

آشنایی با مدل سازی ریاضی در بیماری سرطان

یاسین فدائی

مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت
مرکز تحقیقات سرطان

۲ آبان ۱۳۹۷

بخش اول:

آشنایی با مدل سازی ریاضی در علم پزشکی

بخش دوم:

مدل سازی بیماری سرطان

بخش اول:

آشنایی با مدل سازی ریاضی در علم پزشکی

بخش دوم:

مدل سازی بیماری سرطان

- ریاضیات به عنوان جزیی گریز ناپذیر در تار و پود وجودی عالم همواره با بشر زیسته است و در عرصه های مختلف زندگی دیده می شود.

- ریاضیات به عنوان جزیی گریز ناپذیر در تار و پود وجودی عالم همواره با بشر زیسته است و در عرصه های مختلف زندگی دیده می شود.
- در نگرشی تاریخی می توان به نقش ریاضیات در پیشرفت علوم مختلف پی برد، و دریافت که در تمام این پیشرفت ها ریاضیات به عنوان یک ابزار مورد استفاده قرار می گرفته است.

- ریاضیات به عنوان جزیی گریز ناپذیر در تار و پود وجودی عالم همواره با بشر زیسته است و در عرصه های مختلف زندگی دیده می شود.
- در نگرشی تاریخی می توان به نقش ریاضیات در پیشرفت علوم مختلف پی برد، و دریافت که در تمام این پیشرفت ها ریاضیات به عنوان یک ابزار مورد استفاده قرار می گرفته است.
- در بسیاری از موارد که شاهد انقلابی اساسی در علم بوده ایم ریاضیات نقش اساسی داشته و از قبل شرایط لازم برای دست یابی به آن توسعه علمی را فراهم می کرده است.

- ریاضیات به عنوان جزیی گریز ناپذیر در تار و پود وجودی عالم همواره با بشر زیسته است و در عرصه های مختلف زندگی دیده می شود.
- در نگرشی تاریخی می توان به نقش ریاضیات در پیشرفت علوم مختلف پی برد، و دریافت که در تمام این پیشرفت ها ریاضیات به عنوان یک ابزار مورد استفاده قرار می گرفته است.
- در بسیاری از موارد که شاهد انقلابی اساسی در علم بوده ایم ریاضیات نقش اساسی داشته و از قبل شرایط لازم برای دست یابی به آن توسعه علمی را فراهم می کرده است.
- علم پزشکی نیز از قاعده فوق مستثنی نبوده حتی می توان گفت بسیاری از پزشکان در زمان های قدیم خود ریاضیدانان بزرگی بوده اند که نمونه بارز آن **ابوعلی سینا** است.

- در پزشکی زمینه‌های تحقیقاتی زیادی وجود دارد که هم اکنون پژوهشگران علم پزشکی مشغول پیدا کردن پاسخی مناسب برای آن مسائل هستند.

- در پزشکی زمینه‌های تحقیقاتی زیادی وجود دارد که هم اکنون پژوهشگران علم پزشکی مشغول پیدا کردن پاسخی مناسب برای آن مسائل هستند.
- یکی از روش‌های اصولی پژوهش در علوم پزشکی استفاده از ریاضیات است چرا که رشد بیماری‌ها قوانینی دارد که هم اکنون در پی کشف آن هستند.

- در پزشکی زمینه‌های تحقیقاتی زیادی وجود دارد که هم اکنون پژوهشگران علم پزشکی مشغول پیدا کردن پاسخی مناسب برای آن مسائل هستند.
- یکی از روش‌های اصولی پژوهش در علوم پزشکی استفاده از ریاضیات است چرا که رشد بیماری‌ها قوانینی دارد که هم اکنون در پی کشف آن هستند.
- تعامل نزدیک متخصص علم پزشکی و ریاضیدان به درمان اصولی‌تر و بهینه‌تر کمک خواهد کرد و متخصص پزشکی می‌تواند با استفاده از معادلات ریاضی در درمان بیماری و با استفاده از روش‌های بالینی و مدیریت بیماری به درمان اصولی بیماری در جهت کاهش عوارض و اثرات جانبی داروها در درمان بیماری بپردازد.

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی:

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی: ■ انفورماتیک زیستی (*Bioinformatic*)

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی:

- انفورماتیک زیستی (*Bioinformatic*)
- ریاضیات زیستی (*Biomathematics*)

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی:

- انفورماتیک زیستی (*Bioinformatic*)
- ریاضیات زیستی (*Biomathematics*)
- زیست شناسی محاسباتی (*Computational biology*)

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی:

- انفورماتیک زیستی (*Bioinformatic*)
- ریاضیات زیستی (*Biomathematics*)
- زیست شناسی محاسباتی (*Computational biology*)
- کنترل پزشکی (*Medical Control*)

علوم بین رشته ای مرتبط با پزشکی:

- انفورماتیک زیستی (*Bioinformatic*)
- ریاضیات زیستی (*Biomathematics*)
- زیست شناسی محاسباتی (*Computational biology*)
- کنترل پزشکی (*Medical Control*)
- فیزیک پزشکی (*Medical Physic*)

دانشگاههای فعال در زمینه ریاضیات زیستی:

University of California, Los Angeles (UCLA)

Dalhousie University

Texas State University

Institute for Medical Biomathematics(IMBM)

...

انواع مدل سازی

انواع مدل سازی

- مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)
شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا بزرگتر ارائه می کند.

انواع مدل سازی

- مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)
شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا
بزرگتر ارائه می کند.
ماکت ها

انواع مدل سازی

■ مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)

شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا بزرگتر ارائه می کند.

ماکت ها

■ مدل نمادین (*Symbolic Model*)

از حروف، کلمات اعداد و نمادها برای توصیف و نشان دادن ویژگی های دستگاه واقعی استفاده می کنند و شامل گفتار توصیفی، نمودارها و عبارات ریاضی هستند.

انواع مدل سازی

■ مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)

شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا بزرگتر ارائه می کند.

ماکت ها

■ مدل نمادین (*Symbolic Model*)

از حروف، کلمات اعداد و نمادها برای توصیف و نشان دادن ویژگی های دستگاه واقعی استفاده می کنند و شامل گفتار توصیفی، نمودارها و عبارات ریاضی هستند.

مدل کلامی (*Verbal Model*)

انواع مدل سازی

■ مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)

شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا بزرگتر ارائه می کند.

ماکت ها

■ مدل نمادین (*Symbolic Model*)

از حروف، کلمات اعداد و نمادها برای توصیف و نشان دادن ویژگی های دستگاه واقعی استفاده می کنند و شامل گفتار توصیفی، نمودارها و عبارات ریاضی هستند.

مدل کلامی (*Verbal Model*)

مدل ریاضی (*Mathematical Model*)

انواع مدل سازی

- **مدل سازی مادی و فیزیکی (*Physical Modeling*)**
شمایی واقعی از اشیا و عوامل تحت مطالعه را در اندازه های کوچک تر یا بزرگتر ارائه می کند.
ماکت ها
- **مدل نمادین (*Symbolic Model*)**
از حروف، کلمات اعداد و نمادها برای توصیف و نشان دادن ویژگی های دستگاه واقعی استفاده می کنند و شامل گفتار توصیفی، نمودارها و عبارات ریاضی هستند.
مدل کلامی (*Verbal Model*)
مدل ریاضی (*Mathematical Model*)
- **شبیه سازی (*Simulation*)**
توسط کامپیوتر روی داده های واقعی یا فرضی که روابط بین آنها بسیار پیچیده بوده و از لحاظ ریاضی قابل مدلسازی و حل نیستند، انجام می شود.

مدل سازی ریاضی

مدل های ریاضی، مدل هایی هستند که شامل حروف، اعداد، عملگرها و روابط ریاضی هستند که روابط بین واقعیت ها، مشاهدات و یا متغیرهای کمیت پذیر را نشان می دهند. در واقع توصیف ساده یا کاریکاتور واقعیت فیزیکی را با جملات، فرمول ها و معادلات ریاضی ارائه می کنند.

مدل سازی ریاضی

مدل های ریاضی، مدل هایی هستند که شامل حروف، اعداد، عملگرها و روابط ریاضی هستند که روابط بین واقعیت ها، مشاهدات و یا متغیرهای کمیت پذیر را نشان می دهند. در واقع توصیف ساده یا کاریکاتور واقعیت فیزیکی را با جملات، فرمول ها و معادلات ریاضی ارائه می کنند.
شمای کلی از مدل سازی ریاضی در شکل زیر آورده شده است:



مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

■ مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

انواع مدل سازی ریاضی:

سیستم های دینامیکی (*Dynamical Systems*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

انواع مدل سازی ریاضی:

- سیستم های دینامیکی (*Dynamical Systems*)
- معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

انواع مدل سازی ریاضی:

- سیستم های دینامیکی (*Dynamical Systems*)
- معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)
- مدل های ماتریسی (*Matrix Models*)

مدل سازی ریاضی

دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

انواع مدل سازی ریاضی:

- سیستم های دینامیکی (*Dynamical Systems*)
- معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)
- مدل های ماتریسی (*Matrix Models*)
- مدل های نظریه بازی ها (*Game Theoretic Models*)

مدل سازی ریاضی

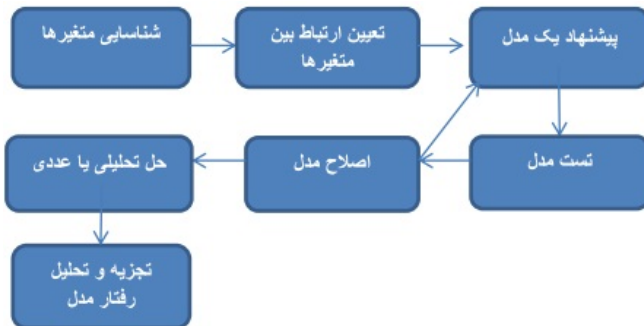
دسته بندی مدل های ریاضی:

