مجله کنترل
ISSN (print) 2008-8345
ISSN (online) 2538-3752
جلد ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۰، صفحه ۱۷۵-۱۵۹

مدل‌سازی 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] فارغ‌التحصیل 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

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۰۴ ویرایش اول: ۱۳۹۹/۰۱/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۲۰

چکیده: مدل‌سازی از رشد و تکثیر سلولی، کمک شایانی به پزشکان در ارائه یک برنامه درمانی مناسب خواهد کرد. در این مقاله مدل‌سازی 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 می‌باشد که باعث نزدیکی هر چه بیشتر مدل بیان شده به بیمار واقعی خواهد شد. برای تخمین ضرایب در مدل ریاضی، از یکی از روش‌های بهینه‌سازی چند هدفه به نام روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب سازی نامغلوب" استفاده شده است. مزیت این روش، در نظر گرفتن چند تابع هدف و محدود کردن هم‌زمان آن‌ها می‌باشد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است که مدل ریاضی طراحی شده، کاملا عملکرد سیستم دفاعی بدن بیمار مبتلا به سرطان ملانوما را شبیه‌سازی می‌کند. برای آنالیز حساسیت و تعیین میزان همبستگی خروجی مدل ریاضی به تغییرات برخی پارامترها از روش "ضریب همبستگی درجه جزئی"با نام اختصاریPRCC استفاده شده است. در انتها نشان داده شده است که تغییرات نرخ تولید اینترلوکین۲ (IL-2) بیشترین میزان PRCC را دارد و تغییرات آن تاثیر زیادی بر خروجی‌های مدل خواهد داشت.

کلمات کلیدی: مدل‌سازی، ملانوما، NSGAII، آنتی‌ژن تومور، اینترلوکین۲، 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[1], Amin Noori[2*], Jalil Tavakol Afshari[3] and Sara Saboori Rad[4]

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

نویسنده عهده دار مکاتبات: امین نوری

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

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, NSGAII, CTL, Tumor Antigen, Interleukin-2, PRCC

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 ازدلایل ایجاد سرطان پوست می‌باشد. این سرطان از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در جهان می‌باشد. خطرناک‌ترین نوع سرطان پوست ملانوما می‌باشد که در صورت عدم تشخیص به موقع 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 ایمونوتراپی 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[۴,۳]. 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 برای بیان عملکرد سلول‌های سرطانی اشاره کرد. در این 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[1]ها) در محفظه تزریق و محفظه پوست، تغییرات عملکرد آنتی‌بادی‌ها، تغییرات سلول‌های سرطانی ملانوما، سلول‌های CD8 مبتدی[2] 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 پنیسی[3] 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 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[4]، چگالی بافت مرده[5]، میزان فشار اکسیژن[6] و چگالی لایه بیزل پوست[7] 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 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 مدل سازی 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[8] 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

[1] Cytotoxic T Lymphocyte
[2] Naïve CD8
[3] Marzio Pennisi
[4] Endothelial cells
[5] Necrotic debris density
[6] Spatial pressure of oxygen
[7] Basemen membrane (basal lamina) density
[8] Steffen Eikenberry

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

سلول‌های سرطانی کنترل شده است. دو نوع کمک‌رسان[1] 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[2] و IFN_γ[3] 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[4] 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 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[5] 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[6]، CD8، سلول‌های دندریتیک و IL-2[7] می‌باشند. سادگی معادلات و در نظر نگرفتن تمام ارتباطات بین متغیرها از معایب اصلی این مدل بوده است. این مدل توسط کاستیکلیون و پیکلی[8] 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 CTLهای 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 دپیلز[9] و همکارانش ارائه شده است. در [۱۰]، تاکید خیلی زیاد بر اهمیت مدل‌سازی 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 درمان می‌باشد. همانطور که نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است، در مدل‌سازی 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 نظرگرفته شده است. از معایب اصلی و عمده این مدل درنظر نگرفتن رفتار دیگر پارامترهای مهم بدن بیمار در هنگام کاهش سلول‌های سرطانی می‌باشد. این مدل توسط آهرن و همکارانش[10] 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 ننلو [11]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 مدل‌سازی و کنترل جمعیت سلول‌های سرطانی در بیمار مبتلا به ملانوما استفاده کرده‌اند. در واقع مدل‌سازی به‌گونه‌ای 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 ملانومای تمایز یافته، سلول‌های ملانومای غیر تمایزیافته، سلول‌های ایمنی T و نوعی سایتوکاین به نام TNF_α می‌باشند. نوآوری اصلی این مقاله، در نظر گرفتن سلول‌های ایمنی در مدل بیان‌شده و درمان و کنترل سرطان ملانوما توسط رشد این سلول‌ها می‌باشد. این مدل توسط دی‌آ بات و همکارانش[12] ارائه شده است.

تعدادی از مدل ریاضی‌های مربوط به سرطان که تقریبا 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[13]، CD8های موثر[14]، سلول‌های مبتدی CD4[15] ، CD4های موثر[16]، IL-2، سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن[17]، سلول‌های مبتدی[18] CD4، CD4های موثر[19]

[1] T-helper
[2] Interleukin-10
[3] Interferon gamma
[4] Yuri Kogan
[5] Yongzhao *Shao*
[6] Naïve T helper $CD4^+$ cells
[7] Interleukin-2
[8] Castiglione and Piccoli
[9] DePillisZ
[10] Aherne et al
[11] Nikolov and Nenov
[12] DIABATE et al
[13] NK cell
[14] Effector CD8
[15] Naïve CD4
[16] Effector CD4
[17] Antigen presenting cell
[18] Naïve CD4 foxp3
[19] effector CD4 foxp3

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

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 کوینونز[1] 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 دوکین[2] 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، NKcellها، سلول‌های مبتدی CD8، CD8های فعال‌شده[3]، سلول‌های دندریتیک، IL-2 ، سلول‌های تنظیم‌کننده T[4]، مبتدیCD4[5] ، سلول‌های کمک‌رسان نوع ۱ (Th_1[6]) 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[7] ارائه شده است. در [۱۶]، مدل ریاضی برای تعامل بین سلول‌های ایمنی بدن تومورهای سرطانی ارائه شده است. درواقع ایده اصلی این مقاله و مزیت مدل ارائه شده جایگزین ساختن سلول‌های درمانی $CD4^+T$ به جای شیمی درمانی برای حذف تومورهای سرطانی می‌باشد. متغیرهای درنظر گرفته شده در این مدل، سلول‌های تومور، سلول‌های کشنده طبیعی و $CD8^+$ می‌باشند. در این مقاله ضرایب برای دو بیمار تخمین زده شده‌اند و نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان داده است که تغییرات $CD8^+$ 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[8] 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 شبیه سازی 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[9] رائه 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 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 ملانوما می‌باشد. در نظر گرفتن این تعداد پارامتر تاثیرگذار در یک مدل، در هیچ یک از مدل‌سازی‌های پیشین از بیمار مبتلا به 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 مرتب سازی نامغلوب" با نام اختصاری NSGAII 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 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 ابطه 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 NSGAII 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.

