



جمهورية العراق / وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية / كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات
قسم الرياضيات الطبية

النمذجة الرياضية لتفاعلات الجهاز المناعي ومرض السرطان

بحرثة تقدم به الطالبان

محمد محمود جاسم **علي كاظم حسن**

الى كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات / قسم الرياضيات الطبية
وهو جزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

إشرافه

أ.د. نوري فرحان المياحي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿أَفْرَأُ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ﴾ ١ ﴿خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ﴾ ٢ ﴿أَفْرَأُ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ﴾ ٣ ﴿الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ﴾ ٤ ﴿عَلَّمَ الْإِنْسَانَ﴾

﴿مَا لَمْ يَعْلَمْ﴾ ٥ ﴿كَلَّا إِنَّ الْإِنْسَانَ لَيْطَغَى﴾ ٦ ﴿أَنْ رَأَهُ اسْتَغْنَى﴾ ٧ ﴿إِنَّ إِلَىٰ رَبِّكَ الرُّجْعَى﴾ ٨ ﴿أَرَأَيْتَ الَّذِي يَنْهَى﴾ ٩ ﴿عَبْدًا إِذَا صَلَّى﴾ ١٠

﴿صدق الله العلي العظيم﴾

الإهداء :-

أهدي هذا العمل المتواضع إلى أبي الذي لم يبخل علي يوماً بشيء

وإلى أمي التي ذودتني بالحنان والمحبة

أقول لهم: أنتم وهبتموني الحياة والأمل والنشأة على شغف الاطلاع والمعرفة

وإلى إخوتي وأسرتي جميعاً

ثم إلى كل من علمني حرفاً أصبح سنا برقه يضيء الطريق أمامي

شكر وتقدير :-

مهما تقدمنا وفُتِحَت أماننا الطرق ووصلنا لكل ما نلهم به، علينا أن نتذكر من كانو سبب
بنجاحنا، من ساندنا وأمسك بيدنا للاستمرار، من وجودهم حفزنا وشجعنا، فمهما عبرنا لهم
فالكلمات قليلة، لهذا أقدم لكم هنا أجمل عبارات الشكر والتقدير

الخلاصة :-

في هذا العمل نستعرض بإيجاز النماذج الرياضية الميكانيكية المتجانسة مكانيا التي توصف التفاعلات بين الورم الخبيث والجهاز المناعي. نبدأ مع أبسط نماذج (نموذج معادلة واحدة) لنمو الورم والمضي قدما للنظر بمزيد من التفصيل المناعية (وأكثر من ذلك تبعا لمعادلات) في خطوات هذا الأسلوب يتيح لنا لتوضيح ضرورة توسيع تعقيد النماذج من أجل الاستيلاء على الآليات البيولوجية نستنتج من خلال مناقشة بعض المشاكل التي لم تحل في النمذجة الرياضية لتفاعلات نظام للسرطان المناعي العادية .

المحتويات

المقدمة	٧
الفصل الاول	٩
العلاجات المناعية	١٠
نموذج المعادلة الواحدة	١١
نموذج المعادلتين	١٣
ملخص نموذج المعادلتين	١٨
معادلة الثلاثة نماذج	١٩
الفصل الثاني	٢٣
نمو الورم عن طريق تضمين نوعين خلية المستجيب	٢٤
نمو الورم عن طريق التضمين خلايا المستجيب والسيتوكينات	٣١
ملخص نموذج الثلاث معادلات	٣٢
نموذج الأربعة معادلات	٣٣
نوعين من الخلايا ونوعين من السيتوكينات	٣٤
ثلاثة أنواع من خلية واحدة سايتوكاين أو الكيموكاين	٣٦
ملخص نموذج الأربعة معادلات	٣٨
نماذج إشراك خمسة أو أكثر من المعادلات	٣٨
الفصل الثالث	٤٠
نقاش	٤١
البحوث ذات الصلة التي لم نستعرضها	٤٢
اتجاهات بحوث المستقبل	٤٢
استنتاج	٤٣
المصادر	٤٤

المقدمة :-

في السنوات الأخيرة، تراكمت لدينا أدلة تشير إلى أنه يمكن للنظام المناعي التعرف والقضاء على الأورام الخبيثة (Parish 2003; Smyth et al. 2001) كثيرا وركزت الأبحاث على كيفية تعزيز النشاط المضاد للورم من خلال تحفيز نظام المناعة بواسطة لقاحات أو عن طريق الحقن المباشر للخلايا القاتلة الطبيعية أو السيتوكينات (Rosenberg 1991; Rosenberg et al. 2004). بطبيعة الحال، فإن تطور سرطانات قوية .