- مدل های خطی یا غیر خطی (*Linear, Nonlinear*)
- استاتیک یا پویا (*Static, Dynamic*)
- صریح یا ضمنی (*Explicit, Implicit*)
- گسسته یا پیوسته (*Discrete, Continuous*)
- قطعی یا تصادفی (*Deterministic, Stochastic*)

انواع مدل سازی ریاضی:

- سیستم های دینامیکی (*Dynamical Systems*)
- معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)
- مدل های ماتریسی (*Matrix Models*)
- مدل های نظریه بازی ها (*Game Theoretic Models*)
- مدل های فازی (*Fuzzy Models*)

مراحل انجام مدل سازی ریاضی:



سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

در این مدل ها متغیر وابسته در یک نقطه از زمان بر اساس متغیر وابسته در زمان قبل بیان می شود.
فرم کلی معادله تفاضلی خطی مرتبه اول غیر همگن:

$$y_{n+1}(t) = ay_n(t) + b_n$$

فرم کلی معادله تفاضلی خطی مرتبه اول همگن:

$$y_{n+1}(t) = ay_n(t)$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: تعیین درآمد یک پزشک در مطب

تعداد ویزیت ها	0	1	2	...	n
درآمد	0	10	20	...	10n

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: تعیین درآمد یک پزشک در مطب

تعداد ویزیت ها	0	1	2	...	n
درآمد	0	10	20	...	10n

متغیر مستقل: تعداد بیمارانی که ویزیت شده اند، n
متغیر وابسته: درآمد حاصل از ویزیت بیماران، y_n

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: تعیین درآمد یک پزشک در مطب

تعداد ویزیت ها	0	1	2	...	n
درآمد	0	10	20	...	10n

متغیر مستقل: تعداد بیمارانی که ویزیت شده اند، n

متغیر وابسته: درآمد حاصل از ویزیت بیمار، y_n

$$y_{n+1} = y_n + 10, \quad y_1 = 10$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: کلیه ها در هر دوره ۲۴ ساعته $\frac{1}{3}$ از دیگوکسین (*Digoxin*) موجود در خون را تصفیه و از خون خارج می کنند. فرض کنید هر ۲۴ ساعت یکبار ۱ میلی گرم از این دارو به بیمار داده می شود. مدلی ارائه می کنیم که میزان دارو در خون را بعد از n روز تعیین کنید.

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: کلیه ها در هر دوره ۲۴ ساعته $\frac{1}{3}$ از دیگوکسین (*Digoxin*) موجود در خون را تصفیه و از خون خارج می کنند. فرض کنید هر ۲۴ ساعت یکبار ۱ میلی گرم از این دارو به بیمار داده می شود. مدلی ارائه می کنیم که میزان دارو در خون را بعد از n روز تعیین کنید.

متغیر مستقل: n : تعداد روزها بعد از اولین دوز مصرف دارو
متغیر وابسته: d_n : میزان دیگوکسین موجود در خون بعد از n روز از مصرف اولین دوز دارو

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

مثال: کلیه ها در هر دوره ۲۴ ساعته $1/3$ از دیگوکسین (*Digoxin*) موجود در خون را تصفیه و از خون خارج می کنند. فرض کنید هر ۲۴ ساعت یکبار ۱ میلی گرم از این دارو به بیمار داده می شود. مدلی ارائه می کنیم که میزان دارو در خون را بعد از n روز تعیین کنید.

متغیر مستقل: n : تعداد روزها بعد از اولین دوز مصرف دارو
متغیر وابسته: d_n : میزان دیگوکسین موجود در خون بعد از n روز از مصرف اولین دوز دارو



سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)



سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)



$$d_n = d_{n-1} - \frac{1}{3}d_{n-1} + 1$$

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + 1, \quad d_0 = 1$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

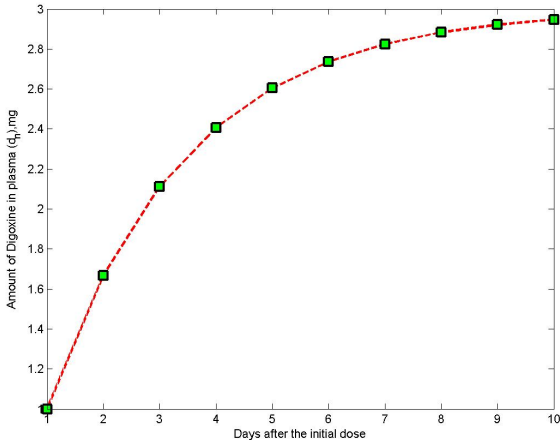


$$d_n = d_{n-1} - \frac{1}{3}d_{n-1} + 1$$

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + 1, \quad d_0 = 1$$

n	0	1	2	3	4	5	6	7
d_n	1	1.67	2.11	2.41	2.6	2.74	2.82	2.88

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)



سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + x, \quad d_0 = x$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + x, \quad d_0 = x$$

هدف نهایی رسیدن به مقدار دوز ۶ میلیگرم است پس:

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + x, \quad d_0 = x$$

هدف نهایی رسیدن به مقدار دوز ۶ میلیگرم است پس:

$$d_n = d_{n-1} = 6$$

$$6 = \left(\frac{2}{3}\right)6 + x$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + x, \quad d_0 = x$$

هدف نهایی رسیدن به مقدار دوز ۶ میلیگرم است پس:

$$d_n = d_{n-1} = 6$$

$$6 = \left(\frac{2}{3}\right)6 + x$$

$$x = 2$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)

اگر تجویز دارو با نارضایتی بیمار همراه شود

$$d_n = \frac{2}{3}d_{n-1} + x, \quad d_0 = x$$

هدف نهایی رسیدن به مقدار دوز ۶ میلیگرم است پس:

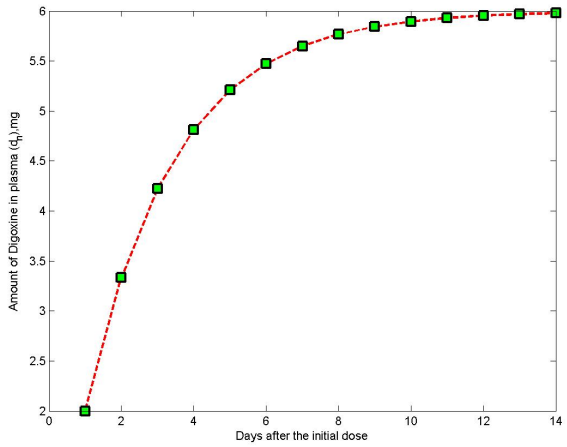
$$d_n = d_{n-1} = 6$$

$$6 = \left(\frac{2}{3}\right)6 + x$$

$$x = 2$$

$$d_{14} = 5.97$$

سیستم های دینامیکی گسسته (معادلات تفاضلی)



سیستم های دینامیکی دو متغیره

فرم کلی معادلات تفاضلی دو متغیره به صورت زیر است:

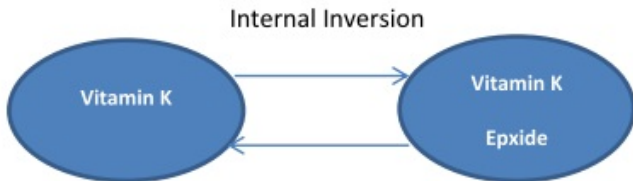
سیستم های دینامیکی دو متغیره

فرم کلی معادلات تفاضلی دو متغیره به صورت زیر است:

$$\begin{cases} u_n = a_1 u_{n-1} + b_1 v_{n-1} + c_1 \\ v_n = a_2 u_{n-1} + b_2 v_{n-1} + c_2 \end{cases}$$

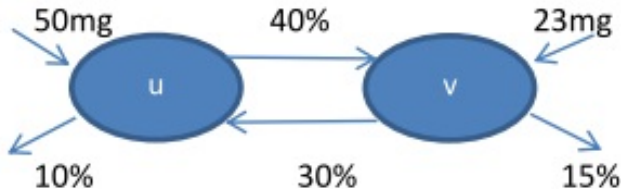
سیستم های دینامیکی دو متغیره

با مصرف دارو کبد به متابولیسم دارو می پردازد و آن را به یک ترکیب شیمیایی جدید تبدیل می کند، گاهی اوقات در فرایند دیگری ماده جدید به ماده اولیه برگردانده می شود، به این عمل وارونه سازی داخلی (*Internal Inversion*) گویند.



سیستم های دینامیکی دو متغیره

مثال: فرض کنید دو داروی u و v با شرایط زیر برای یک بیمار تجویز شده اند. بدن روزانه 10% از داروی u و 15% از داروی v را از طریق کبد دفع می کند. روزانه 40% از داروی u به v و 30% از v به u تبدیل می شود، دوز مصرفی u ، $50mg$ و دوز مصرفی v ، $23mg$ باشد. مقدار داروهای u و v موجود در خون در ابتدای هر روز چقدر است؟



سیستم های دینامیکی دو متغیره

u_n : مقدار داروی u در خون در ابتدای روز از n ام
 v_n : مقدار داروی v در خون در ابتدای روز از n ام

سیستم های دینامیکی دو متغیره

u_n : مقدار داروی u در خون در ابتدای روز از n ام
 v_n : مقدار داروی v در خون در ابتدای روز از n ام

$$\left\{ \begin{array}{l} u_n = u_{n-1} - 0.1u_{n-1} - 0.4u_{n-1} + 0.3v_{n-1} + 50 \\ v_n = v_{n-1} - 0.15v_{n-1} - 0.3v_{n-1} + 0.4u_{n-1} + 23 \\ u_0 = 150, \quad v_0 = 100 \end{array} \right.$$