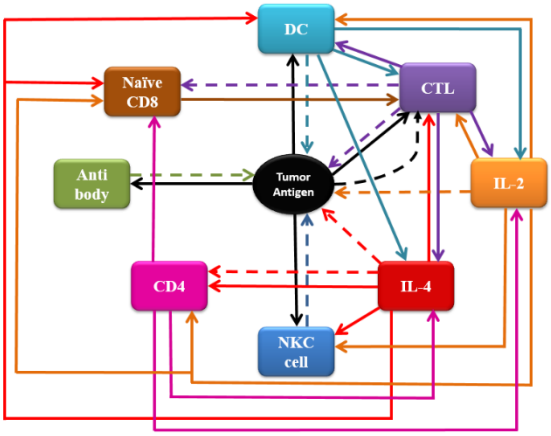
[1] Jonathon Alexander Quinonez
[2] BryanA.Dawkins
[3] Activated CD8
[4] Regulator T-cell population
[5] Naïve helper T-cell(Naïve CD4)
[6] type one helper T-cell
[7] milad Qomalaqi
[8] Makhlouf et al
[9] Jenner et al

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

۲- مدل ریاضی

به‌وجود آمدن تغییر غیرعادی بر روی لایه بیرونی پوست یکی ازدلایل ایجاد سرطان پوست می‌باشد. این سرطان از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در جهان می‌باشد. خطرناک‌ترین نوع سرطان پوست ملانوما می‌باشد که در صورت عدم تشخیص به موقع 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]. مراحل مختلف برای سرطان ملانوما وجود دارد. در این مقاله ، عملکرد سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به ملانوما در مرحله یک مدل‌سازی شده است. عملکرد سیستم دفاعی بدن در مقابله با وارد شدن سلول‌های سرطانی را می‌توان به این صورت عنوان کرد: در ابتدا تا زمانی سلول‌های سرطانی وارد بدن نشده‌اند، CD8های مبتدی در بدن وجود دارند که به صورت غیرفعال می‌باشند. با وارد شدن سلول سرطانی به بدن، تبدیل به CTL شده و خاصیت کشندگی پیدا می‌کنند. سلول‌های دندریتیک که در عدم حضور سلول سرطانی حامل پروتئین خودی می‌باشند، با وارد شدن سلول سرطانی حامل آنتی‌ژن‌های تومور خواهند بود و آن‌ها را جهت ازبین رفتن به CTLها عرضه می‌کنند. خاصیت فعال شدن و کشندگی CTLها در این حالت اتفاق می‌افتد. آن‌ها از طریق ایجاد حفره به وسیله مواد مخرب و یا آپوپتوزیست باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند. NK cellها که سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشند، خط اولیه دفاعی بدن را تشکیل داده و به محض وارد شدن سلول سرطانی به بدن، به آن حمله می‌کنند. این سلول‌ها وابسته به سیستم دفاعی ذاتی بدن می‌باشند و نیاز به عرضه آنتی‌ژن مثل CTLها ندارند. CD4ها به همراه IL-2 و IL-4 به عنوان کمک‌رسان و تنظیم‌کننده می‌باشند و محیط را برای عملکرد بهتر CTLها و سلول‌های دندریتیک که خاصیت تهاجمی دارند مهیا می‌کند. بنابراین هیچ‌گاه از بین نرفته و با ازبین رفتن سلول سرطانی نیز، همچنان در بدن وجود دارند. آنتی‌بادی ترشح شده بر علیه تومور آنتی‌ژن‌ها در بدن انسان نیز به عنوان دارو عمل کرده و نقش بسیار موثری در از بین رفتن سلول‌های سرطانی دارد[۳].

برای بیان عملکرد مدل ریاضی از ۹ پارامتر تاثیرگذار که در بالا نیز به آن‌ها اشاره شده است، استفاده شده است. این پارامترها به عنوان سیستم دفاعی در عملکرد سلول‌های سرطانی بسیار موثر می‌باشند. مزیت اصلی این مدل در مقایسه با دیگر مدل‌های ذکر شده برای بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می‌توان 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 می‌توان 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 می‌باشد.



شکل ۱: بلوک دیاگرام ارتباط بین متغیرهای سیستم با یکدیگر(خط کامل: تاثیر مثبت، خط‌چین تاثیر منفی)

همانطور که در شکل(۱) مشاهده می‌شود، هر متغیر توسط یک رنگ نشان داده شده است. خط‌های صاف نشان‌دهنده تاثیر مثبت متغیر بر روی دیگر متغیرها می‌باشند و خط‌چین‌ها نیز تاثیر منفی متغیر بر روی دیگر متغیرها را نشان می‌دهند نام پارامترها، نام متغیر مربوط به هر یک و واحد آن‌ها در جدول(۱) بیان شده است.

جدول۱: متغیرهای بیان شده برای مدل ریاضی

نام متغیر	متغیر بیان شده در این مدل	واحد
سایتوتاکسیکT- لنفوسیت	C	*Cell/day*
سلول‌های دندریتیک	D	*Cell/day*
تومور آنتی‌ژن	A	*µg of proteein*
سلول‌کشنده طبیعی	NK	*Cell/day.ml*
سلول‌های کمک‌رسان CD4	Th	*Cell/day.ml*
اینترلوکین۲	I_1	*Cell/day.ml*
اینترلوکین۴	I_2	*Cell/day.ml*
آنتی‌بادی	Ab	*µg/ml*
CD8های مبتدی	N	*Cell/day*

از نوآوری‌های اصلی این مقاله در نظر گرفتن دو متغیر مهم دیگر در توصیف دینامیک بدن بیمار مبتلا به ملانوما با توجه به نظر پزشک می‌باشد که در مدل‌سازی‌های پیشین در نظر گرفته نشده‌اند. این دو متغیر سلول‌های کشنده طبیعی(NKC ها) و کمک‌رسان IL-4 می‌باشند. NKC ها به طور طبیعی در بدن هر فردی وجود دارند و به محض ورود سلول‌های سرطانی، این سلول‌ها سریع‌تر از سلول‌های ایمنی بدن (CTL) فعال شده و سعی می‌کنند سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. این امر دلیل درنظر گرفتن این متغیر در مدل ارایه شده می‌باشد. IL-4 نیز همانند IL-2 خاصیت کمک‌رسانی و آماده‌سازی شرایط برای عملکرد هر چه بهتر CTL ها و سلول‌های دندریتیک را دارا می‌باشند. به همین دلیل با توجه به نظر پزشک در نظر گرفتن هر دو کمک‌رسان در مدل‌سازی بیان شده ضروری می‌باشد. بنابراین در نظر گرفتن این دو متغیر در مرحله اولیه

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

بیماری بسیار از نظر پزشکان حائز اهمیت بوده و باعث نزدیکی هر چه بیستر 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 مدل‌سازی 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، مدل‌سازی 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 مدل‌سازی 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 کامل‌تر می‌باشد و با توجه به اینکه مراحل مختلف برای سرطان ملانوما وجود دارد، رفتار این مدل به دینامیک بدن بیمار واقعی در مرحله اولیه نزدیک‌تر می‌باشد.

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

۱- سایتوتاکسیک T- لنفوسیت (CTL):

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_{C1} - (\alpha_{C2}C) + (\alpha_{C3}D) + (\alpha_{C4}A) + (\alpha_{C5}I_1I_2) - \left(\alpha_{C6}\left(\frac{A}{(\alpha_{C7}C)}\right)\right) + (\alpha_{C8}N)C \qquad (۱)$$

رابطه فوق بیانگر تغییرات CTLها می‌باشد. CTLها با نرخ ثابت α_{c1} در بدن تولید می‌شوند [۳] و بر طبق جمله دوم معادله فوق $(\alpha_{c2}C)$ [۳]رشد آن‌هاکم 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 دندریتیک به دلیل عرضه آنتی‌ژن بیشتر، بر افزایش این سلول‌ها تاثیرگذار 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 تاثیرگذار خواهد بود. جمله چهارم معلادله فوق ($(\alpha_{c4}A)$) بیان‌کننده این موضوع می‌باشد. IL-2 و IL-4 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.