الفصل الاول

العلاجات المناعية

العلاجات المناعية

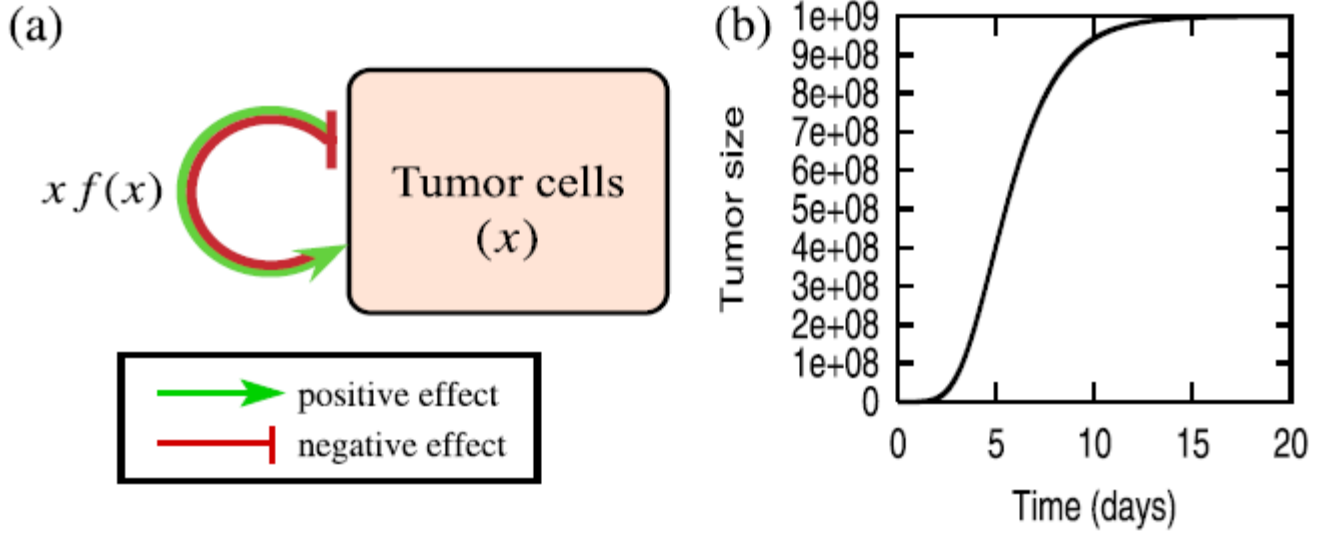
العلاجات المناعية تتطلب أولاً فهم الآليات التي تحكم ديناميكية نمو الورم. تركّز العمل على نمو الورم في وقت مبكر على محاولة فهم كيف يمكن للخلايا "العادية" أن تتحول إلى خلايا سرطانية (Greenblatt et al. 1994; Knudson 1971; Nowak et al. 2002) في السنوات الـ 20 الماضية، أصبح من الواضح أن تبسيط مفهوم نوع واحد من الخلايا العادية غير كافية. للتفاعلات بين العديد من أنواع الخلايا. والمواد الكيميائية تلعب أدواراً أساسية في بدء وتطور الأورام (Kammertoens et al. 2005; Mueller and Fusenig 2004) الورم يشمل الخلايا المناعية و الخلايا الليفية وغيرها من خلايا النسيج الضام والخلايا البطانية (التي تبطن الجدران الداخلية للأوعية الدموية). تشير جزيئات (كيموكينات والسيتوكينات)، وعوامل النمو (بما في ذلك السيتوكينات والهرمونات). ان التفاعلات بين الخلايا السرطانية وغيرها من مكونات الورم الصغيرة في بيئة معقدة ومتغيرة باستمرار (لأن قوة التفاعل تعتمد على الكثافة أو تعتمد على التركيز) ونتيجة لذلك، نفهم هذه التفاعلات بما فيه الكفاية لاستخلاص المناعة السرطانية على سبيل المثال، اللقاحات)، (Rosenberg et al. 2004; Gajewski 2007) كأداة لفهم التفاعلات بين العديد من مكونات النماذج الرياضية للورم المكروي، وقد استخدم الباحثون نماذج يمكنها تحقيق التفاعل على الجداول البيولوجية المختلفة على سبيل المثال، الجزيئية الخلوية، وجداول الأنسجة)، ويمكن أيضاً تحقيقها في تشيئة خصائص النظام، حتى عندما تكون خصائص المكونات الفردية غير معروفة تماماً. وتستخدم هذه النماذج الرياضية لاستخلاص المكونات الأساسية من التفاعلات، وبالتالي تحديد الآليات الأكثر قبولاً التي يمكن أن تؤدي إلى نتائج لاحظ ان هناك العديد من الاستعراضات القائمة على نماذج رياضية لنمو الورم ونظام الورم المناعي وتفاعلات بعض من تلك التعليقات من اتباع المنهج التاريخي أو على وجه الخصوص جوانب من تطور الورم، مثل نخر الورم. أغلبية تلك التعليقات تتركز على النماذج المكانية، التي تم وصفها إما عن طريق المعادلات التفاضلية الجزئية أو الآلية الخلوية. فئة واحدة من النماذج التي تم استعراضها في الآونة الأخيرة التي تقوم على النظرية الحركية الرياضية للجسيمات النشطة والتي تصف المراحل الأولى من تطور مرض السرطان. هذه النماذج تستخدم معادلات تفاضلية تكاملية للتحقيق في تفاعلات نظام الورم المناعي وهناك ملاحظات قليلة تركّز على النماذج غير المكانية والتي تصفها المعادلات التفاضلية العادية بينما نماذج المعادلة لا تعالج الانتشار المكاني، لأنها توفر إطاراً أكثر بساطة من خلاله لاستكشاف التفاعلات بين الخلايا السرطانية وأنواع مختلفة محصنة من خلايا الأنسجة السليمة القائمة على استعراض نماذج المعادلة التي تركّز في الغالب على نموذج المعادلة الواحدة كما أنها تميل إلى التركيز على وجه الخصوص. جوانب تنمية الورم، مثل المنافسة بين الأنواع المختلفة من أورام الخلايا التي ركزت على أبحاث السرطان. العلاج المناعي في المقام الأول على النشاط المضاد للأورام من خلايا الدم البيضاء، وخاصة خلايا T القاتلة عادة خلايا (CD8 + T)، الطبيعية (القاتلة) والخلايا الضامة. ولقد ثبت بالتجربة أن هذه الخلايا المناعية يمكنها (القتل عن طريق كسر غشاء الخلية) للخلايا السرطانية بشكل فعال جداً. لهذا السبب، تركّز معظم نماذج نظام المعادلة للورم المناعي على التفاعلات بين خلايا الدم البيضاء والخلايا السرطانية. وتشمل بعض النماذج أيضاً التفاعل مع خلايا الأنسجة الطبيعية، أو مع السيتوكينات

