در معادلات و سادگی آن‌ها، از معایب اصلی این مدل بوده است. این مدل توسط بریانا دو کین<sup>۲</sup> ارائه شده است. در [۱۵]، دینامیک بدن بیمار با ۹ معادله دیفرانسیل توصیف شده است. در این مدل نیز یک معادله دیفرانسیل جدا برای سلول‌های سرطانی در نظر گرفته شده است. متغیرهای در نظر گرفته شده در این مدل، جمعیت سلول‌های سرطانی، NK cell، سلول‌های مبتدی CD8، CD8، سلول‌های فعال شده<sup>۳</sup>، سلول‌های دندریتیک، IL-2، سلول‌های تنظیم‌کننده T<sup>۴</sup>، مبتدی CD4<sup>۵</sup>، سلول‌های کمک‌رسان نوع ۱ (Th<sup>۱</sup>)<sup>۶</sup> می‌باشند. این مدل دارای تاخیر می‌باشد و نتایج حاصل از شبیه‌سازی حاکی از آن می‌باشد که در حالت تزریق دوز دارو سلول‌های سرطانی کاهش پیدا کرده و به صفر می‌رسند. اما در این مدل نیز برخی از ارتباطات بین متغیرها در نظر گرفته نشده است. این مدل توسط کومالاکی<sup>۷</sup> ارائه شده است. در [۱۶]، مدل ریاضی برای تعامل بین سلول‌های ایمنی بدن تومورهای سرطانی ارائه شده است. در واقع ایده اصلی این مقاله و مزیت مدل ارائه شده جایگزین ساختن سلول‌های درمانی CD4<sup>+</sup>T به جای شیمی درمانی برای حذف تومورهای سرطانی می‌باشد. متغیرهای در نظر گرفته شده در این مدل، سلول‌های تومور، سلول‌های کشنده طبیعی و CD8<sup>+</sup> می‌باشند. در این مقاله ضرایب برای دو بیمار تخمین زده شده‌اند و نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است که تغییرات CD8<sup>+</sup> در هر لحظه ثابت بوده است. این در حالی می‌باشد که در رفتار مطلوب برای این متغیر می‌بایست ابتدا روند افزایشی داشته باشند و سپس با حذف تومور سرطانی به یک مقدار ثابت برسند. این مدل توسط مخلوف و همکارانش<sup>۸</sup> ارائه شده است. در [۱۷]، مدل‌سازی ریاضی از تعامل بین سلول‌های سرطانی و ویروس انکولیتیک ارائه شده است. این نوع ویروس یک آزمایش تجربی برای درمان سرطان می‌باشد.

که برای هدف قرار دادن و از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. نتایج شبیه‌سازی نشان داده است که این مدل به خوبی پیش‌بینی لازم جهت پاسخ به درمان سرطان را ارائه می‌دهد و نقش اساسی در بهینه‌سازی و کارایی درمان را داشته است. این مدل توسط جنر و همکارانش<sup>۹</sup> ارائه شده است. با توجه به مدل‌های 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 مهم‌تر و بیشتر از مدل‌های قبلی برای بیان دینامیک بدن بیمار می‌باشد. مزیت این مدل ریاضی نسبت به مدل‌های پیشین، نزدیکی هر چه بیشتر آن به دینامیک بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در مرحله اولیه و پیچیدگی آن می‌باشد. دلیل کامل بودن مدل ارائه شده، در نظر گرفتن ۹ پارامتر تاثیرگذار در سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می‌باشد. در نظر گرفتن این تعداد پارامتر تاثیرگذار در یک مدل، در هیچ یک از مدل‌سازی‌های پیشین از بیمار مبتلا به سرطان ملانوما دیده نشده است. لازم به ذکر می‌باشد که تمامی متغیرها با توجه به تایید پزشکان مربوطه در نظر گرفته شده‌اند و لحاظ کردن تمامی آن‌ها در مدل ارائه شده لازم و ضروری می‌باشد.

از دیگر نوآوری‌های این مقاله می‌توان به تخمین ضرایب توسط روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب‌سازی نامغلوب" با نام اختصاری NSGAI اشاره کرد. که با استفاده از بازه محدودی 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 مدل‌سازی ملانوما انجام نگرفته است. همچنین برای بررسی صحت مدل‌سازی انجام شده و بررسی حساسیت پارامترهای مدل بر روی خروجی‌های 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.