۲-سلول‌های دندریتیک[1](DC):

$$\frac{dD}{dt} = (\alpha_{D1}D) - (\alpha_{D2}D) + (\alpha_{D3}C) + (\alpha_{D4}A) + (\alpha_{D5}I_1) + (\alpha_{D6}I_2) \qquad (۲)$$

رابطه فوق بیانگر تغییرات عملکرد سلول‌های دندریتیک 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 دندریتیک خواهد داشت که این امر در جمله سوم معادله فوق ($(\alpha_{D3}C)$) قابل مشاهده می‌باشد. سلول‌های دندریتیک عرضه‌کننده و حمل‌کننده تومور آنتی‌ژن به CTLها می‌باشند، بنابراین تغییرات سلول‌های سرطانی نیز بر روی سلول‌های 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 کمک‌رسان می‌باشند و وظیفه آن‌ها آماده‌سازی محیط برای عملکرد بهتر CTLها می‌باشد. این دو بر روی سلول‌های دندریتیک تاثیر مثبت خواهند داشت که این تاثیر در دو جمله آخر معادله فوق قابل مشاهده می‌باشند.

۳-تومور آنتی‌ژن[2](TA):

$$\frac{dA}{dt} = (\alpha_{A1}A) - (\alpha_{A2}C)A - (\alpha_{A3}D)A - (\alpha_{A4}Ab)A - (\alpha_{A5}NK)A - (\alpha_{A6}I_1 + \alpha_{A7}I_2) \qquad (۳)$$

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 سلول‌سرطانی 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 دندریتیک نیز بر کاهش سلول‌های سرطانی تاثیرگذار 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 ازبین رفتن آن‌ها می‌شوند. تاثیر آنتی بادی در چهارمین جمله معادله فوق($(\alpha_{A4}Ab)A$) قابل مشاهده می‌باشد. سلول‌های کشنده طبیعی نیز که وابسته به سیستم

[1] Dendritic Cells

[2] Tumor Antigen

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

ایمنی ذاتی می‌باشند، با ورود سلول سرطانی به بدن سریع‌تر از CTLها وارد عمل شده و باعث حذف آن‌ها می‌شوند. این تاثیر در جمله پنجم معادله فوق($(\alpha_{A5}NK)A$) دیده می‌شود. جمله اخر معادله فوق، بیان‌گر تاثیر منفی کمک‌رسان‌های IL-2 و IL-4 بر روی سلول‌های سرطانی می‌باشد.

۴-سلول‌کشنده طبیعی(NKC):

$$\frac{dNK}{dt} = \alpha_{NK1} - (\alpha_{NK2}NK) + (\alpha_{NK3}I_1) + (\alpha_{NK4}I_2) + (\alpha_{NK5}A) \quad (۴)$$

معادله فوق بیانگر عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی در بیمار مبتلا به سرطان ملانوما می‌باشد. این سلول‌ها با نرخ ثابت α_{NK1} در بدن تولید می‌شوند[۱۳] و همانطور که در جمله دوم معادله فوق نشان داده شده است، رشد این سلول‌ها توسط رابطه $(\alpha_{NK2}NK)$ نیز در بدن کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می‌رسند [۱۳]. جمله‌های بعدی معادله فوق با توجه به نظر پزشک و تاثیرگذاری متغیرها بر روی یکدیگر اضافه شده‌اند. جمله سوم و چهارم معادله فوق بیان‌گر تاثیر کمک‌رسان‌های IL-2 و IL-4 می‌باشند. که محیط را برای عملکرد هر چه بهتر سلول‌های کشنده طبیعی در حذف سلول‌های سرطانی مهیا می‌کنند. جمله آخر در معادله فوق($(\alpha_{NK5}A)$) بیانگر تاثیر تغییرات سلول‌های سرطانی در افزایش سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشد.

۵- سلول‌های کمک‌رسان $CD4^+$:

$$\frac{dTh}{dt} = \alpha_{Th1} - (\alpha_{Th2}Th) + (\alpha_{Th3}I_1) + (\alpha_{Th4}I_2) \quad (۵)$$

در معادله فوق، $CD4^+$ها با نرخ ثابت $(\alpha_{Th2}Th)$ در بدن تولید می‌شوند و بر طبق دومین جمله در معادله فوق، توسط رابطه $(\alpha_{Th2}Th)$ رشد آن‌ها کاهش پیدا کرده و به مقدار ثابت می‌رسند[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- اینترلوکین۲[1](IL-2):

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_{I11} + (\alpha_{I12}Th) + (\alpha_{I13}D) - (\alpha_{I14}I_1) + (\alpha_{I15}C) \quad (۶)$$

معادله فوق، بیان‌گر عملکرد IL-2 در بدن در حضور سلول سرطانی می‌باشد. در این معادله، IL-2 با نرخ ثابت α_{I11} در بدن تولید می‌شود[۷و۸]. برای بهتر شدن عملکرد IL-2 به عنوان کمک‌رسان در حذف سلول‌های سرطانی، تاثیرگذاری $CD4^+$، CTL ها و سلول‌های 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 می‌باشد. سلول دندریتیک نیز در افزایش IL-2 تاثیرگذار خواهند بود که در سومین جمله ($(\alpha_{I13}D)$) نشان داده شده است. با حذف سلول سرطانی رشد IL-2 متوقف می‌شود و به مقدار ثابت رسیده و یا کاهش می‌یابند که در جمله ($(\alpha_{I14}I_1)$)[۱۳] قابل مشاهده می‌باشد. به دلیل قابلیت تکثیر و فعال‌سای IL-2 در مهیا سازی شرایط برای عملکرد CTLها، تغییرات آن‌ها(CTLها) نیز در افزایش IL-2 تاثیرگذار خواهد بود که این امر در جمله آخر معادله فوق قابل نمایش می‌باشد.

۷- اینترلوکین۴[2](IL-4):

$$\frac{dI_2}{dt} = \left(\frac{(\alpha_{I22}I_2A)}{(\alpha_{I23}+A)}\right) - (\alpha_{I24}I_2) + (\alpha_{I21}Th) + (\alpha_{I25}C) + (\alpha_{I26}D) \quad (۷)$$

معادله فوق، بیان‌گر عملکرد IL-4 در بدن و در حضور سلول سرطانی می‌باشد. اولین جمله در این معادله بیان کننده تولید IL-4 با تاثیرپذیری از سلول‌های سرطانی می‌باشد. جمله دوم معادله فوق نیز کاهش یا توقف افزایش IL-4 را نشان می‌دهد. $CD4^+$ها نیز در تولید IL-4 نقش دارد که در جمله سوم معادله فوق($(\alpha_{I21}Th)$) قابل نمایش می‌باشد. تغییرات CTLها و سلول‌های دندریتیک نیز به دلیل خاصیت کمک‌رسانی IL-4 در مهیا سازی شرایط برای عملکرد آن‌ها در افزایش IL-4 موثر می‌باشند که در دو جمله آخر معادله فوق نشان داده شده‌اند.

۸- آنتی‌بادی[3]:

$$\frac{dAb}{dt} = (\alpha_{Ab1}Ab) - (\alpha_{Ab2}Ab) + (\alpha_{Ab3}A) \quad (۸)$$

معادله فوق بیان‌گر آنتی‌بادی‌های ترشح شده برعلیه تومور آنتی‌ژن‌ها در داخل بدن برای حذف سلول سرطانی می‌باشد. جمله اول این معادله($(\alpha_{Ab1}Ab)$)تولید خود به خودی آنتی‌بادی در بدن را نشان می‌دهد[۳]. جمله دوم نیز($(\alpha_{Ab2}Ab)$) کاهش میزان آنتی‌بادی ترشح شده با حذف سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد[۳]. تغییرات میزان سلول‌های سرطانی نیز در افزایش ترشح آنتی‌بادی تاثیر مثبت خواهد داشت که در جمله آخر این معادله نشان داده شده است. این بخش از معادله به معادله بیان شده برای آنتی‌بادی در [۳] اضافه شده است.