والكيموكينات و السيتوكينات الكيميائية.) هناك العديد من النماذج في دمج مختلف العلاجات والاستراتيجيات مثل إدارة السيتوكينات أو النقل بالتبني و تفعيلها وسوف نناقش كل هذه الجوانب من خلايا الورم المناعي ونظام النمذجة التي تبدأ في الفقرة 2. مع أبسط النماذج المشتقة للتحقيق في ديناميكيات سكان الخلايا السرطانية (بتجاهل الخلايا الطبيعية). في الفقرة 3. ، ونحن نعتبر النماذج الابتدائية التي تتضمن صورة كاريكاتورية آلية مراقبة محصنة، حيث الجهاز المناعي يحدد ويقتل الخلايا الغريبة ؛ وتعتبر هذه النماذج اثنين من أنواع الخلايا، والخلايا السرطانية والخلايا المناعية النوعية. في الفقرة 4. ، نستعرض نماذج (التي تشمل ثلاث معادلات) أن دراسة التفاعلات بين الخلايا السرطانية، في مأمن الخلايا، ونوع آخر من الخلايا أو يشير البروتينات (مثل السيتوكينات و الكيموكينات) هذه النماذج تعبر عن التفاعلات بين سرطان الأنسجة الطبيعية والخلايا المناعية للسرطان ونوعين من الخلايا المناعية. أو سرطان الخلايا المناعية، والسيتوكينات. في الفقرة 5 ، نستعرض نماذج من أربعة عناصر متفاعلة في مكروية الورم وهنا تشمل أربعة معادلات (وفي الفقرة 6. نذكر بإيجاز بعض نماذج المعادلات المعقدة جدا التي تتضمن تفاعلات أكثر تفصيلا بين النظام والورم المناعي للخلايا. وأخيرا، في الفقرة 7. ، ملخص ومناقشة بعض التطورات الحديثة في علم الورم المناعي الذي يقترح طرقا جديدة للفائدة الرياضية.