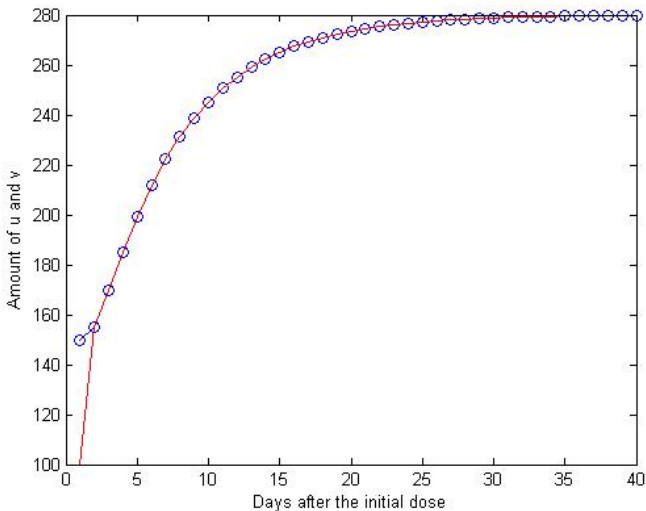
سیستم های دینامیکی دو متغیره

u_n : مقدار داروی u در خون در ابتدای روز از n ام
 v_n : مقدار داروی v در خون در ابتدای روز از n ام

$$\left\{ \begin{array}{l} u_n = u_{n-1} - 0.1u_{n-1} - 0.4u_{n-1} + 0.3v_{n-1} + 50 \\ v_n = v_{n-1} - 0.15v_{n-1} - 0.3v_{n-1} + 0.4u_{n-1} + 23 \\ u_0 = 150, \quad v_0 = 100 \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} u_n = 0.5u_{n-1} + 0.3v_{n-1} + 50 \\ v_n = 0.55v_{n-1} + 0.4u_{n-1} + 23 \\ u_0 = 150, \quad v_0 = 100 \end{array} \right.$$

سیستم های دینامیکی دو متغیره



تحلیل سیستم های دینامیکی

یک راه برای درک بهتر رفتار یک سیستم دینامیکی در بلند مدت، یافتن برخی نقاط خاص سیستم و بررسی رفتار سیستم در نزدیکی این نقاط است.

تحلیل سیستم های دینامیکی

یک راه برای درک بهتر رفتار یک سیستم دینامیکی در بلند مدت، یافتن برخی نقاط خاص سیستم و بررسی رفتار سیستم در نزدیکی این نقاط است.

- **نقطه تعادل سیستم دینامیکی:** نقطه ای است که اگر یک جواب از سیستم دینامیکی از آن شروع شده باشد، برای همیشه در آن باقی می ماند. به عبارت دیگر اگر یک سیستم دینامیکی به ازای تمام مقادیر در تمام زمانها برابر با مقداری ثابت باشد، را نقطه تعادل یا نقطه ثابت سیستم دینامیکی می نامند.

تحلیل سیستم های دینامیکی

یک راه برای درک بهتر رفتار یک سیستم دینامیکی در بلند مدت، یافتن برخی نقاط خاص سیستم و بررسی رفتار سیستم در نزدیکی این نقاط است.

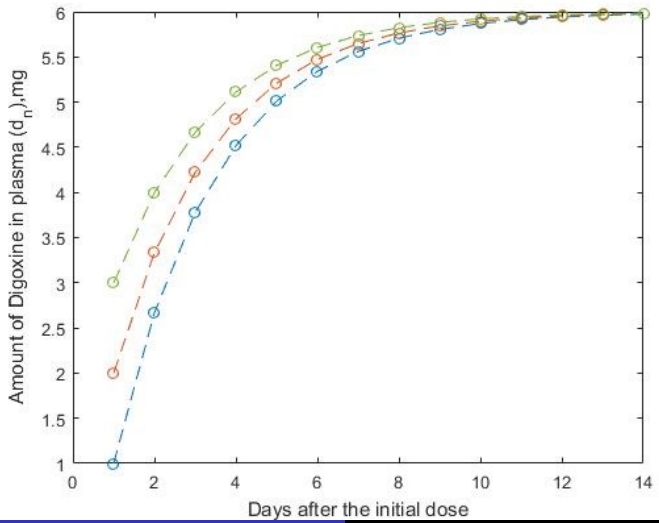
- **نقطه تعادل سیستم دینامیکی:** نقطه ای است که اگر یک جواب از سیستم دینامیکی از آن شروع شده باشد، برای همیشه در آن باقی می ماند. به عبارت دیگر اگر یک سیستم دینامیکی به ازای تمام مقادیر در تمام زمانها برابر با مقداری ثابت باشد، را نقطه تعادل یا نقطه ثابت سیستم دینامیکی می نامند.
- در سیستم دینامیکی گسسته: $u_n = E$

تحلیل سیستم های دینامیکی

یک راه برای درک بهتر رفتار یک سیستم دینامیکی در بلند مدت، یافتن برخی نقاط خاص سیستم و بررسی رفتار سیستم در نزدیکی این نقاط است.

- **نقطه تعادل سیستم دینامیکی:** نقطه ای است که اگر یک جواب از سیستم دینامیکی از آن شروع شده باشد، برای همیشه در آن باقی می ماند. به عبارت دیگر اگر یک سیستم دینامیکی به ازای تمام مقادیر در تمام زمانها برابر با مقداری ثابت باشد، را نقطه تعادل یا نقطه ثابت سیستم دینامیکی می نامند.
- در سیستم دینامیکی گسسته: $u_n = E$
- در مسائل پزشکی دوز اولیه و سطح دارو در بدن نقطه تعادل سیستم دینامیکی است. (بیماری های قلبی و تشنج کودکان)

در تجویز داروی دیگوکسین با دوز اولیه ۱، ۲ و ۳ میلی گرم، نقطه تعادل سیستم دینامیکی آن برابر ۶ است.



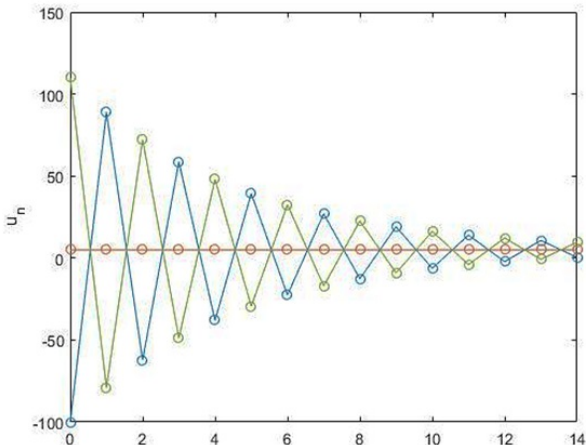
- به طور کلی رفتار سیستم های دینامیکی در همسایگی یک نقطه تعادل به دو صورت **پایدار** و **نا پایدار** است. اگر به ازای هر مقدار شروع اولیه ای از یک همسایگی از نقطه تعادل سیستم دینامیکی به نقطه تعادل نزدیک شود آن نقطه تعادل پایدار و در غیر اینصورت ناپایدار است.

سیستم دینامیکی یک بیماری عفونی به صورت زیر است:

$$u_n = -0.8u_{n-1} + 9, \quad \text{Equilibrium point} = 5$$

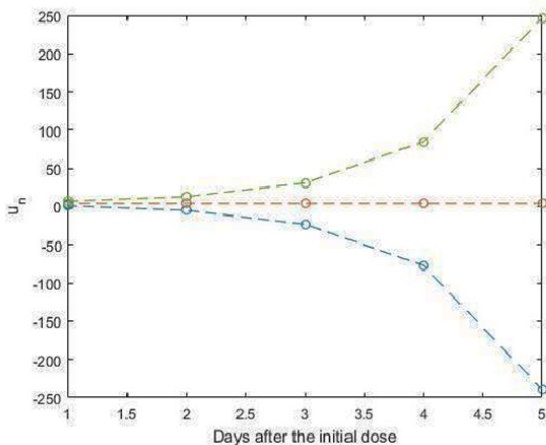
سیستم دینامیکی یک بیماری عفونی به صورت زیر است:

$$u_n = -0.8u_{n-1} + 9, \quad \text{Equilibrium point} = 5$$



$$u_n = 3u_{n-1} - 8, \quad \textit{Equilibrium point} = 4$$

$$u_n = 3u_{n-1} - 8, \quad \text{Equilibrium point} = 4$$



معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)

- معادلات دیفرانسیل دسته ای از معادله های ریاضی هستند که شامل تابع مجهول از یک یا چند متغیر مستقل و مشتق مرتبه های مختلف آن نسبت به متغیرهای مستقل می باشند. بسیاری از قوانین عمومی طبیعت (در فیزیک، شیمی، زیست شناسی و ستاره شناسی) طبیعی ترین بیان ریاضی خود را در زبان معادلات دیفرانسیل می یابند.

معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)

- معادلات دیفرانسیل دسته ای از معادله های ریاضی هستند که شامل تابع مجهول از یک یا چند متغیر مستقل و مشتق مرتبه های مختلف آن نسبت به متغیرهای مستقل می باشند. بسیاری از قوانین عمومی طبیعت (در فیزیک، شیمی، زیست شناسی و ستاره شناسی) طبیعی ترین بیان ریاضی خود را در زبان معادلات دیفرانسیل می یابند.

$$\frac{dy}{dt} = f(t), \quad y'(t) = f(t), \quad \dot{y}(t) = f(t)$$

- معادلات دیفرانسیل معمولی (*ODEs*)
- معادلات دیفرانسیل جزئی (*PDEs*)

معادلات دیفرانسیل (*Differential Equations*)

- معادلات دیفرانسیل دسته ای از معادله های ریاضی هستند که شامل تابع مجهول از یک یا چند متغیر مستقل و مشتق مرتبه های مختلف آن نسبت به متغیرهای مستقل می باشند. بسیاری از قوانین عمومی طبیعت (در فیزیک، شیمی، زیست شناسی و ستاره شناسی) طبیعی ترین بیان ریاضی خود را در زبان معادلات دیفرانسیل می یابند.

$$\frac{dy}{dt} = f(t), \quad y'(t) = f(t), \quad \dot{y}(t) = f(t)$$

– معادلات دیفرانسیل معمولی (*ODEs*)

– معادلات دیفرانسیل جزئی (*PDEs*)

- وجود چند معادله در کنار هم تشکیل یک دستگاه معادلات دیفرانسیل می دهند.

مثال: مدل جمعیت.