۹- CD8های مبتدی:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_{N1} - (\alpha_{N2}N) + \left(\frac{D}{1+\alpha_{N3}I_2}\right) + \left(\frac{I_1}{1+\alpha_{N4}I_2}\right) + (\alpha_{N5}Th) \quad (۹)$$

معادله فوق بیان‌گر رفتار Naïve CD8 می‌باشد. جمله اول و دوم این معادله به ترتیب تولید و کاهش رشد Naïve CD8ها را نشان می‌دهند[۳]. در تغییرات متغیر ذکر شده IL-2 ، IL-4 و سلول‌های دندریتیک نیز تاثیرگذار می‌باشند . این تاثیرگذاری بدین ترتیب می‌باشد: جمله سوم این معادله کاهش Naïve CD8ها با توجه به IL-4و با توجه به DCها را نشان می‌دهد. کاهش Naïve CD8ها با توجه

[1] Interleukin-2 (IL-2)
[2] Interleukin-4(IL-4)
[3] Anti body

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

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

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_{C1} - (\alpha_{C2}C) + (\alpha_{C3}D) + (\alpha_{C4}A) + (\alpha_{C5}I_1I_2) - \left(\alpha_{C6}\left(\frac{A}{(\alpha_{C7}C)}\right)\right) + (\alpha_{C8}N)C \quad (۱۰)$$

$$\frac{dD}{dt} = (\alpha_{D1}D) - (\alpha_{D2}D) + (\alpha_{D3}C) + (\alpha_{D4}A) + (\alpha_{D5}I_1) + (\alpha_{D6}I_2) \quad (۱۱)$$

$$\frac{dA}{dt} = (\alpha_{A1}A) - (\alpha_{A2}C)A - (\alpha_{A3}D)A - (\alpha_{A4}Ab)A - (\alpha_{A5}NK)A - (\alpha_{A6}I_1 + \alpha_{A7}I_2) \quad (۱۲)$$

$$\frac{dNK}{dt} = \alpha_{NK1} - (\alpha_{NK2}NK) + (\alpha_{NK3}I_1) + (\alpha_{NK4}I_2) + (\alpha_{NK5}A) \quad (۱۳)$$

$$\frac{dTh}{dt} = \alpha_{Th1} - (\alpha_{Th2}Th) + (\alpha_{Th3}I_1) + (\alpha_{Th4}I_2) \quad (۱۴)$$

$$\frac{dI_1}{dt} = \alpha_{I11} + (\alpha_{I12}Th) + (\alpha_{I13}D) - (\alpha_{I14}I_1) + (\alpha_{I15}C) \quad (۱۵)$$

$$\frac{dI_2}{dt} = \left(\frac{(\alpha_{I22}I_2A)}{(\alpha_{I23}+A)}\right) - (\alpha_{I24}I_2) + (\alpha_{I25}C) + (\alpha_{I26}D) \quad (۱۶)$$

$$\frac{dAb}{dt} = (\alpha_{Ab1}Ab) - (\alpha_{Ab2}Ab) + (\alpha_{Ab3}A) \quad (۱۷)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_{N1} - (\alpha_{N2}N) + \left(\frac{D}{1+\alpha_{N3}I_2}\right) + \left(\frac{I_1}{1+\alpha_{N4}I_2}\right) + (\alpha_{N5}Th) \quad (۱۸)$$

شـــرایط اولیه در نظرگرفته برای بیمار مبتلا به ســـرطان ملانوما، $C_0 = 2.4$ [۸و۷]، $D_0 = 0.1$ [۸و۷]، $A_0 = 14.4$ [۸و۷]، $NK_0 = 0.004$ [۱۳]، $Th_0 = 0.1$ [۸و۷]، $I_{10} = 2.4$ [۸و۷]، $I_{20} = 2.4$ [۱۳]، $Ab_0 = 0$ [۳]، $N_0 = 0$ [۳] می‌باشند.

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 می‌کنند باید تعیین شوند. در این بخش به تعیین این ضرایب و چگونگی نحوه بدست آوردن آن‌ها پرداخته شده است. ابتدا مقدارتقریبی برای این ضرایب توسط مقالات پزشکی تعیین شدند که این مقالات در مراجع [۴۲-۱۸] آورده شده‌اند. سپس برای تخمین آن‌ها از یکی از روش‌های هوش مصنوعی به نام روش "الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب‌سازی نامغلوب[1] "می‌باشد. در زیر توضیح مختصری در رابطه با این الگوریتم ارائه شده است[۴۳].

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

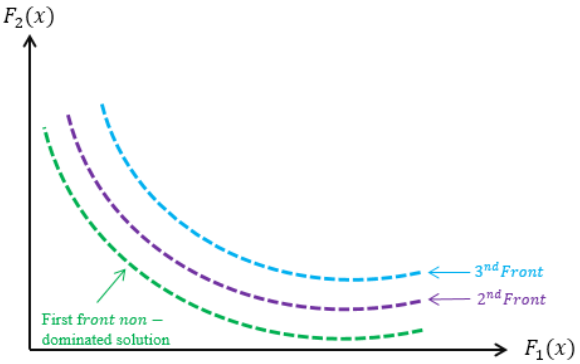
الگوریتم ژنتیک چند هدفه با مرتب‌سازی نامغلوب یکی از الگوریتم‌های شاخص و پرکاربرد در زمینه بهینه‌سازی چندهدفه است. پس از ارائه نسخه اول این الگوریتم در سال ۱۹۹۵، معرفی کنندگان این الگوریتم، که از میان آن‌ها دب[2] معروف‌تر از سایرین است، نسخه دوم آن را در سال ۲۰۰۲ با نام اختصاری NSGA-II ارائه نمودند. این الگوریتم کارایی‌های بسیاری دارد اما در بین همه آن‌ها می‌توان به استفاده از این الگوریتم به عنوان الگوی شکل‌گیری بسیاری از الگوریتم‌های بهینه‌سازی چندهدفه اشاره کرد. مزیت اصلی این الگوریتم‌ها، بهینه کردن هم‌زمان چند تابع هدف می‌باشد[۴۳].

عملکرد این الگوریتم به شرح زیر می‌باشد:

۱-تعیین فاصله تراکمی[3] به عنوان ویژگی جایگزین برای شیوه‌هایی مانند اشتراک برازندگی.

۲-استفاده از عملگر انتخاب تورنومنت دودویی

۳-ذخیره کردن جواب‌های نامغلوب که در مراحل قبلی به دست آمده‌اند[۴۳]



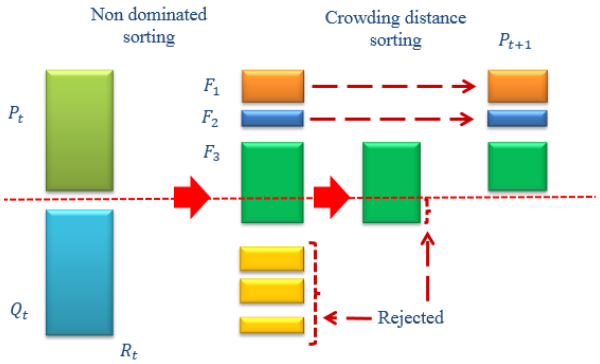
شکل۲: رتبه بندی جواب‌ها بر اساس معیار پارتو [۴۴]

همان‌طور که در شکل(۲) مشاهده می‌شود، $F_1(x)$ و $F_2(x)$ توابع هدف می‌باشند که می‌بایست مینیمم گردند. جواب‌های بدست آمده برای رسیدن به این هدف براساس نامغلوب بودن آن‌ها رتبه‌بندی می‌شوند. جواب‌های بهینه ابتدا مربوط به اولین رتبه[4] می‌شوند و در صورت نیاز دومین رتبه[5] استفاده می‌شود و به همین ترتیب سایر جواب‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. فاصله ازدحامی برای جواب‌های مناطق خلوت‌تر، بیشتر و در مناطق پرجمعیت کمتر می‌باشد. باید توجه داشت

[1] Non-dominated Sorting Genetic Algorithm
[2] Deb
[3] Crowding Distance
[4] First Front
[5] $2^{nd}Front$

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

که این فاصله فقط بین اعضای یک رتبه[1] تعریف می‌شود. شکل(۳) مراحل کاری NSGA-II را نشان می‌دهد[۴۳].