بخش‌های بعدی مقاله به شرح زیر می‌باشد: در بخش دوم توضیحات کامل در رابطه با متغیرهای در نظر گرفته شده برای مدل ریاضی و ارتباط بین آن‌ها 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 شده‌اند و برای مدل ارائه شده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نتیجه‌گیری مقاله نیز در بخش ششم بیان شده است.

<sup>۶</sup> type one helper T-cell

<sup>۷</sup> milad Qomalaqi

<sup>۸</sup> Makhlof et al

<sup>۹</sup> Jenner et al

<sup>۱</sup> Jonathon Alexander Quinonez

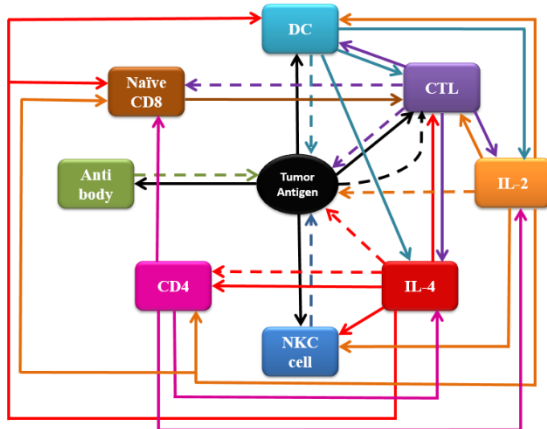
<sup>۲</sup> Bryan A. Dawkins

<sup>۳</sup> Activated CD8

<sup>۴</sup> Regulator T-cell population

<sup>۵</sup> 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	$\mu\text{g of proteein}$
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	$\mu\text{g/ml}$
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 ها) 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 ارایه 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 غیر عادی 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 غیر فعال 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 یا 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- سلول‌های دندریتیکی (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 سلول‌های دندریتیکی در یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می‌باشد. این سلول‌ها با توجه به جمله دوم رابطه فوق  $((\alpha_{D1}D))$  در بدن تولید می‌شوند. توسط رابطه  $((\alpha_{D2}D))$  رشد آن‌ها کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می‌رسند [۸،۷]. این رابطه در جمله دوم این معادله نشان داده شده است. برای بهبود معادله ارائه شده در [۸،۷] جمله‌های بعدی در به رابطه (۲) اضافه گردیدند. به طور متقابل تغییرات میزان CTLها نیز، تاثیر مثبت بر روی سلول‌های دندریتیکی خواهد داشت که این امر در جمله سوم معادله فوق  $((\alpha_{D3}C))$  قابل مشاهده می‌باشد. سلول‌های دندریتیکی عرضه کننده و حمل کننده تومور آنتی‌ژن به CTLها می‌باشند، بنابراین تغییرات سلول‌های سرطانی نیز بر روی سلول‌های دندریتیکی تاثیر مثبت خواهد داشت که در جمله چهارم معادله فوق  $((\alpha_{D4}A))$  نمایش داده شده است. IL-4 و IL-2 به عنوان کمک‌رسان می‌باشند و وظیفه آن‌ها آماده‌سازی محیط برای عملکرد بهتر CTLها می‌باشد. این دو بر روی سلول‌های دندریتیکی تاثیر مثبت خواهند داشت که این تاثیر در دو جمله آخر معادله فوق قابل مشاهده می‌باشند.

۳- تومور آنتی‌ژن  $(TA)^2$ :