فرض کنید در یک لوله تعدادی باکتری و غذای کافی برای آنها موجود باشد. می خواهیم با ارائه یک مدل سیستم دینامیکی پیوسته رفتار آنها را بررسی کنیم.

مثال: مدل جمعیت.

فرض کنید در یک لوله تعدادی باکتری و غذای کافی برای آنها موجود باشد. می خواهیم با ارائه یک مدل سیستم دینامیکی پیوسته رفتار آنها را بررسی کنیم. فرض کنید

$P(t)$: تعداد جمعیت باکتری ها در زمان t

$P(0) = P_0$: مقدار اولیه تعداد باکتری ها

$r = b - d$: نرخ رشد باکتری ها که b تولد و d مرگ باکتری ها

مثال: مدل جمعیت.

فرض کنید در یک لوله تعدادی باکتری و غذای کافی برای آنها موجود باشد. می خواهیم با ارائه یک مدل سیستم دینامیکی پیوسته رفتار آنها را بررسی کنیم. فرض کنید

$P(t)$: تعداد جمعیت باکتری ها در زمان t

$P(0) = P_0$: مقدار اولیه تعداد باکتری ها

$r = b - d$: نرخ رشد باکتری ها که b تولد و d مرگ باکتری ها
اختلاف جمعیت باکتری ها در دو زمان t و $t + \Delta t$:

$$P(t + \Delta t) - P(t) = rP(t)\Delta t$$

در زمان های کوچک $\frac{dP}{dt} := \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t+\Delta t) - P(t)}{\Delta t}$

مثال: مدل جمعیت.

فرض کنید در یک لوله تعدادی باکتری و غذای کافی برای آنها موجود باشد. می خواهیم با ارائه یک مدل سیستم دینامیکی پیوسته رفتار آنها را بررسی کنیم. فرض کنید

$P(t)$: تعداد جمعیت باکتری ها در زمان t

$P(0) = P_0$: مقدار اولیه تعداد باکتری ها

$r = b - d$: نرخ رشد باکتری ها که b تولد و d مرگ باکتری ها
اختلاف جمعیت باکتری ها در دو زمان t و $t + \Delta t$:

$$P(t + \Delta t) - P(t) = rP(t)\Delta t$$

در زمان های کوچک $\frac{dP}{dt} := \frac{P(t+\Delta t) - P(t)}{\Delta t}$ $\lim_{\Delta t \rightarrow 0}$ پس به معادله دیفرانسیل خطی مرتبه اول زیر می رسم

$$\frac{dP}{dt} = rP, \quad P(0) = P_0$$

بخش دوم:

مدل سازی بیماری سرطان

- در حالت معمول سلول های بدن طبق یک رفتار کنترل شده منظمی رشد می کنند، تقسیم می شوند و می میرند.
- سرطان عبارتست از ناهماهنگی میان رشد و مرگ سلول ها که نتیجه آن انباشته شدن تعداد بیش از حدی از سلولهاست.
- به سلولهای انباشته شده تومور گفته می شود که می توانند خوش خیم یا بدخیم باشند.
- بواسطه وجود انواع مختلف تومور، رگ دار (*Vascular*) بدون رگ (*Avascular*)، رگزایی (*Angiogenesis*) مهاجم (*Invasion*)، دگرذیسی (*Metastasis*)، گلیوبلاستوما (*Glioblastoma*) و لوکمی (*Leukemia*) مدل های ریاضی متفاوتی ارائه شده است.

مدل سازی ریاضی دارای یک نقش اساسی در تحقیقات سرطان دارد و به دلایل زیر مفید می باشند:

- روشن نمودن ارتباطات

مدل سازی ریاضی دارای یک نقش اساسی در تحقیقات سرطان دارد و به دلایل زیر مفید می باشند:

- روشن نمودن ارتباطات
- تست فرضیه ایمنی

مدل سازی ریاضی دارای یک نقش اساسی در تحقیقات سرطان دارد و به دلایل زیر مفید می باشند:

- روشن نمودن ارتباطات
- تست فرضیه ایمنی
- پیش بینی کردن

مدل سازی ریاضی دارای یک نقش اساسی در تحقیقات سرطان دارد و به دلایل زیر مفید می باشند:

- روشن نمودن ارتباطات
- تست فرضیه ایمنی
- پیش بینی کردن
- شخصی سازی درمان

مدل سازی ریاضی دارای یک نقش اساسی در تحقیقات سرطان دارد و به دلایل زیر مفید می باشند:

■ روشن نمودن ارتباطات

■ تست فرضیه ایمنی

■ پیش بینی کردن

■ شخصی سازی درمان

■ تست درمان درمان جدید

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

■ گام ۱: طرح سوال

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

■ گام ۱: طرح سوال

■ گام ۲: انتخاب روش مدل سازی: با توجه به نوع سرطان روش مدل سازی تعیین می گردد. تعاملات بین اجزای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم.

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

■ **گام ۱: طرح سوال**

■ **گام ۲: انتخاب روش مدل سازی:** با توجه به نوع سرطان روش مدل سازی تعیین می گردد. تعاملات بین اجزای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم.

■ **گام ۳: فرمول بندی مدل:** تعاملات بین متغیرهای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم. در این مرحله از روابط ریاضی که بیانگر تعاملات و رفتار سیستم باشد استفاده می کنیم.

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

■ **گام ۱: طرح سوال**

■ **گام ۲: انتخاب روش مدل سازی:** با توجه به نوع سرطان روش مدل سازی تعیین می گردد. تعاملات بین اجزای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم.

■ **گام ۳: فرمول بندی مدل:** تعاملات بین متغیرهای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم. در این مرحله از روابط ریاضی که بیانگر تعاملات و رفتار سیستم باشد استفاده می کنیم.

■ **گام ۴: حل و راستی آزمایی مدل:** بعد از ساده سازی و تخمین پارامترها، جواب مدل را به صورت تحلیلی یا عددی پیدا می کنیم. با بررسی و مقایسه خروجی های مدل به این سوال پاسخ می دهیم که آیا مدل به اندازه کافی رفتار مشاهده شده را توصیف می کند؟ اگر پاسخ منفی است به گام ۲ برمی گردیم.

در مدل کردن سرطان ۵ گام زیر را در نظر می گیریم:

■ **گام ۱: طرح سوال**

■ **گام ۲: انتخاب روش مدل سازی:** با توجه به نوع سرطان روش مدل سازی تعیین می گردد. تعاملات بین اجزای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم.

■ **گام ۳: فرمول بندی مدل:** تعاملات بین متغیرهای مدل را بصورت تابع توصیف می کنیم. در این مرحله از روابط ریاضی که بیانگر تعاملات و رفتار سیستم باشد استفاده می کنیم.

■ **گام ۴: حل و راستی آزمایی مدل:** بعد از ساده سازی و تخمین پارامترها، جواب مدل را به صورت تحلیلی یا عددی پیدا می کنیم. با بررسی و مقایسه خروجی های مدل به این سوال پاسخ می دهیم که آیا مدل به اندازه کافی رفتار مشاهده شده را توصیف می کند؟ اگر پاسخ منفی است به گام ۲ برمی گردیم.

■ **گام ۵: پاسخ به سوال:** نتایج گام ۴ را تفسیر می کنیم که ببینیم آیا به سوال مطرح شده جواب داده ایم یا نه و اگر با سوالات بیشتری مواجه شدیم به گام ۱ برمی گردیم.

فرایند ۵ گامی مدل سازی را جهت مدل کردن پاسخ تومور به سیستم ایمنی بدن پیاده سازی می کنیم سپس با توسعه مدل ریاضی ارائه شده تاثیر شیمی درمانی روی سیستم را مطالعه می کنیم.

فرایند ۵ گامی مدل سازی را جهت مدل کردن پاسخ تومور به سیستم ایمنی بدن پیاده سازی می کنیم سپس با توسعه مدل ریاضی ارائه شده تاثیر شیمی درمانی روی سیستم را مطالعه می کنیم.

■ **گام ۱: طرح سوال:** تاثیر سیستم ایمنی بر رشد تومور چگونه است؟ آیا می تواند پاسخگو کمون تومور یا عود آن باشد؟

فرایند ۵ گامی مدل سازی را جهت مدل کردن پاسخ تومور به سیستم ایمنی بدن پیاده سازی می کنیم سپس با توسعه مدل ریاضی ارائه شده تاثیر شیمی درمانی روی سیستم را مطالعه می کنیم.

■ **گام ۱: طرح سوال:** تاثیر سیستم ایمنی بر رشد تومور چگونه است؟ آیا می تواند پاسخگو کمون تومور یا عود آن باشد؟

■ **گام ۲: انتخاب روش مدل سازی:** نیاز است که جمعیت های سلولی تومور و سیستم ایمنی را در طول زمان بررسی شود. با توجه به فلسفه ساده سازی مدل فرض می شود که جمعیت های سلولی همگن بوده و بخوبی ترکیب شده اند. با توجه به اینکه جمعیت ها نسبتا بزرگ است پس به طور پیوسته در زمان تکامل می یابند بنابراین مدل پیوسته در نظر گرفته می شود. علاوه بر این چون واکنش های بین سلولی با نرخ های معین تجربی توصیف می شوند ، می توانیم جهت تعیین تغییرات جمعیت در طول زمان از قوانین قطعی استفاده کنیم. بنابراین مدل پیشنهادی قطعی پیوسته می باشد. در نتیجه معادلات دیفرانسیل بهترین مدل پیشنهادی می باشد.

گام ۳: فرمول بندی مدل: دو جمعیت سلولی، سلول های موثر ایمنی و سلول های

تومور را در نظر می گیریم.

تعداد سلول های تومور $T(t) =$

تعداد سلول های موثر ایمنی $E(t) =$

رشد هر جمعیت به دو صورت رشد به تنهایی و رشد به همراه تعاملات رقابتی بین جمعیت ها.

گام ۳: فرمول بندی مدل: دو جمعیت سلولی، سلول های موثر ایمنی و سلول های تومور را در نظر می گیریم.