شکل۳: مراحل کار NSGA-II [۴۵]

همان‌طور که در شکل فوق نشان داده شده است، ابتدا جواب‌ها بر اساس رتبه طبقه‌بندی می‌شوند و سپس بر اساس فاصله ازدحامی جواب‌ها انتخاب می‌شوند که هر چقدر این فاصله کمتر باشد، جواب‌ها بهتر خواهند بود. در انتها نیز به دلیل اینکه اندازه جمعیت جدید با جمعیت اولیه باید برابر باشد، تعدادی از جواب‌ها حذف می‌شوند[۴۳].

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

برای تعیین ضرایب سیستم ابتدا می‌بایست 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 نزدیک‌تر شود، برای تعیین توابع از خروجی‌های 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 می‌باشد، به منظور تعیین توابع هزینه استفاده شده است. این چهار خروجی CTL، تومور آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و CD8های مبتدی می‌باشند. تعیین ضرایب بدین صورت انجام شده است که ابتدا مدل ریاضی ارائه شده در مرجع[۳] شبیه‌سازی 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 می‌شوند و نتایج حاصل از خروجی(CTL، تومور آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و CD8های مبتدی) با نتایج مدل ریاضی[۳] مقایسه می‌شوند. اختلاف بین این خروجی‌ها می‌بایست مینیمم گردد، بنابراین تمام ضرایب سیستم که به عنوان متغیر می‌باشند 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 می‌باشند.

$$cost_{CTL} = \left|C_{Melanoma_{new\ model}} - C_{Melanoma_{old\ model}}\right| \quad (۱۹)$$

$$cost_{Tumor\ Antigen} = \left|A_{Melanoma_{new\ model}} - A_{Melanoma_{old\ model}}\right| \quad (۲۰)$$

$$cost_{Anti-body} = \left|Ab_{Melanoma_{new\ model}} - Ab_{Melanoma_{old\ model}}\right| \quad (۲۱)$$

$$cost_{Naive\ CD8} = \left|N_{Melanoma_{new\ model}} - N_{Melanoma_{old\ model}}\right| \quad (۲۲)$$

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

به طور کلی در این مقاله برای تخمین بهتر پارامترهای مدل از یکی از روش‌های بهینه‌سازی 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 می‌بایست به طور همزمان مینیمم گردند. برای تعیین توابع هدف ابتدا مدل ریاضی بیان شده از بیمار مبتلا به ملانوما در مقاله [۳] پیاده‌سازی و نتایج خروجی آن ذخیره شده است. چهار خروجی که دقیقا منطبق بر متغیرهای در نظر گرفته شده در این مقاله می‌باشند، برای محاسبه تابع هدف در هر لحظه در نظر گرفته شده‌اند. روند کار الگوریتم NAGAII در تعیین ضرایب مدل بدین صورت می‌باشد 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 می‌گردد. سپس معادلات با در نظر گرفتن ضرایب اولیه توسط الگوریتم، با استفاده از دستور ode حل می‌شوند. پس از حل معادلات برای محاسبه توابع هدف، نتایج خروجی با نتایج ذخیره شده برای چهار خروجی بیان‌شده در مقاله [۳] مقایسه می‌گردند. آنقدر ضرایب مختلف در بازه‌های بیان‌شده توسط الگوریتم گذاشته می‌شوند تا زمانی که هر چهار تابع هدف کمترین مقدار خود را داشته باشند. بنابراین می‌توان این‌طور بیان کرد که داده‌های در نظر گرفته شده برای محاسبه توابع هدف، در واقع داده‌های آموزش داده‌شده از قبل می‌باشند که در زمان تعیین ضرایب مدل از آن‌ها استفاده شده است. پس از تعیین ضرایب، معادلات دیفرانسیل ارایه‌شده برای بیمار مبتلا به ملانوما حل شده‌اند و نتایج حاصل از رفتار هر یک از متغیرهای در نظرگرفته شده در شکل(۴) به نمایش گذاشته شده است. همان‌طور که بیان گردید شرایط اولیه بیمار نیز بر اساس مقالات پیشین و نظر پزشک تعیین شده‌اند.

جدول۲: ضرایب تخمین‌زده شده توسط روش NSGA-II

[1] Front

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

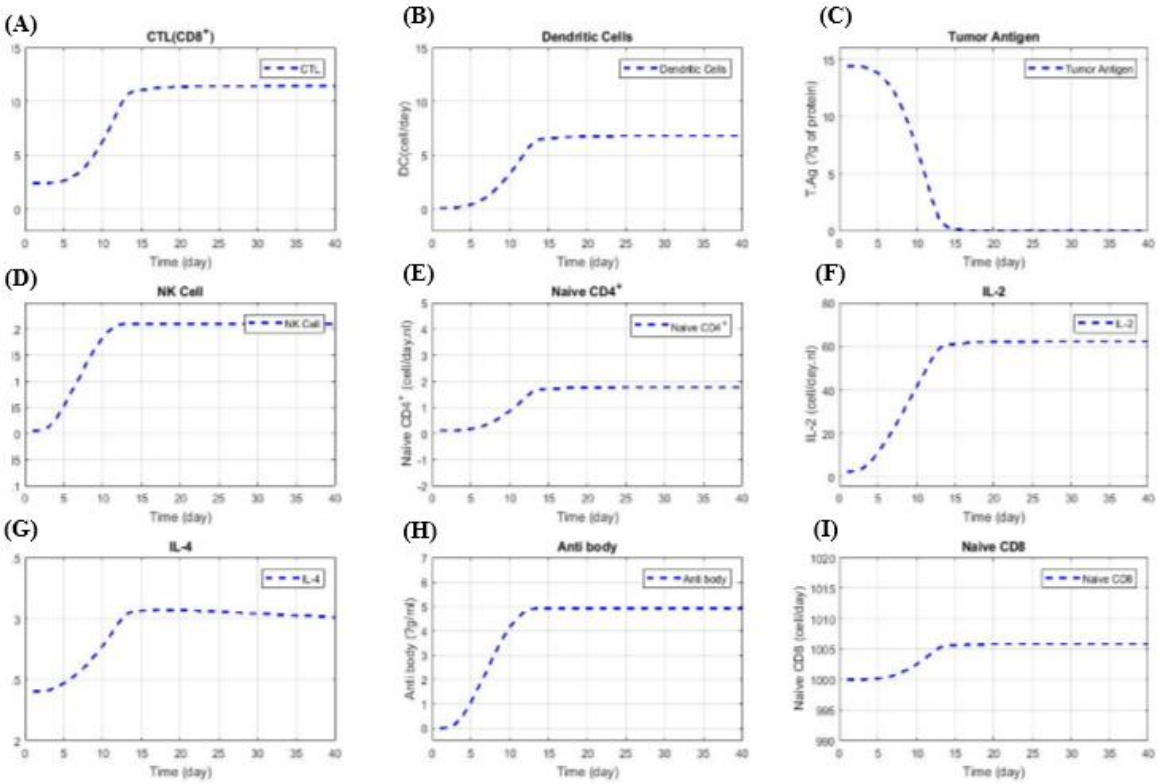
ضریب	توضیح ضریب	تعیین ضرایب توسط NSGAII (CTL، TA، body Naïve CD8 ، anti)	واحد
α_{c1}	نرخ تولید CTLها در بدن	0.0499	day^{-1}
α_{c2}	نرخ حذف CTLها در بدن	0.9948	day^{-1}
α_{c3}	نرخ تاثیر DCها بر روی CTLها	0.0915	$\text{day}^{-1}cell^{-1}$
α_{c4}	نرخ تاثیر تومور آنتی‌ژن بر روی CTL ها	1.1314	day^{-1}
α_{c5}	نرخ تاثیر IL-2و 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 CD8ها 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}	رخ تاثیرCTLها بر روی DCها	2.4307×10^{-6}	day^{-1}
α_{D4}	نرخ تاثیر تومور آنتی‌ژن بر روی DCها	0.1731	$day^{-1}molecul$
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 تاثیرCTLها بر روی تومور آنتی‌ژن	0.5361	day^{-1}
α_{A3}	نرخ تاثیر DCها بر روی تومور آنتی‌ژن	1.6736×10^{-7}	$day^{-1}molecul$
α_{A4}	نرخ تاثیر آنتی‌بادی 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-2در 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-4در 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 آنتی‌بادی در بدن	0.2662	day^{-1}
α_{Ab2}	نرخ حذف آنتی‌بادی در بدن	0.0150	day^{-1}
α_{Ab3}	نرخ تاثیر آنتی‌ژن تومور بر روی آنتی‌بادی	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	$3/day.ml$