١- نموذج المعادلة الواحدة :-

نمو الأورام

الخطوة الأولى في فهم نمو الورم هي ببساطة لوصف أنماط النمو. التي تراكمت لديها بيانات المريض واسعة النطاق على مدى عقود عديدة نتيجة التشخيص التصوير، وخصوصا من خلال الصدر بالأشعة السينية وتصوير الثدي بالأشعة السينية. هذه البيانات، مثل تصوير الثدي بالأشعة السينية اتخاذها قبل وبعد الكشف على حد سواء وجود ورم، تشير إلى أن 15 - 77٪ من سرطانات الثدي تشخيص تنشأ بين سنوي التفاعلات بين الجهاز المناعي والسرطان



شكل ١ :-

تمثيل تخطيطي لديناميكيات الخلايا السرطانية نتيجة لخلية التفاعلات. التنظيم الذاتي يمكن أن يكون إما إيجابياً أو سلباً حسب علاقة تنظم عامل المنحنى السيني يصف نمو الأورام غير المعالجة. يظهر (x) تنظيم نمو نموذجي للأورام الفئران العدوانية تصوير الثدي بالأشعة السينية. وهذا يشير إلى أن النمو الأولي للورم (قبل أن كشفها مع التصوير التشخيصي) هو أسرع بكثير من نمو الأورام الغير جومبرتز (1825) (أوضح أولاً أن هذا النمو بواسطة النسخ المتماثل النمذجة رياضياً خلية والموت) (ولا شيء آخر). له بسيط النموذج يؤدي إلى منحنى النمو السكاني السيني (الشكل (1 ب)), مما يدل على تسارع نمو السكان بشكل صغيرة وتباطؤ النمو في عدد كبير من السكان. في حالة وجود سكان الخلايا السرطانية، وديناميكيات مبطئ للعرض من قبل منحنى السيني يمكن تفسيرها من خلال مستوى المغذيات بشكل محدود متاح للورم الخلايا. منذ الورق جومبرتز، تم اشتقاق العديد من النماذج الرياضية لتناسب شرح بيانات نمو الورم و لتوقع بقاء المريض، واقتراح العلاجات من خلال بعض من هذه النماذج نفترض أن الأورام تنمو ولكن الغالبية ترى تباطؤ لنمو المعادلة الأكثر عمومية واصفا ديناميكيات نمو الورم يمكن أن تكون مكتوبة

$$x' = x f(x), \quad (1)$$

حيث x هو حجم سكان الخلية في وقت t , $x(0) > 0$, وعامل $f(x)$ يحدد الاعتماد على الكثافة في انتشار وفاة الخلايا السرطانية. عامل كثافة الاعتماد يمكن كتابة أكثر صراحة