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

معادله فوق بیانگر تغییرات عملکرد سلول‌های سرطانی در بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می‌باشد. در این معادله جمله اول  $((\alpha_{A1}A))$  بیانگر رشد سلول‌های سرطانی در بدن می‌باشد [۳]. با رشد سلول سرطانی عوامل سیستم دفاعی بدن وارد عمل شده و تلاش بسیار زیاد جهت از بین بردن سلول سرطانی انجام می‌دهند. در معادله فوق نیز تاثیر این عوامل با ضریب منفی قابل مشاهده می‌باشد. جمله دوم این معادله  $((\alpha_{A2}C)A)$  [۳] نمایشگر خاصیت کشندگی CTLها در حذف سلول سرطانی می‌باشد. برای بهبود معادله‌ای که در [۳] جهت بیان رفتار تومور آنتی‌ژن‌ها ارائه شده است، با نظر پزشک جمله‌های بعدی به معادله (۳) اضافه گردیدند. افزایش سلول‌های دندریتیکی نیز بر کاهش سلول‌های سرطانی تاثیر گذار خواهد بود که در جمله سوم رابطه فوق  $((\alpha_{A3}D)A)$  نمایش داده شده است. با ورود سلول سرطانی آنتی‌بادی بر علیه تومور آنتی‌ژن در بدن فرد ترشح شده که به سلول‌های سرطانی می‌چسبند و باعث از بین رفتن آن‌ها می‌شوند. تاثیر آنتی‌بادی در چهارمین جمله معادله فوق  $((\alpha_{A4}Ab)A)$  قابل مشاهده می‌باشد. سلول‌های کشنده طبیعی نیز که وابسته به سیستم

بیماری بسیار از نظر پزشکان حائز اهمیت بوده و باعث نزدیکی هر چه بیشتر رفتار مدل ارایه شده به دینامیک بدن بیمار واقعی خواهد شد. از جمله مواردی که در مدل‌های پیشین در نظر گرفته شده‌اند اما در مدل ارایه شده ضروری نبوده‌اند نیز می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: یکی از این موارد، در نظر گرفتن دو محفظه تزریق و پوست برای بیمار مبتلا به ملانوما می‌باشد. در مدل ارایه شده به دلیل اینکه مدل سازی در مرحله اولیه انجام گرفته است، و همچنین حذف سلول‌های سرطانی با استفاده از سیستم دفاعی بدن و بدون تزریق خارجی انجام می‌گیرد، 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 سلول‌های اندوتلیال، چگالی بافت مرده و... نیز برای مراحل بالای این بیماری می‌باشند و برای مدل سازی در مرحله اولیه ضروری نمی‌باشند. بنابراین می‌توان این طور بیان کرد که مدل ریاضی ارایه شده در این مقاله برای بیان دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما در مرحله اولیه نسبت به مدل‌های پیشین کامل تر می‌باشد 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 می‌باشد.

معادلات سیستم در روابط (۱) تا (۹) بیان شده‌اند:

۱- سایتو تاکسیک T-لنفوسیت (CTL):

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

رابطه فوق بیانگر تغییرات CTLها می‌باشد. CTLها با نرخ ثابت  $\alpha_{C1}$  در بدن تولید می‌شوند [۳] و بر طبق جمله دوم معادله فوق  $((\alpha_{C2}C))$  [۳] رشد آن‌ها کم شده و در نهایت به مقدار ثابت می‌رسند. برای عملکرد بهتر این معادله و نزدیک شدن آن به دینامیک بدن بیمار واقعی جمله‌های بعدی در معادله فوق به معادله ارائه شده برای CTL در مقاله [۳] اضافه گردیدند. جزئیات آن‌ها بدین شرح می‌باشد: در تغییرات سلول‌های دندریتیکی به دلیل عرضه آنتی‌ژن بیشتر، بر افزایش این سلول‌ها تاثیر گذار خواهد بود که در جمله سوم معادله فوق  $((\alpha_{C3}D))$  نشان داده شده است. به دلیل خاصیت کشندگی این سلول‌ها در حذف سلول سرطانی، تغییرات سلول‌های سرطانی نیز در افزایش و یا کاهش CTLها تاثیر گذار خواهد بود. جمله چهارم معادله فوق  $((\alpha_{C4}A))$  بیان کننده این موضوع می‌باشد. IL-4 و IL-2 به عنوان کمک‌رسان می‌باشند. به همین خاطر تاثیر مثبت بر روی CTLها خواهند داشت. این تاثیر در جمله  $((\alpha_{C5}I_1I_2))$  قابل مشاهده می‌باشد. دو جمله آخر معادله فوق نیز به ترتیب بیانگر تاثیر سلول‌های سرطانی در حذف CTLها و تاثیر مثبت CD8های مبتدی در افزایش میزان CTLها می‌باشد.