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

جدول فوق ضرایب نهایی بعد از تخمین توسط روش NSGAII را نشان می‌دهد.

٤- عملکرد مدل و نتایج خروجی

بعد از تعیین ضرایب سیستم توسط روش NSGA-II، عملکرد سیستم با در نظرگرفتن این ضرایب شبیه‌سازی شد. عملکرد تمام متغیرهای مدل ریاضی بیمار مبتلا به سرطان ملانوما و نتایج حاصل از شبیه‌سازی در شکل(۴) نشان داده شده است.



شکل۴: عملکرد تمام متغیرهای مربوط به مدل ریاضی بیمار مبتلا به سرطان ملانوما

با توجه به شکل(۴):

نمودار(A)، بیان‌گر عملکرد CTLها می‌باشد. همانطور که در این نمودار نشان داده شده است، با ورود سلول‌های سرطانی CD8های مبتدی فعال شده و خاصیت کشندگی پیدا می‌کنند و تبدیل به CTL می‌شوند. این سلول‌ها تا حذف کامل سلول‌های سرطانی شروع به افزایش می‌کنند و با از بین رفتن سلول سرطانی رشد آن‌ها متوقف شده و به یک مقدار ثابت می‌رسند. بر اساس آنچه که در مقاله [۳] نیز از نتایج شبیه‌سازی بدست آمده است، CTL ها ابتدا افزایش یافته و سپس به مقدار ثابت می‌رسند.

نمودار(B)، نمایش‌گر عملکرد سلول‌های دندریتیک می‌باشد. با ورود سلول‌های سرطانی، این سلول‌ها نیز که حامل تومور آنتی‌ژن برای عرضه به CTLها می‌باشند، ابتدا افزایش پیدا کرده و سپس با حذف سلول‌های سرطانی رشد آن‌ها متوقف شده و به مقدار ثابت می‌رسد. سلول‌های دندریتیک رشدی نرم‌تر نسبت به CTLها دارند. اما در مدل ریاضی ارائه شده در مقالات [۷و۸] سلول‌های دندریتیک روند افزایشی داشته و سپس روی مقدار ثابتی نوسان خوهند داشت. این امر از نظر پزشکان با واقعیت سازگاری کمتری دارد.

نمودار(C)، نمایش‌دهنده عملکرد سلول‌های سرطانی می‌باشد. با حمله سیستم دفاعی به این سلول‌ها رشد آن‌ها متوقف شده و کاهش پیدا می‌کنند و در نهایت از بین می‌روند. در مقاله [۳] نیز سلول‌های سرطانی ابتدا کمی رشد پیدا کرده، سپس کاهش یافته و به صفر می‌رسند.

نمودار(D)، بیان‌کننده عملکرد NK cellها می‌باشد. همانطور که ذکر شد، این سلول‌ها جزء سیستم دفاعی ذاتی بدن می‌باشند و با ورود سلول سرطانی به سرعت وارد عمل می‌شده و به آن‌ها حمله می‌کنند. بنابراین افزایش این سلول‌ها زودتر از CTLها اتفاق می‌افتد. در این نمودار نیز این موضوع به خوبی نشان داده شده است. در نتایج شبیه‌سازی در مقاله [۱۳] نیز روند افزایشی وجود دارد اما برای سرعت این افزایش به دلیل عدم در نظر گرفتن CTL به عنوان متغیرهای مدل نمی‌توان مقایسه‌ای انجام داد.

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

نمودار(E)، عملکرد $CD4^+$های مبتدی را در حضور سلول‌های سرطانی نشان می‌دهد. این سلول‌ها به عنوان کمک‌رسان می‌باشند و به کمک IL-2 وIL-4 شرایط محیطی را برای عملکرد هر چه بهتر سلول‌های کشنده CTL و NK cell مهیا می‌کنند. بنابراین مقدار آن‌ها افزایش پیدا کرده و به مقدار ثابت می‌رسد و هیچ‌گاه از بین نمی‌روند. این امر در این نمودار قابل مشاهده می‌باشد. در مقالات [۷و۸] نیز روند تغییرات $CD4^+$های مبتدی همانند مدل ارائه شده در این مقاله می‌باشد.

نمودار(F) و(G)، به ترتیب نحوه تغییرات میزان IL-2 وIL-4 را نشان می‌دهند. این دو متغیر نیز به عنوان کمک‌رسان می‌باشند و شرایط محیطی را برای عملکرد هر چه بهتر سلول‌های کشنده CTL و NK cell مهیا می‌کنند. تغییرات این دو متغیر نیز ابتدا که سلول‌های سرطانی زیاد می‌باشند، افزایش می‌یابند سپس با از بین رفتن سلول‌های سرطانی بر روی مقدار ثابت قرار می‌گیرند. 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 [۷و۸] می‌باشد.

نمودار(H)، نحوه تغییرات میزان آنتی‌بادی ترشح شده در بدن با ورود سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد. همان‌طور که در این نمودار نشان داده شده است، ابتدا که سلول‌های سرطانی زیاد می‌باشند، میزان آنتی‌بای ترشح شده زیاد می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها به سلول‌های سرطانی می‌چسبند و آن‌ها را از بین می‌برند. با حذف سلول سرطانی ترشح آنتی‌بادی نیز کاهش می‌یابد. در مدل ارائه شده در مقاله [۳] نیز آنتی‌بادی‌ها ابتدا افزایش می‌یابند و سپس با حذف سلول‌های سرطانی به مقدار ثابت می‌رسند.

نمودار(I)، نشان‌دهنده عملکرد CD8های مبتدی می‌باشد. این سلول‌ها در شرایط عادی نیز در بدن هر فردی وجود دارند اما با ورود سلول‌های سرطانی به بدن و عرضه تومور آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های دندریتیک، فعال شده و تبدیل به CTL می‌شوند که خاصیت کشندگی پیدا می‌کنند. با تبدیل شدن به CTL از بین نمی‌روند بلکه فقط روند افزایشی آن‌ها نسبت به CTLها با شیب‌نرم‌تری خواهد بود. این نحوه تغییرات در نمودار(I) قابل نمایش می‌باشد. این روند تغییرات برای CD8های مبتدی در مقاله [۳] متفاوت می‌باشد. در این مقاله CD8های مبتدی بعد از حذف سلول‌های سرطانی کاهش پیدا کرده و سپس به مقدار ثابت می‌رسند.