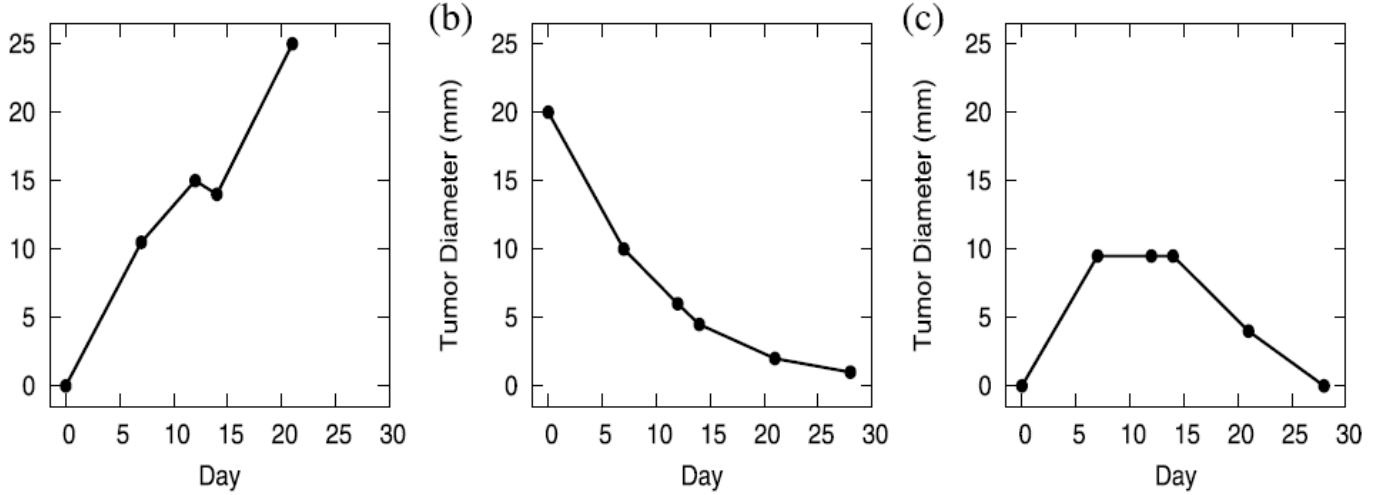
$$f(x) = p(x) - d(x), \quad (2)$$

يصف موت الخلايا. ويمكن التعبير عن أبسط الأمثلة على أنها $d(x)$ يصف تكاثر الخلايا و $p(x)$ حيث قوانين القوة

$$p(x) = ax^\alpha, \quad (3a)$$

$$d(x) = bx^\beta, \quad (3b)$$

مع $0 = \alpha$ و $1 = \beta$ لصالح النموذج اللوجستي، و $\alpha = 1/3$ و $0 = \beta$ لنموذج (فون برتالانفي) بعد ذلك (1) يقلل إلى نموذج جومبرتز $d(x) = b \ln(x)$ و $P(x) = a$ إذا كان وقد تم استعراض هذه النماذج من منظور وصف النمو



شكل ٢ :-

أمثلة على الديناميكيات المحتملة للخلايا الخبيثة (أ) نمو الورم (ب) القضاء على نمو الورم (ج) القضاء على الورم. ويستند الشكل (أ) و (ج) على البيانات التجريبية وهم عادة رسم من هاميلتون وبريتشر. يبين الشكل (ب) الاضمحلال الأسّي، والتي يمكن أن تحدث في النماذج الرياضية التي وصفها (1) من خلال المنظوره السريرية، أي القدرة على تنبؤ الانتكاس أو الاستجابة للعلاج الكيميائي في حين أن النماذج في معادلة واحدة أحيانا تناسب البيانات بشكل جيد للغاية. يقتصر تطبيق بعض من هذه النماذج. على سبيل المثال، فإن النموذج جومبرتز يعرض نمو غير محدود كما تقترب الكثافة من الصفر،

$$\lim_{x \rightarrow 0^+} f(x) = +\infty. \quad (4)$$

ان معدل انتشار سكان الخلية يحدها في نهاية المطاف من قبل الخلية لتقسيم الوقت، ونموذج جومبرتز ليس مناسباً لوصف ديناميكيات الأورام الصغيرة جداً (التي غالباً ما تكون خطيراً) لوجستية، جومبرتز وغيرها من أشكال بسيطة من اعتماد الكثافة، هناك حلول تحليلية معروفة جيداً (1)، مما يجعل من السهل جداً استخدام هذه النماذج للتنبؤ ديناميكيات الورم نظراً لقياس حجم الورم في وقت محدد (وتقديرات المعلومات للنموذج). وعموماً، فإن هذه النماذج للنجاح في شرح أنماط نمو الورم على الرغم من كونها مبنية على واحد

المعادلة التي تصف تفاعل خلية (انظر الشكل (1 أ.)) وبالإضافة إلى ذلك، فإن هذه النماذج يمكن استخدامها في الممارسة العملية لتصنيف الأورام وفقا للعدوانية من النمو وتحديد العلاقة بين معدلات نمو الورم وعمر المريض

$P(x) > d(x)$ (1) نجاح نموذج نمو الورم

$p(x) < d(x)$ (2) أو السبات الشكل (ب)

نموذج مبين في الشكل (c) 2 في الذي يليه نمو الورم الأولي للنحدر (وهذا هو المستحيل رياضيا مع معادلة واحدة ذاتية الحكم لإعطاء الكثافة ، وعلى الجانب الأيمن من 1) دائما لديه نفس علامة، لذلك ليس هناك كثافة في التي يمكن للسكان الزيادة في وقت واحد وخفض في وقت آخر . ومع ذلك،

ووصف السلوك في الشكل (2 ج.) ويمكن الحصول مع نموذج معادلة واحدة أن يشتمل على المدى العلاج تعتمد على الوقت