<sup>2</sup> Tumor Antigen

<sup>1</sup> Dendritic Cells

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 CTLها، تغییرات آن ها (CTLها) 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 CTLها 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- CD8های 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 CD8ها 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 CD8ها با توجه به IL-4 و با توجه به DCها را نشان می دهد. کاهش Naïve CD8ها با توجه

ایمنی ذاتی می باشند، با ورود سلول سرطانی به بدن سریع تر از CTLها وارد عمل شده و باعث حذف آن ها می شوند. این تاثیر در جمله پنجم معادله فوق  $(\alpha_{A5}NK)$  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  $\alpha_{NK1}$  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  $\alpha_{I11}$  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  $CD4^+$ ، CTLها 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

<sup>3</sup> Anti body

<sup>1</sup> Interleukin-2 (IL-2)

<sup>2</sup> Interleukin-4 (IL-4)

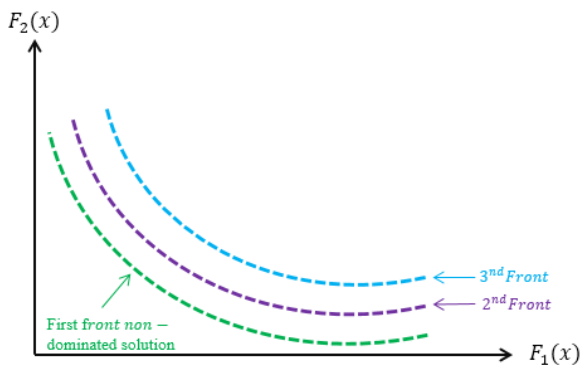
### ۳-۱- الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی

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<sup>۲</sup> 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<sup>۳</sup> 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<sup>۴</sup> می شوند و در صورت نیاز دومین رتبه<sup>۵</sup> 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"<sup>۱</sup> می باشد. در زیر توضیح مختصری در رابطه با این الگوریتم ارائه شده است [۴۳].

<sup>4</sup> First Front

<sup>5</sup> 2<sup>nd</sup> Front

<sup>1</sup> Non-dominated Sorting Genetic Algorithm

<sup>2</sup> Deb

<sup>3</sup> Crowding Distance

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

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

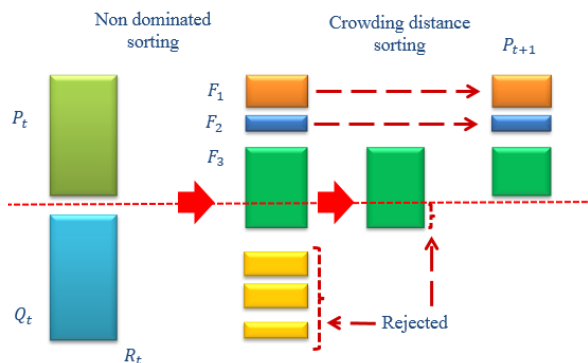
$$cost_{Anti-body} = |Ab_{Melanoma_{new\ model}} - Ab_{Melanoma_{old\ model}}| \quad (21)$$

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

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.

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].

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



شکل ۳: مراحل کار NSGA-II [۴۵]

### 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 هم زمان 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 هم زمان 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.