۵- آنالیز حساسیت

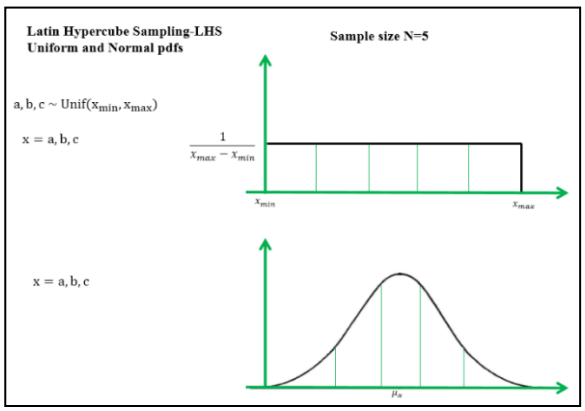
تحلیل حساسیت[1]، مطالعه بر روی میزان تاثیرپذیری خروجی‌های سیستم از متغیرهای ورودی گفته می‌شود. وجود پارامترهای زیاد در مدل‌های ریاضی باعث پیچیدگی آن‌ها می‌شود. بررسی آنالیز حساسیت سبب می‌شود پارامترهای با اهمیت بیشتر و تاثیرگذارتر مشخص شوند و پارامترهایی که از اهمیت کمتری برخوردارند کنار گذاشته شوند. برای انجام این امر از روش‌های مختلف در تحلیل حساسیت استفاده می‌شود. یکی از این روش‌ها "ضریب همبستگی درجه جزئی[2]" با نام اختصاری PRCC می‌باشد[۴۴,۳]. برای مدل ریاضی ارائه شده در این مقاله، از این روش جهت تحلیل میزان حساسیت مدل به پارامترها و شناسایی پارامترهای تاثیرگذار استفاده شده است.

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

روش PRCC یکی از روش‌های تحلیل میزان حساسیت مدل ریاضی به پارامترهای آن می‌باشد. این روش میزان همبستگی پارامترهای تعریف شده را به خروجی مدل مشخص می‌کند. PRCC مقداری بین ۱- و ۱ می‌باشد که هرچه به ۱ نزدیک‌تر باشد، بدین معنا می‌باشد که میزان وابستگی خروجی مدل به تغییرات آن پارامتر بیشتر می‌باشد و افزایش پارامتر مورد نظر با بیشترین نرخ ممکن، افزایش متغیر مربوطه را به همراه دارد و هر چه به ۱- نزدیکتر باشد به معنای همبستگی منفی می‌باشد 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 می‌باشد:

۱-با توجه به داشتن مقدار اصلی برای پارامترهای مدل، با توزیع نرمال و یا یونیفرم[3] برای هر پارامتر به تعداد N نمونه مقدار تصادفی بدست می‌آید[۴۴,۳]. شکل(۵) ایجاد ۵ نمونه از سه پارامتر a,b,c را توسط توزیع نرمال و یونیفرم نشان می‌دهد. معادلات غیرخطی به صورت کلی در رابطه(۲۳) بیان شده‌اند.

$$\dot{X} = g(X,\theta).X\epsilon R^2 \qquad y = f(X;\theta) \qquad (۲۳)$$
$$\theta \in R^3.\theta \equiv \{a,b,c\}$$

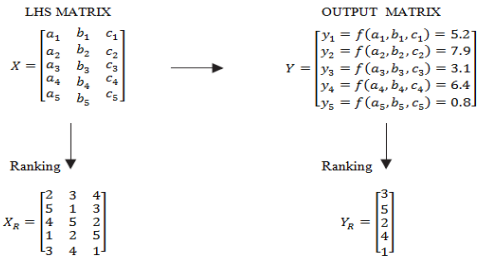


شکل۵: بدست آوردن پارامترهای مدل به تعداد ۵ نمونه را توسط توزیع نرمال و یونیفرم

[1] Sensitivity Analysis
[2] Partial Rank Correlated Coefficient
[3] Uniform

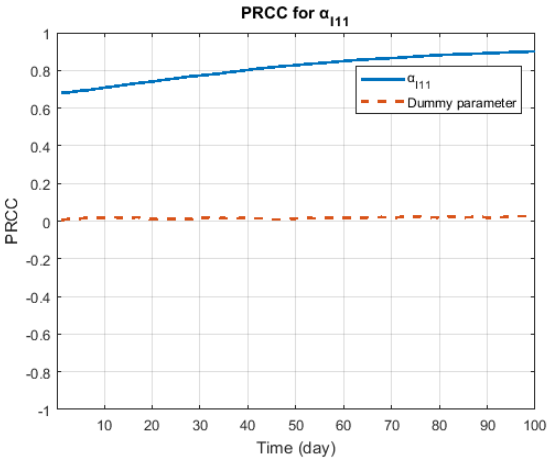
[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

۲-مقادیر تصادفی بدست آمده در ماتریسی به نام" نمونه‌گیری هیپرکاب لاتین[1]" با نام اختصاری LHS قرار می‌گیرند. خروجی متناظر با ضرایب تولید شده در هر لحظه نیز در ماتریس Y قرار می‌گیرد. سپس رتبه[2] دو ماتریس نیز محاسبه می‌شود[۴۴]. شکل(۶) قرار گرفتن ضرایب تولید شده در ماتریس LHS و تولید خروجی متناظر با آن و همچنین محاسبه رتبه آن‌ها را نشان می‌دهد.



شکل۶: محاسبه ماتریس LHS، ماتریس خروجی و Rank آن‌ها[۴۴]

۳-با استفاده از رتبه ماتریس‌های بدست آمده میزان PRCC برای هر پارامتر در هر لحظه محاسبه می‌شود[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 تاثیرگذار در نظر گرفته شده‌اند 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 می‌دهد.



شکل۷: 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 می‌باشد که این امر به معنای وابستگی مثبت و خیلی زیاد خروجی مدل مطرح شده به تغییرات این ضریب می‌باشد. در شکل(۸)، تغییرات ۲۵٪ این پارامتر برای سه مقدار و اعمال آن بر روی مدل، قابل نمایش می‌باشد.

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

همانطور که بیان شد، اینترلوکین۲(IL-2) وظیفه کمک‌رسانی به CTLهای کشنده و سلول‌های دندریتیک برای از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد و همچنین قابلیت تکثیر و فعال‌سازی آن‌ها را نیز دارا می‌باشد. به همین دلیل تغییرات این پارامتر بر روی خروجی مدل تاثیر زیادی خواهد داشت. همانطور که در نتایج حاصل از شبیه‌سازی در این بخش نشان داده شده است، تغییرات نرخ تولید اینترلوکین۲ بیشترین میزان PRCC مثبت را داشته است.

فلوچارت مربوط به روند کلی مدل‌سازی از دینامیک بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما در شکل(۹) قابل نمایش می‌باشد.

همان‌طور که در شکل (۹) نشان داده شده است، برای بدست آوردن مدل ریاضی از یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما، ابتدا تمام پارامترهای تاثیرگذار در سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما تعیین شده است. در گام بعدی ارتباط بین متغیرها و نحوه تاثیرگذاری آن‌ها بر روی یکدیگر مشخص شده است. میزان تاثیرگذاری این متغیرها روی یکدیگر تحت عنوان ضرایب معادلات می‌باشد که با استفاده از یکی از روش‌های بهینه‌سازی به" الگوریتم ژنتیک چندهدفه با مرتب‌سازی نامغلوب" بدست آمده است. در این بخش ابتدا شبیه‌سازی 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، تومورآنتی‌ژن، آنتی‌بادی و CD8های مبتدی می‌باشند. توابع هدف، اختلاف میزان خروجی‌های مدل ریاضی طراحی شده در این مقاله با خروجی‌های مدل مرجع[۳] می‌باشند. ضرایب معادلات به عنوان پارامترهای تنظیم می‌باشند و می‌بایست به‌گونه‌ای 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 می‌شوند. به محض مینیمم شدن توابع هم‌زمان، ضرایب تخمینی به عنوان ضرایب نهایی مدل در نظر گرفته می‌شوند. معادلات مدل با نظرگرفتن 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 شبیه‌سازی قابل نمایش می‌باشد.