$T(t)$ = تعداد سلول های تومور

$E(t)$ = تعداد سلول های موثر ایمنی

رشد هر جمعیت به دو صورت رشد به تنهایی و رشد به همراه تعاملات رقابتی بین جمعیت ها.

■ مدل سازی رشد تومور

■ مدل سازی رشد سلول های موثر ایمنی

■ مدل سازی واکنش های بین سلول های تومور و سلول های موثر سیستم ایمنی

مدل سازی رشد تومور

- **رشد نمایی (Exponential).**
مرگ سلولهای تومور (β) - تکثیر سلولهای تومور (α) = تغییر جمعیت سلولهای تومور (T)

مدل سازی رشد تومور

- **رشد نمایی (Exponential).**
مرگ سلولهای تومور (β) - تکثیر سلولهای تومور (α) = تغییر جمعیت سلولهای تومور (T)

$$\frac{dT}{dt} = kT(t), \quad T(0) = T_0$$

مدل سازی رشد تومور

■ رشد نمایی (*Exponential*).

مرگ سلولهای تومور (β) - تکثیر سلولهای تومور (α) = تغییر جمعیت سلولهای تومور (T)

$$\frac{dT}{dt} = kT(t), \quad T(0) = T_0$$

جواب این معادله دیفرانسیل بصورت $T(t) = T_0 e^{kT}$ است.

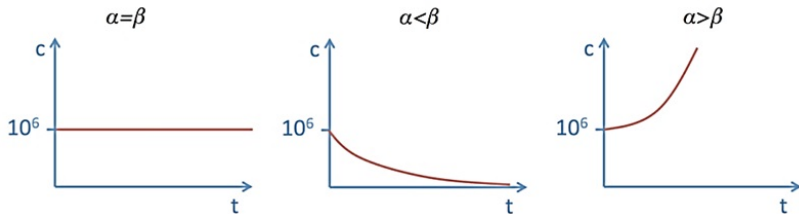
مدل سازی رشد تومور

■ رشد نمایی (Exponential).

مرگ سلولهای تومور (β) - تکثیر سلولهای تومور (α) = تغییر جمعیت سلولهای تومور (T)

$$\frac{dT}{dt} = kT(t), \quad T(0) = T_0$$

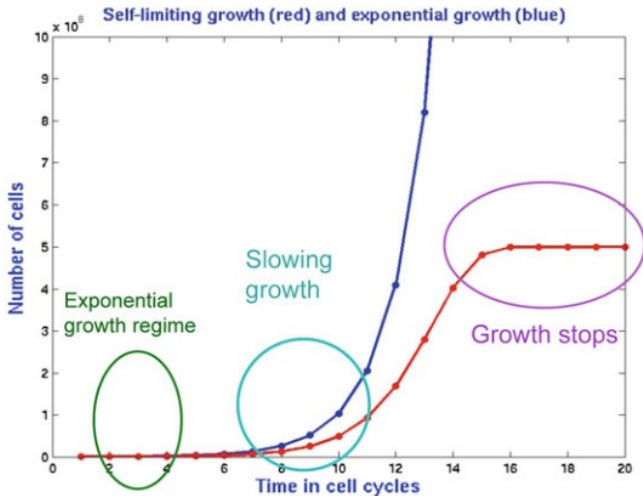
جواب این معادله دیفرانسیل بصورت $T(t) = T_0 e^{kT}$ است.



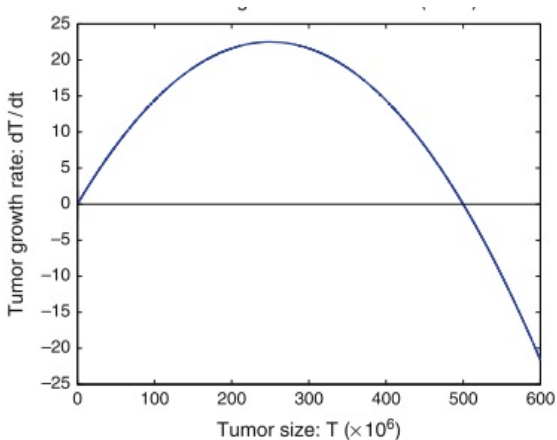
رشد نمایی از نظر فیزیکی غیرممکن است.

- **رشد لجستیکی (Logistic)**. آزمایش ها نشان می دهند که جمعیت سلولی تومور کوچک است دارای رشد نمایی است اما وقتی جمعیت بزرگ است، رشد کند است.

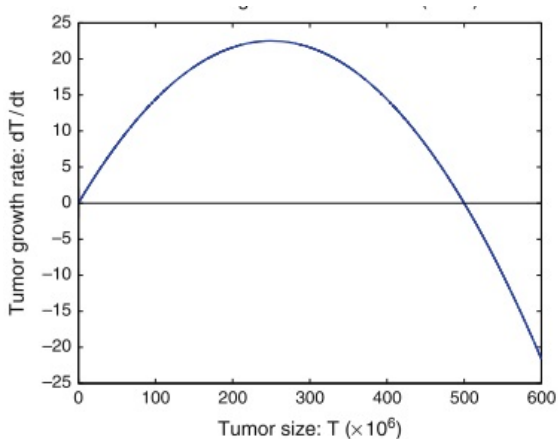
- **رشد لجستیکی (Logistic).** آزمایش ها نشان می دهند که جمعیت سلولی تومور کوچک است دارای رشد نمایی است اما وقتی جمعیت بزرگ است، رشد کند است.



نمودار نرخ رشد لجستیکی تومور در مقابل جمعیت سلولی آن:



نمودار نرخ رشد لجستیکی تومور در مقابل جمعیت سلولی آن:



معادله رشد لجستیکی بصورت

$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) = kT - \frac{k}{r}T^2$$

فرمول های دیگری که برای رشد ذاتی تومور وجود دارد در جدول زیر آورده شده است:

Growth law	Equation	Number of parameters
Logistic	$\frac{dN}{dt} = aN(1 - bN)$	Two parameters: a and b
Power	$\frac{dN}{dt} = aN^b$	Two parameters: a and b
Gompertz	$\frac{dN}{dt} = aN \ln(1/bN)$	Two parameters: a and b
von Bertalanffy	$\frac{dN}{dt} = aN((bN)^c - 1)$	Three parameters: a , b and c

برای تشخیص فرمول رشد متناسب با داده های آزمایشگاهی مفروض، به مثال زیر توجه کنید.

مثال. *Diefenbach* و همکارانش در یک آزمایش سه مجموعه متفاوت از رشد تومور در موش را با جمعیت های اولیه تومور، 10^4 ، 10^5 و 10^6 بدست آوردند. مجموعه اول بعد از 33 روز، مجموعه دوم بعد از 23 و مجموعه سوم نیز را بعد از 23 بدست آوردند.

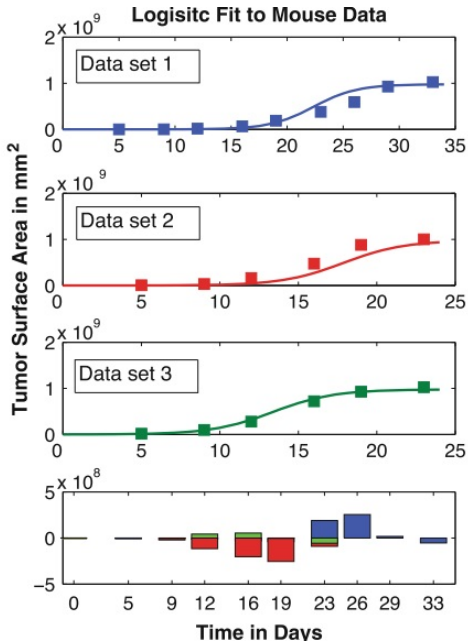
Diefenbach, A., Jensen, E., Jamieson, A., Raulet, D.: Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. *Nature* **413**, 165–171 (2001)

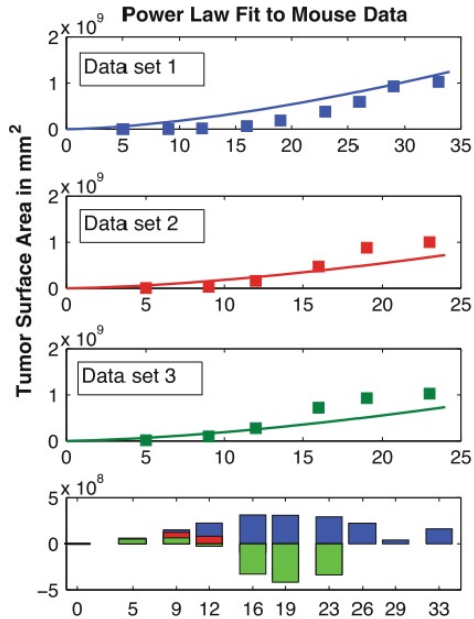
برای تشخیص فرمول رشد متناسب با داده های آزمایشگاهی مفروض، به مثال زیر توجه کنید.

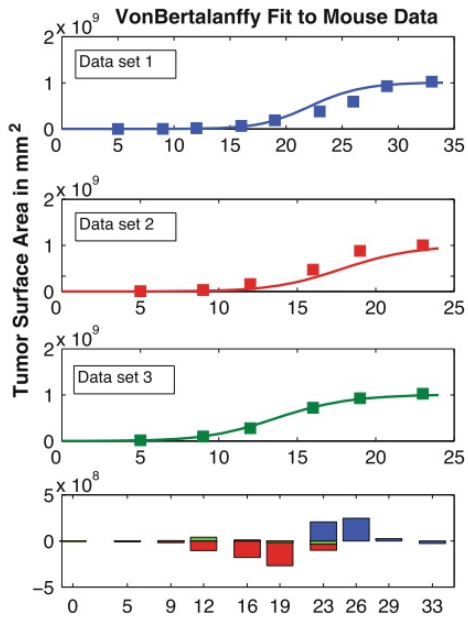
مثال. *Diefenbach* و همکارانش در یک آزمایش سه مجموعه متفاوت از رشد تومور در موش را با جمعیت های اولیه تومور، 10^4 ، 10^5 و 10^6 بدست آوردند. مجموعه اول بعد از 33 روز، مجموعه دوم بعد از 23 و مجموعه سوم نیز را بعد از 23 بدست آوردند.