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

<sup>1</sup> Front

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

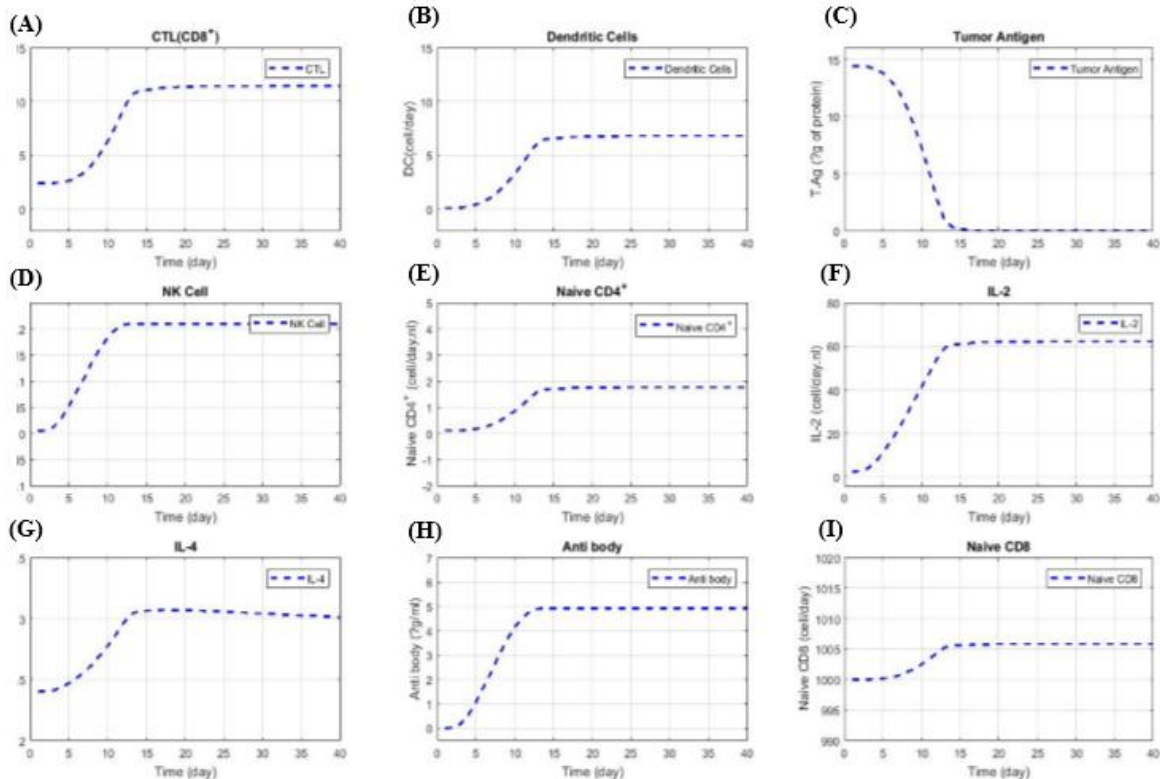
واحد	تعیین ضرایب توسط NSGAIH body.TA, CTL) (Naïve CD8 , anti	توضیح ضریب	ضریب
day <sup>-1</sup>	0.0499	نرخ تولید CTLها در بدن	$\alpha_{c1}$
day <sup>-1</sup>	0.9948	نرخ حذف CTLها در بدن	$\alpha_{c2}$
day <sup>-1</sup> cell <sup>-1</sup>	0.0915	نرخ تاثیر DCها بر روی CTLها	$\alpha_{c3}$
day <sup>-1</sup>	1.1314	نرخ تاثیر تومور آنتی ژن بر روی CTLها	$\alpha_{c4}$
day <sup>-1</sup>	0.4435	نرخ تاثیر IL-2 و IL-4 بر روی CTLها	$\alpha_{c5}$
day <sup>-1</sup>	0.6646	نرخ تاثیر تومور آنتی ژن بر حذف CTLها	$\alpha_{c6}$
day <sup>-1</sup>	0.25	نرخ تاثیر CTLها در حذف CTL توسط تومور آنتی ژن	$\alpha_{c7}$
day <sup>-1</sup>	$4.0449 \times 10^{-4}$	نرخ تاثیر Naïve CD8ها بر روی CTLها	$\alpha_{c8}$
day <sup>-1</sup>	$2.2234 \times 10^{-6}$	نرخ تولید DCها در بدن	$\alpha_{D1}$
day <sup>-1</sup> cell <sup>-1</sup>	0.4503	نرخ حذف DCها در بدن	$\alpha_{D2}$
day <sup>-1</sup>	$2.4307 \times 10^{-6}$	نرخ تاثیر CTLها بر روی DCها	$\alpha_{D3}$
day <sup>-1</sup> molecul	0.1731	نرخ تاثیر تومور آنتی ژن بر روی DCها	$\alpha_{D4}$
day <sup>-1</sup>	0.8616	نرخ تاثیر IL-2 بر روی DCها	$\alpha_{D5}$
μg/day.ml	0.7590	نرخ تاثیر IL-4 بر روی DCها	$\alpha_{D6}$
m <sup>2</sup> /day	0.7777	نرخ تولید تومور آنتی ژن در بدن	$\alpha_{A1}$
day <sup>-1</sup>	0.5361	نرخ تاثیر CTLها بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A2}$
day <sup>-1</sup> molecul	$1.6736 \times 10^{-7}$	نرخ تاثیر DCها بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A3}$
day <sup>-1</sup>	$1 \times 10^{-12}$	نرخ تاثیر آنتی بادی بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A4}$
day <sup>-1</sup>	0.1870	نرخ تاثیر NKها بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A5}$
day <sup>-1</sup>	1.5926	نرخ تاثیر IL-2 بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A6}$
day <sup>-1</sup>	0.7904	نرخ تاثیر IL-4 بر روی تومور آنتی ژن	$\alpha_{A7}$
day <sup>-1</sup>	$8.7498 \times 10^{-7}$	نرخ تولید NKها در بدن	$\alpha_{NK1}$
day <sup>-1</sup>	0.2419	نرخ حذف NKها در بدن	$\alpha_{NK2}$
ng/day.ml	$4.5180 \times 10^{-8}$	نرخ تاثیر IL-2 بر روی NKها	$\alpha_{NK3}$