٦-نتیجه‌گیری

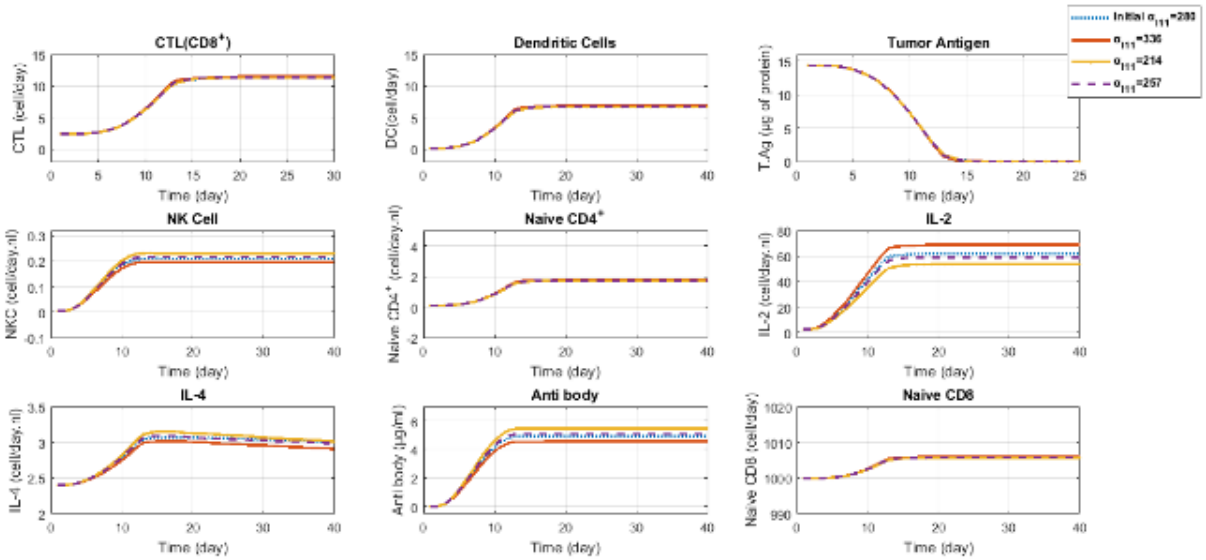
سرطان ملانوما از خطرناک‌ترین انواع سرطان پوست می‌باشد. بنابراین تشخیص سریع و درمان به‌موقع آن امری بسیار مهم و ضروری می‌باشد.

[1] Latin hypercube sampling

[2] Rank

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

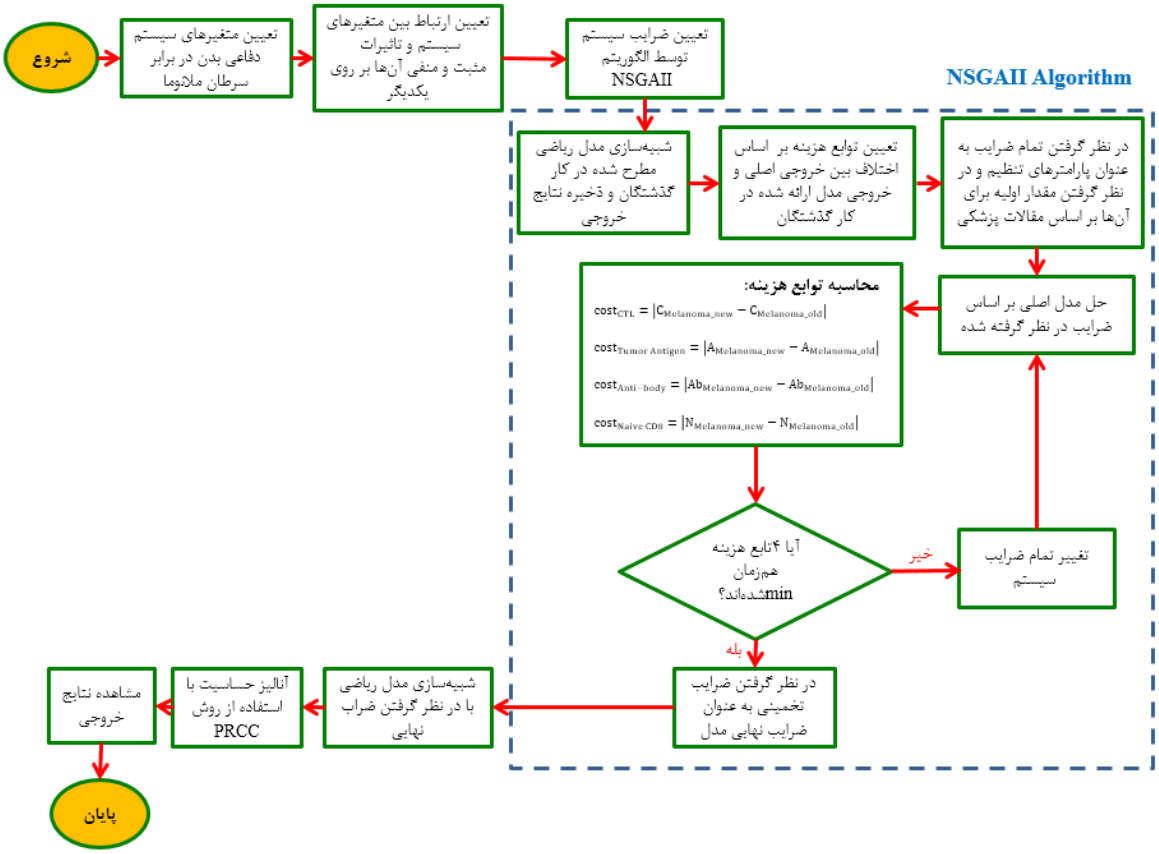
در این مقاله، به مدل‌سازی عملکرد سیستم دفاعی یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما پرداخته شد. از مزایای بدست‌آمده از مدل ریاضی می‌توان به شبیه‌سازی عملکرد سیستم دفاعی برای مقابله با سلول‌های سرطانی و نیز ارائه یک برنامه درمانی مناسب توسط پزشکان با سعی و کمتر اشاره کرد. در این مقاله برای بیان عملکرد سیستم 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 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



شکل۸: تاثیر تغییر ضریب نرخ تولید IL-2 ، با عدم قطعیت ۲۵٪ بر روی تمام متغیرهای مدل

همزمان مینیمم گردند. 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 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 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 اینترلوکین۲ در خروجی مدل می‌باشد. نتایج حاصل از شبیه‌سازی این موضوع را بیان می‌دارد.

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]



شکل۹: روند کلی مدل‌سازی دینامیک بدن یک بیمار مبتلا به سرطان ملانوما

مراجع

[1] Suryapraba, M., Rajanarayanee, 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] DePillisZ, 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*.

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

[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] Makhlouf, A. M., El-Shennawy, L., & Elkaranshawy, 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 γδ T cells: promoting regulatory Vδ1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of Vδ2 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.

[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

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]

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.

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.2.6.3]
[DOI: 10.52547/joc.15.2.159]