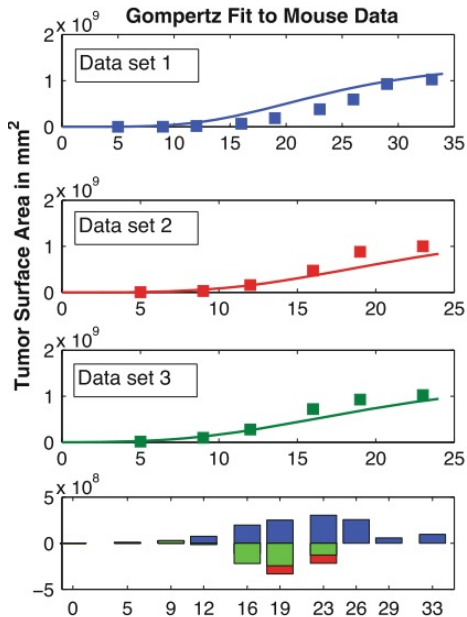
Diefenbach, A., Jensen, E., Jamieson, A., Raulet, D.: Rael and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. *Nature* **413**, 165–171 (2001)

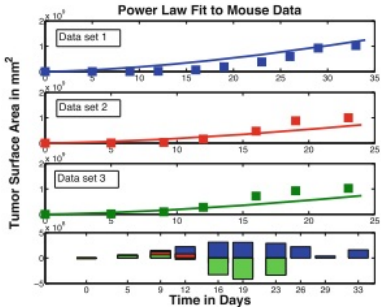
سه مجموعه داده جمعیت تومور با منحنی های چهار فرمول رشد ذاتی تومور با استفاده از دستور "*fminsearch*" از نرم افزار متلب برازش شده است و خطای کمترین مربعات متناظرشان را با نمودارهای میله ای نشان داده شده است.



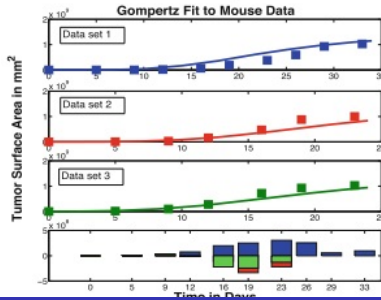
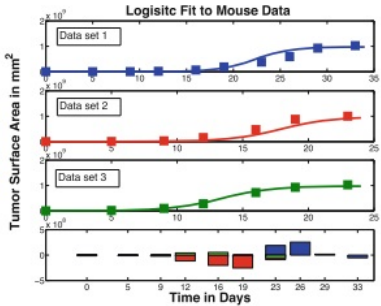




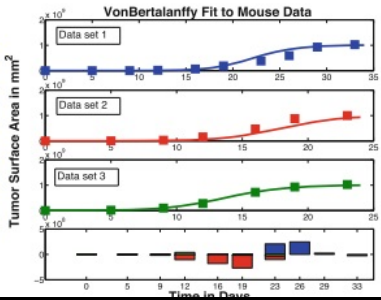




Logistic



Von Bertalanffy



$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right)$$

$$\frac{dT}{dt} = kT(1 - \frac{T}{r})$$

■ مدل سازی رشد سلول های موثر ایمنی

در اینجا سلول های کشنده طبیعی (*Natural Killer (NK)*) و سلول های سیتوکسی *T*، (*CTL*) را در یک جمعیت بعنوان سلول های موثر *E* در نظر می گیریم.

اگر فرض می کنیم که سلوهای موثر با یک نرخ ثابت *s* در واحد زمان تولید و با نرخ ثابت *d* می میرند، نرخ رشد سلول های موثر بصورت زیر خواهد بود:

$$\frac{dT}{dt} = kT(1 - \frac{T}{r})$$

■ مدل سازی رشد سلول های موثر ایمنی

در اینجا سلول های کشنده طبیعی (*Natural Killer (NK)*) و سلول های سیتوکسی *T*، (*CTL*) را در یک جمعیت بعنوان سلول های موثر *E* در نظر می گیریم.

اگر فرض می کنیم که سلوهای موثر با یک نرخ ثابت *s* در واحد زمان تولید و با نرخ ثابت *d* می میرند، نرخ رشد سلول های موثر بصورت زیر خواهد بود:

$$\frac{dE}{dt} = s - dE, \quad s, d > 0.$$

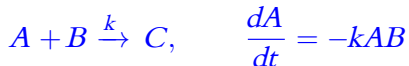
مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

- **قانون اثر جرم (*The law of mass action*)**. در واکنش بین دو مولکول میزان واکنش متناسب با غلظت واکنش دهنده ها است.



مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

- **قانون اثر جرم (*The law of mass action*)**. در واکنش بین دو مولکول میزان واکنش متناسب با غلظت واکنش دهنده ها است.



- **قانون میکالیز-منتن (*The law of Michaelis – Menten*)**
اگر نرخ فعال سازی یا تحریک پذیری مولکول A توسط مولکول B بصورت یک تابع غیر خطی صعودی کراندار از سلولهای B باشد انگاه نرخ فعالسازی به صورت زیر است:

$$\frac{mBA}{n + B}$$

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

- در این برخورد ممکن است سلول توموری کشته شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_1TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

- در این برخورد ممکن است سلول توموری کشته شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_1TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) - c_1TE$$

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

- در این برخورد ممکن است سلول توموری کشته شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_1TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) - c_1TE$$

- در این برخورد ممکن است سلول ایمنی غیرفعال شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_2TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

- در این برخورد ممکن است سلول توموری کشته شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_1TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) - c_1TE$$

- در این برخورد ممکن است سلول ایمنی غیرفعال شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_2TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dE}{dt} = s - dE - c_1TE$$

مدل سازی واکنش های بین سلولهای تومور و سلول های موثر ایمنی

در مواجهه یک سلول سیستم ایمنی با یک سلول توموری سه حالت ممکن است رخ دهد:

- در این برخورد ممکن است سلول توموری کشته شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_1TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) - c_1TE$$

- در این برخورد ممکن است سلول ایمنی غیرفعال شود، طبق قانون اثر جرم جمله $-c_2TE$ به معادله رشد تومور اضافه می شود پس

$$\frac{dE}{dt} = s - dE - c_1TE$$

- ممکن است بعد از برخورد بدون هیچ تغییری از هم جدا شوند.

- بایستی توجه داشت که سلول های تومور منجر به تحریک شدن پاسخ سیستم ایمنی می گردد البته چون این پاسخ از نظر بیولوژیکی نامحدود نیست بنابراین طبق قانون میکالیز- منتن جمله $\frac{mTE}{n+T}$ نیز به معادله رشد سلول های موثر ایمنی اضافه می شود پس:

- بایستی توجه داشت که سلول های تومور منجر به تحریک شدن پاسخ سیستم ایمنی می گردد البته چون این پاسخ از نظر بیولوژیکی نامحدود نیست بنابراین طبق قانون میکالیز- منتن جمله $\frac{mTE}{n+T}$ نیز به معادله رشد سلول های موثر ایمنی اضافه می شود پس:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = kT(1 - \frac{T}{r}) - c_1TE \\ \frac{dE}{dt} = s - dE - c_2TE + \frac{mTE}{n+T} \end{cases}$$

کمیت های k, r, c_1, c_2, s, m, n پارامترهای مدل می باشند که بایستی توسط دستورات مناسب از نرم افزار متلب تخمین زده شوند.

- بایستی توجه داشت که سلول های تومور منجر به تحریک شدن پاسخ سیستم ایمنی می گردد البته چون این پاسخ از نظر بیولوژیکی نامحدود نیست بنابراین طبق قانون میکالیز- منتن جمله $\frac{mTE}{n+T}$ نیز به معادله رشد سلول های موثر ایمنی اضافه می شود پس:

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = kT(1 - \frac{T}{r}) - c_1TE \\ \frac{dE}{dt} = s - dE - c_2TE + \frac{mTE}{n+T} \end{cases}$$

کمیت های k, r, c_1, c_2, s, m, n پارامترهای مدل می باشند که بایستی توسط دستورات مناسب از نرم افزار متلب تخمین زده شوند.

- **یکسان سازی واحدها.** بعد از ساخت مدل باید مطمئن شویم که واحدها برای پارامترها و جمعیت ها متوازن باشند. بعنوان مثال واحد عبارت میکالیز- منتن را بررسی می کنیم

$$\frac{dE(\#cells)}{dt(day)} = \dots + \frac{m(1/day)T(\#cells)E(\#cells)}{n(\#cells) + T(\#cells)} + \dots$$

■ گام ۴. حل مدل

عموماً جواب اینگونه مسائل را نمی توان بسادگی بدست آورد نه بصورت تحلیلی و نه حتی عددی. بنابراین بهترین کار یافتن نقاط تعادل سیستم و بررسی وضعیت پایداری آنها جهت تعیین رفتار بلند مدت سیستم می باشد.

■ گام ۴. حل مدل

عموماً جواب اینگونه مسائل را نمی توان بسادگی بدست آورد نه بصورت تحلیلی و نه حتی عددی. بنابراین بهترین کار یافتن نقاط تعادل سیستم و بررسی وضعیت پایداری آنها جهت تعیین رفتار بلند مدت سیستم می باشد.

■ فرض کنید با انجام تخمین مقدار پارامتر مقادیر پارامترهای مدل بصورت

$$s = 0.01, n = 20.19, m = 1.131, c_1 = 1, c_2 = 0.00311$$

$$\text{و } d = 0.3743, k = 1.636, r = 500$$

$$E(0) = 3.5, 3.6 \times 10^6, T(0) = 300 \times 10^6 \text{ باشند.}$$

■ گام ۴. حل مدل

عموماً جواب اینگونه مسائل را نمی توان بسادگی بدست آورد نه بصورت تحلیلی و نه حتی عددی. بنابراین بهترین کار یافتن نقاط تعادل سیستم و بررسی وضعیت پایداری آنها جهت تعیین رفتار بلند مدت سیستم می باشد.