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

جدول فوق ضرایب نهایی بعد از تخمین توسط روش NSGAI

#### 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 های 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

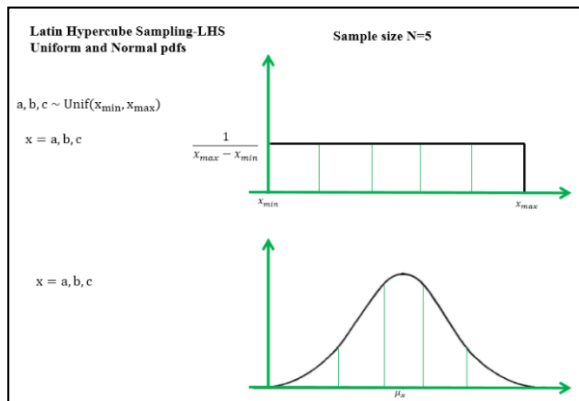
پارامترهایی که از اهمیت کمتری برخوردارند کنار گذاشته شوند. برای انجام این امر از روش های مختلف در تحلیل حساسیت استفاده می شود. یکی از این روش ها "ضریب همبستگی درجه جزئی"<sup>۳</sup> با نام اختصاری PRCC می باشد [۴۴،۳]. برای مدل ریاضی ارائه شده در این مقاله، از این روش جهت تحلیل میزان حساسیت مدل به پارامترها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

#### ۱-۵- 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 هر چه 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<sup>۳</sup> 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<sup>۱</sup>، 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

<sup>3</sup> Uniform

<sup>1</sup> Sensitivity Analysis

<sup>2</sup> Partial Rank Correlated Coefficient

همانطور که در شکل (۸) نشان داده شده است، تغییرات نرخ تولید IL-2 بر روی میزان 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.

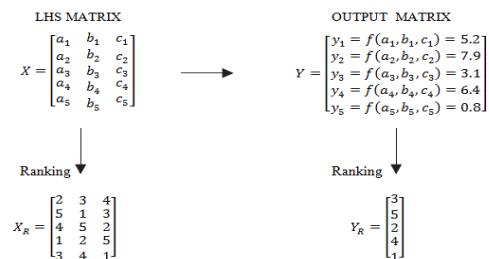
فلوچارت مربوط به روند کلی مدل سازی از دینامیک بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در شکل (۹) قابل نمایش می باشد.

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 روش های 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

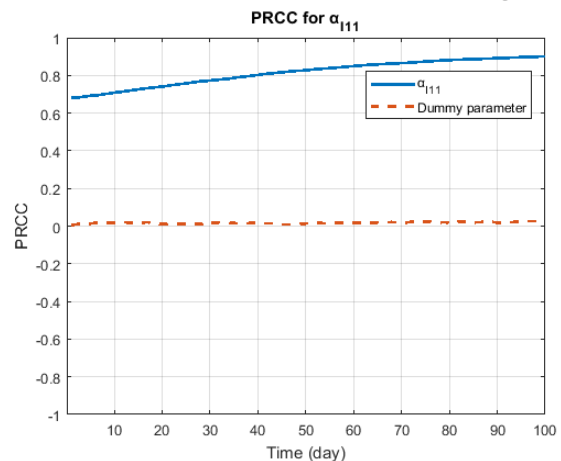
سرطان ملانوما از خطرناک ترین انواع سرطان پوست می باشد. بنابراین تشخیص سریع و درمان به موقع آن امری بسیار مهم و ضروری می باشد.

۲- مقادیر تصادفی بدست آمده در ماتریسی به نام " نمونه گیری هیبرکاب لاتین " 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

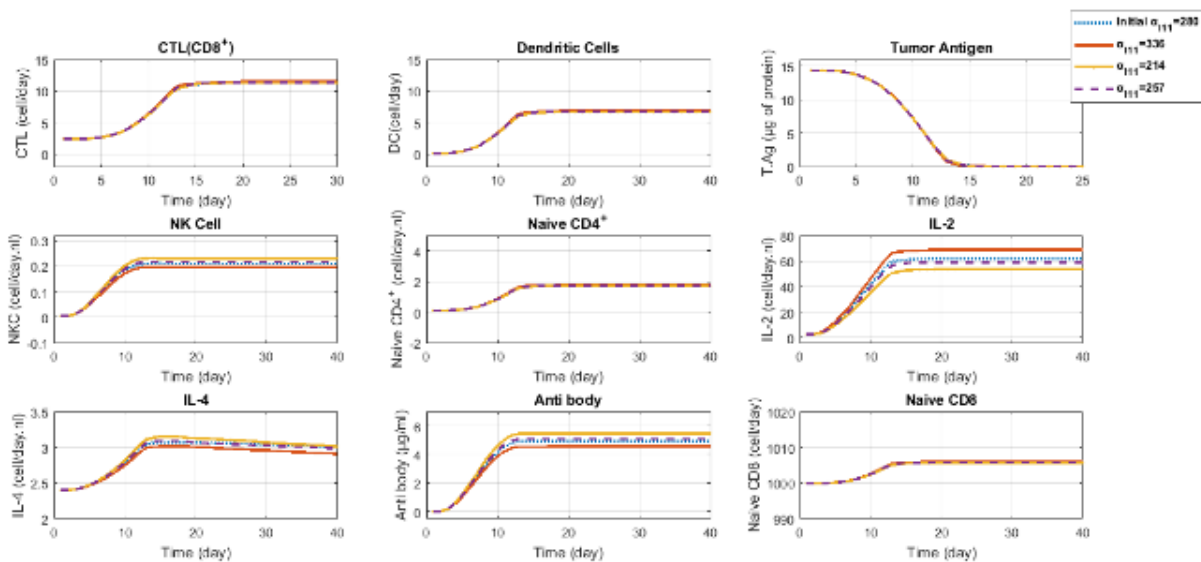
همانطور که در شکل (۷) نشان داده شده است، تغییرات میزان PRCC برای نرخ تولید IL-2 خیلی زیاد و نزدیک به یک می باشد که این امر به معنای وابستگی مثبت و خیلی زیاد خروجی مدل مطرح شده به تغییرات این ضریب می باشد. در شکل (۸)، تغییرات ۲۵٪ این پارامتر برای سه مقدار و اعمال آن بر روی مدل، قابل نمایش می باشد.

<sup>2</sup> Rank

<sup>1</sup> Latin hypercube sampling

متغیرها می‌باشد که باعث پیچیدگی مدل و نزدیکی هر چه بیشتر آن به دینامیک بدن بیمار واقعی می‌شود. برای تخمین ضرایب مدل، از یکی از روش‌های بهینه‌سازی چندهدفه به نام "الگوریتم ژنتیک چندهدفه با مرتب‌سازی نامغلوب" استفاده شد. این روش یکی از روش‌های الگوریتم‌های تکاملی می‌باشد که در این روش برای بدست آوردن بهترین ضرایب از چهار تابع هدف استفاده گردید که می‌بایست به‌طور