■ فرض کنید با انجام تخمین مقدار پارامتر مقادیر پارامترهای مدل بصورت

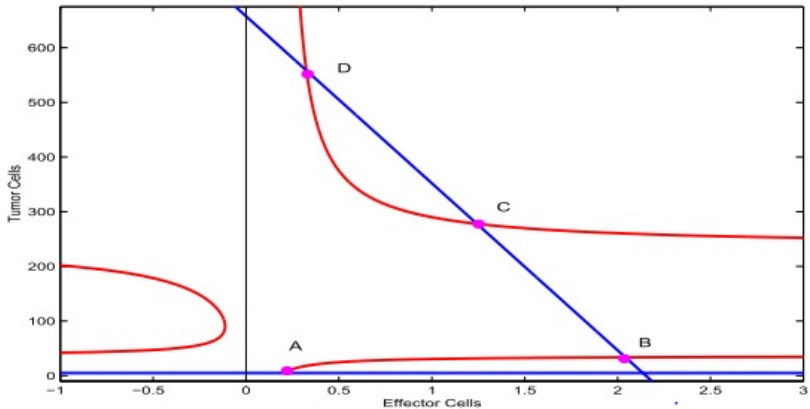
$$s = 0.01, n = 20.19, m = 1.131, c_1 = 1, c_2 = 0.00311$$

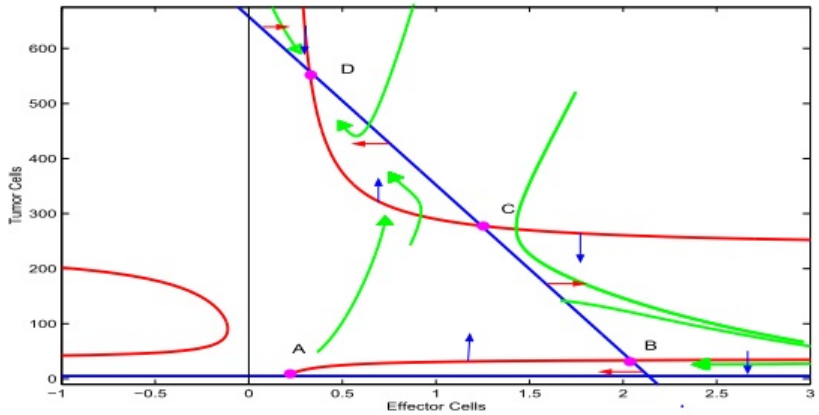
$$\text{و } d = 0.3743, k = 1.636, r = 500$$

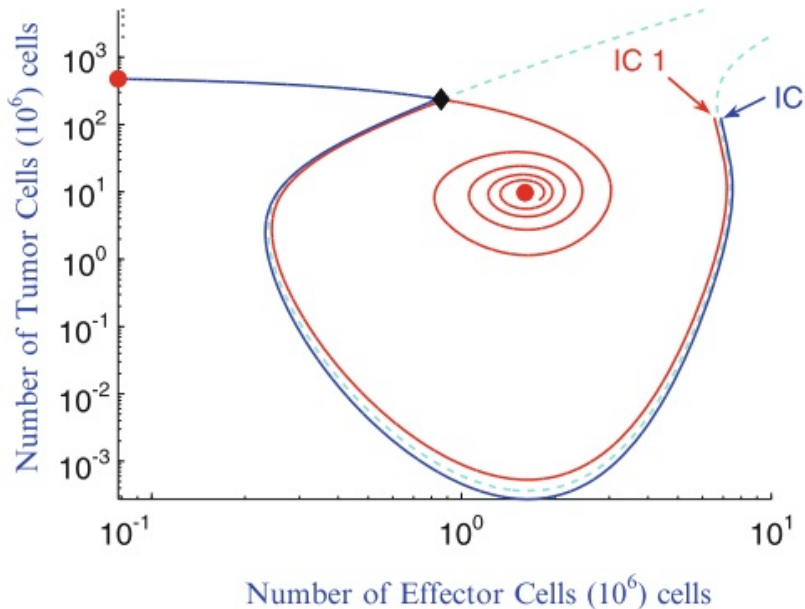
$$E(0) = 3.5, 3.6 \times 10^6, T(0) = 300 \times 10^6 \text{ باشند.}$$

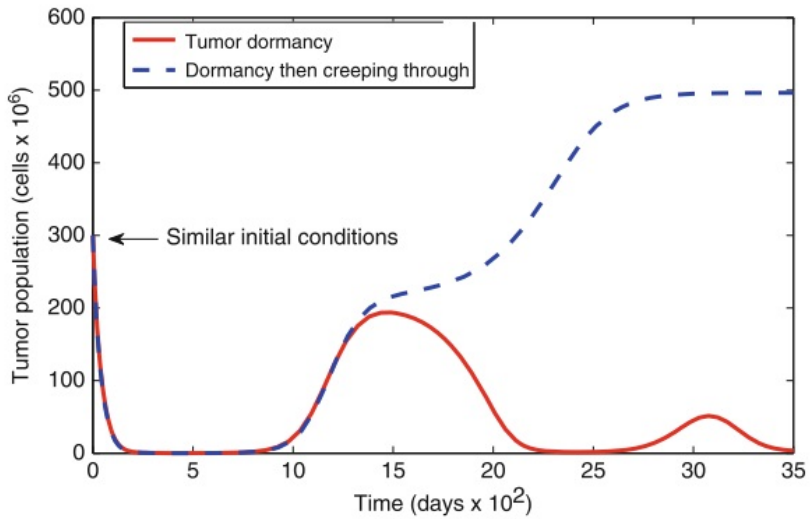
■ با مساوی صفر قرار دادن مقادیر سمت راست دستگاه معادلات دیفرانسیل مدل نقاط تعادل یا ثابت سیستم را بدست می آوریم.

$$\begin{cases} kT(1 - \frac{T}{r}) - c_1TE = 0 \\ s - dE - c_2TE + \frac{mTE}{n+T} = 0 \end{cases}$$

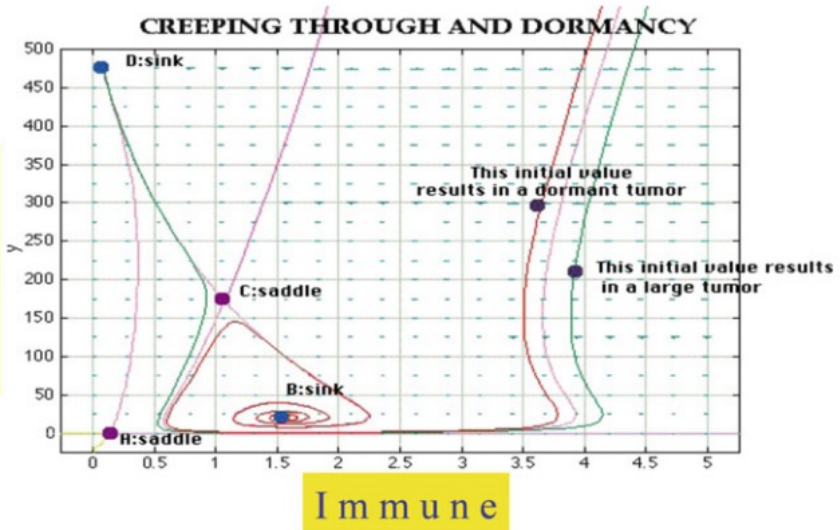








T
u
m
o
r



■ گام ۵. پاسخ به سوالات دیگر

بهترین پروتکل برای اجرای شیمی درمانی چیست؟ یعنی چطور می توان دوز دارو و زمان بهینه برای درمان تعیین کرد؟

■ گام ۵. پاسخ به سوالات دیگر

بهترین پروتکل برای اجرای شیمی درمانی چیست؟ یعنی چطور می توان دوز دارو و زمان بهینه برای درمان تعیین کرد؟
هدف مینیمم کردن زمان رسیدن تومور به یک اندازه خاص با پایین نگه داشتن سطح مسمومیت دارو است.

■ گام ۵. پاسخ به سوالات دیگر

بهترین پروتکل برای اجرای شیمی درمانی چیست؟ یعنی چطور می توان دوز دارو و زمان بهینه برای درمان تعیین کرد؟
هدف مینیمم کردن زمان رسیدن تومور به یک اندازه خاص با پایین نگه داشتن سطح مسمومیت دارو است.

■ گام ۲. انتخاب روش مدل سازی.

– متغیر وابسته جدید $u(t)$ را جهت مدل کردن دارو به مدل اصلی اضافه می کنیم.

■ گام ۵. پاسخ به سوالات دیگر

بهترین پروتکل برای اجرای شیمی درمانی چیست؟ یعنی چطور می توان دوز دارو و زمان بهینه برای درمان تعیین کرد؟
هدف مینیمم کردن زمان رسیدن تومور به یک اندازه خاص با پایین نگه داشتن سطح مسمومیت دارو است.

■ گام ۲. انتخاب روش مدل سازی.

- متغیر وابسته جدید $u(t)$ را جهت مدل کردن دارو به مدل اصلی اضافه می کنیم.
- معادلات را برای توصیف واکنش بین دارو و سلول ها اصلاح می کنیم.

■ گام ۵. پاسخ به سوالات دیگر

بهترین پروتکل برای اجرای شیمی درمانی چیست؟ یعنی چطور می توان دوز دارو و زمان بهینه برای درمان تعیین کرد؟
هدف مینیمم کردن زمان رسیدن تومور به یک اندازه خاص با پایین نگه داشتن سطح مسمومیت دارو است.

■ گام ۲. انتخاب روش مدل سازی.

- متغیر وابسته جدید $u(t)$ را جهت مدل کردن دارو به مدل اصلی اضافه می کنیم.
- معادلات را برای توصیف واکنش بین دارو و سلول ها اصلاح می کنیم.
- جهت تعیین میزان مسمومیت دارو نرخ تغییر جمعیت سلول های نرمال $N(t)$ را نیز بررسی می کنیم. در صورتی که میزان سلول های نرمال به اندازه کافی بالا نگه داشته شود، درمان غیر سمی خواهد بود.