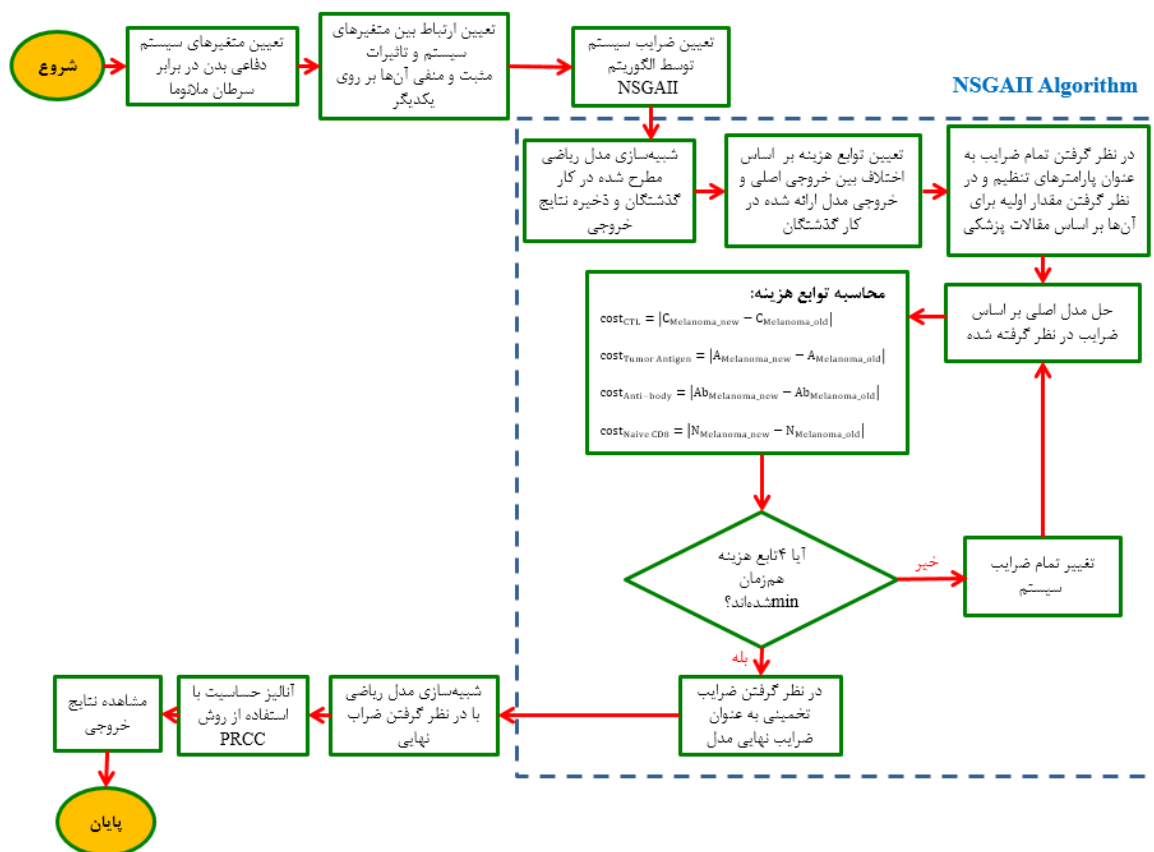
در این مقاله، به مدل‌سازی عملکرد سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما پرداخته شد. از مزایای بدست‌آمده از مدل ریاضی می‌توان به شبیه‌سازی عملکرد سیستم دفاعی برای مقابله با سلول‌های سرطانی و نیز ارائه یک برنامه درمانی مناسب توسط پزشکان با سعی و کمتر اشاره کرد. در این مقاله برای بیان عملکرد سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما از ۹ پارامتر تاثیرگذار استفاده شد. مزیت این مدل نسبت به دیگر مدل‌های 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 خروجی‌های 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 شبیه‌سازی نشان داده شد که بیشترین میزان PRCC در این حالت مربوط به تغییرات اینترلوکین ۲ (IL-2) می‌باشد که این امر نشان‌دهنده تاثیر بیشتر تغییرات اینترلوکین ۲ در خروجی مدل می‌باشد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی این موضوع را بیان می‌دارد.

همزمان مینیمم کردند. این توابع هدف بر اساس اختلاف بین چهار خروجی مدل مطرح شده با چهار خروجی مدل بیان شده در مرجع [۳] می‌باشد. این اختلاف می‌بایست در هر لحظه کمترین مقدار خود را داشته باشد. در نهایت بهینه‌ترین مقادیر برای ضرایب بدست آمد. این چهار متغیر که از متغیرهای اصلی و تاثیرگذار در عملکرد سیستم ایمنی بدن برای حذف سلول‌های سرطانی می‌باشند، به ترتیب، CTLها، تومور آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و CD8های مبتدی می‌باشند. نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داد که مدل بیان شده عملکرد سیستم ایمنی بدن را در مقابله با سلول‌های سرطانی در سرطان ملانوما به درستی شبیه‌سازی می‌کند. 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 می‌دارد. در این مقاله با استفاده از



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

- [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 its 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*.

## مراجع

- [1] Suryaprabha, 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*.

- [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., Axcrona ,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., Gho, 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] Makhlof, 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 $\delta$ 1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of V $\delta$ 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.