■ گام ۳. فرمول بندی مدل

فرض کنید میزان تزریق دارو به محل تومور را با تابع وابسته به زمان $v(t)$ نشان می دهیم و همچنین فرض کنید که میزان کاهش دارو به صورت نمایی باشد بنابراین داریم:

$$\frac{du}{dt} = v(t) - d_2u$$

■ گام ۳. فرمول بندی مدل

فرض کنید میزان تزریق دارو به محل تومور را با تابع وابسته به زمان $v(t)$ نشان می دهیم و همچنین فرض کنید که میزان کاهش دارو به صورت نمایی باشد بنابراین داریم:

$$\frac{du}{dt} = v(t) - d_2u$$

برای مدل کردن واکنش بین دارو و سلول ها با توجه به قانون اثر جرم نرخ از بین رفتن سلول ها توسط دارو را با عبارت $F(u)$ نشان می دهیم که

$$F(u) = a(1 - e^{-u})$$

■ گام ۳. فرمول بندی مدل

فرض کنید میزان تزریق دارو به محل تومور را با تابع وابسته به زمان $v(t)$ نشان می دهیم و همچنین فرض کنید که میزان کاهش دارو به صورت نمایی باشد بنابراین داریم:

$$\frac{du}{dt} = v(t) - d_2u$$

برای مدل کردن واکنش بین دارو و سلول ها با توجه به قانون اثر جرم نرخ از بین رفتن سلول ها توسط دارو را با عبارت $F(u)$ نشان می دهیم که

$$F(u) = a(1 - e^{-u})$$

برای مدل کردن مقدار ورودی سلول های نرمال از فرمول رشد لجستیکی و برای تعیین اثرات متقابل این سلول ها با سلول های توموری از قانون اثر جرم استفاده می کنیم.

مدل تومور-سیستم ایمنی-شیمی درمانی

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = kT\left(1 - \frac{T}{r}\right) - c_1ET - c_2NT - a_1(1 - e^{-u}) \\ \frac{dE}{dt} = s - dE - c_2TE + \frac{mTE}{n+T} - a_2(1 - e^{-u}) \\ \frac{dN}{dt} = k_2N(1 - r_2N) - c_4NT - a_3(1 - e^{-u}) \\ \frac{du}{dt} = v(t) - d_2u \end{array} \right.$$

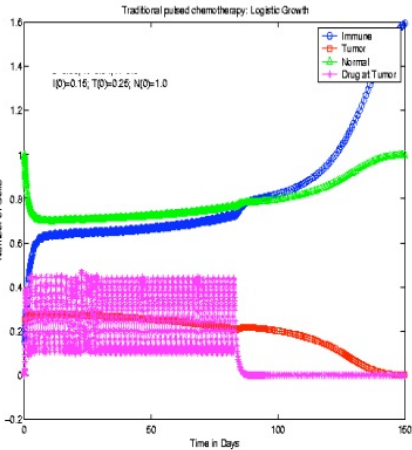
مدل تومور - سیستم ایمنی - شیمی درمانی

■ گام ۴. حل مدل

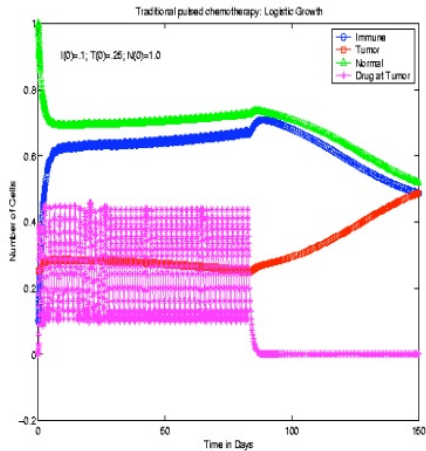
برای حل مدل ابتدا بایستی مقدار تابع $v(t)$ را تعیین کنیم بطوری که مقدار تومور را در حالیکه سلول های نرمال را در یک سطح بالای مشخصی نگه دارد، مینیمم کنیم. در اینجا از مسئله کنترل بهینه جهت بهینه سازی مقدار تابع $v(t)$ استفاده می کنیم.

$$\text{Min } J(t_f) = T(t_f) \text{ s.t. } N(t) \geq 0.75, \quad 0 \leq t \leq t_f$$

نمودار جواب دستگاه با شیمی درمانی به صورت مرسوم

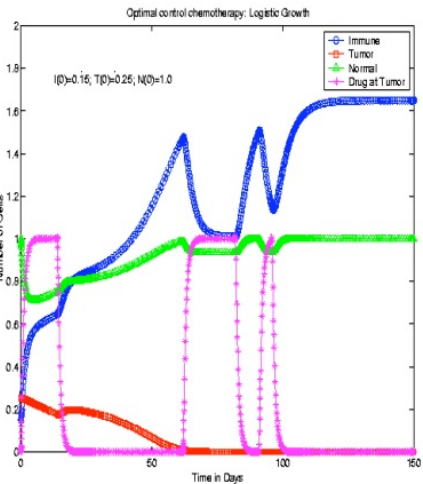


$$I(0) = 0.15$$

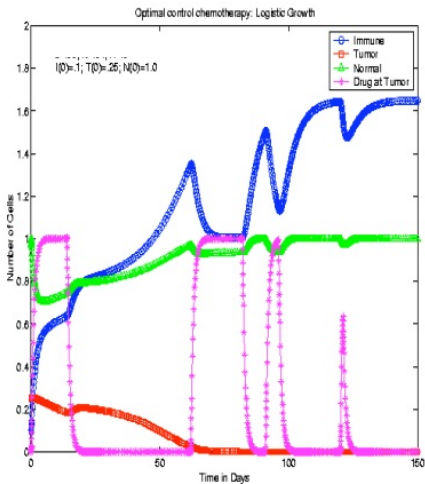


$$I(0) = 0.1$$

نمودار جواب دستگاه با شیمی درمانی بصورت بهینه



$$I(0) = 0.15$$



$$I(0) = 0.1$$

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی

طرح پیشنهادی

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سرطانی B

طرح پیشنهادی

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سرطانی B
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کشنده طبیعی

طرح پیشنهادی

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سرطانی B
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کشنده طبیعی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سیتوکسی $T, (CD8+)$

طرح پیشنهادی

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سرطانی B
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کشنده طبیعی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سیتوکسی $T, (CD8+)$
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کمک کننده $T, (CD4+)$

طرح پیشنهادی

- تعیین یک مدل ریاضی برای پیش بینی سیر بیماری لوکمی لنفوئیدی مزمن و پاسخ سیستم ایمنی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سرطانی B
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کشنده طبیعی
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های سیتوکسی $T, (CD8+)$
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های کمک کننده $T, (CD4+)$
- تعیین معادله دیفرانسیل برای دینامیک جمعیت سلول های دندریتیک

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. "Cellular and Molecular Immunology," Saunders, 7 edition 2007.
2. Adam, J.A., and Bellomo, N., A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics, MSSET Birkhäuser, Boston, 1997.
3. Fasano, A. and Sequeira, A., Hemomath (The Mathematics of Blood), Springer International Publishing AG 2017.
4. Hellerstein, M., Hanley, M., Cesar, D.S., Siler, C. Papageorgopoulos, E. Wieder, et al., Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans, Nature Medicine, 5, 83–89 (1999)
5. Jamieson, A. M., Isnard, P., Dorfman, J. R., Coles, M. C. and Raulet, D. H. Turnover and proliferation of NK cells in steady state and lymphopenic conditions, The Journal of Immunology, 172, 864–870, (2004)
6. Kuznetsov, V.A., I.A. Makalkin, M.A. Taylor, and A.S. Perelson., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: Parameter estimation and global bifurcation analysis. Bulletin of Mathematical Biology 56(2):295–321. (1994)

7. Martinis, M., B. Vitale, V. Zlatic, B. Dobrosevic, and K. Dodig. Mathematical model of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Periodicum biologorum* 107:445–450 (2005)
8. Messmer, B.T., D. Messmer, S.L. Allen, J.E. Kolitz, P. Kudalkar, D. Cesar, E.J. Murphy, P. Koduru, M. Ferrarini, S. Zupo, G. Cutrona, R.N. Damle, T. Wasil, K.R. Rai, M.K. Hellerstein, and N. Chiorazzi, In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *The Journal of Clinical Investigation* 115(3):755–764. (2005)
9. Mohri, R. J. H. Ho, D. D. and Perelson ,A. S., Turnover rates of B cells, T cells, and NK cells in simian immunodeficiency virus-infected and uninfected rhesus macaques, *The Journal of Immunology*, 170 (2003), 2479–2487.
10. Molina-París ,C., Lythe ,G., *Mathematical Models and Immune Cell Biology* ,Springer, New York, 2011.
11. Moore, H. and Li, N. K. A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction, *Journal of Theoretical Biology*, 227, 513–523 (2004)
12. Nanda , S., de Pillis, L. and Radunskaya ,A., B cell chronic lymphocytic leukemia: a model with

immune response. *Discrete Continuous Dyn. Syst. Ser. B* 18, 1053–1076 (2013)

13. Preziosi, L. , *Cancer Modelling and Simulation* ,Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2003

14. Radunskaya, A. and Hook S., Modeling the kinetics of the immune response, in *New Challenges for Cancer Systems Biomedicine*, ed. by A. D’Onofrio, P. Cerrai, A. Gandolfi ,Springer, Milan, , pp. 267–284, (2013)

15. Teague, R.M., Kline, J. Immune evasion in acute myeloid leukemia: current concepts and future directions. *J. Immuno-Therapy Cancer* 1, 13 (2013)

16. Vitale, B., M. Martinis, M. Antica, B. Kusic, S. Rabatic, A. Gagro, R. Kusec, and B. Jaksic, Prolegomenon for chronic lymphocytic leukaemia. *Scandinavian Journal of Immunology* 58(6):588–600 (2003)

با سپاس از برگزار کنندگان
و توجه شما
fadaei.yasin@gmail.com