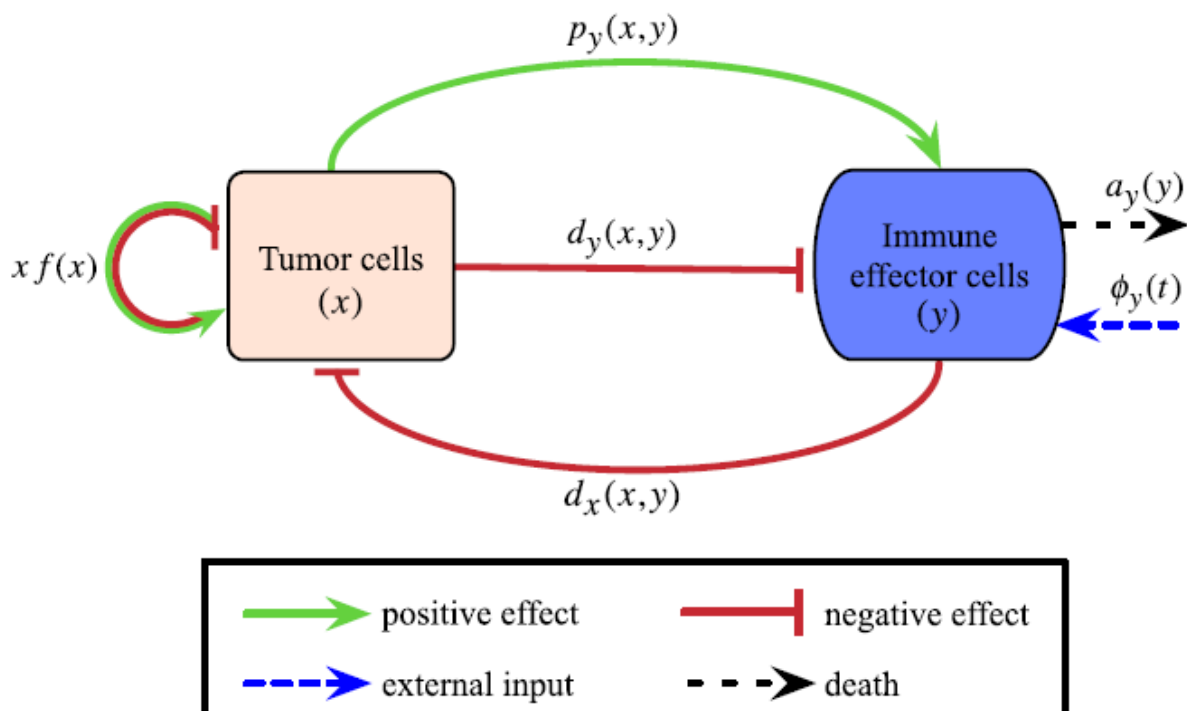
$$x' = x[p(x) - d(x)] - a\phi(t)x, \quad (5)$$

حيث $a > 0$ يمثل قوة وكيل العلاج الكيميائي و $\phi(t)$ يمثل تركيز عامل خلال جدول العلاج. ويمكن أيضا أن تفسر هذا المصطلح باعتباره استجابة مناعية تعتمد على الوقت. حتى لو كان ϕ المدى تعتمد على الوقت (t) يمكن أن يفسر سلوك العيانية من الأورام التي تنمو ومن ثم التراجع، فإنه لا يمكن أن تقدم نظرة ثاقبة الآليات التي تؤدي إلى هذا السلوك. من أجل التحقيق في الآليات البيولوجية التي يرجح أن تؤدي إلى نمو الورم والقضاء عليها، يجب علينا توسيع نموذج. في المقطع التالي، ونحن نفعل هذا من قبل بما في ذلك التفاعل بين الخلايا السرطانية والخلايا الأخرى التي يمكن أن تحول دون نموها.

٢- نموذج المعادلتين:-

التفاعلات بين الخلايا السرطانية وخلايا المستجيب العامة

تقترح فرضية المراقبة المناعية التي وضعت في عام 1950 م أن النظام المناعي قادر على تثبيط نمو الأورام الصغيرة جدا والقضاء عليها قبل أن تصبح واضحا سريريا (بيرنت 1957 ، ، 1967 هذا يحفز اشتقاق النماذج الرياضية للتفاعلات بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية) انظر الشكل (3). أبسط طريقة للقيام بذلك هي من خلال إضافة معادلة واحدة لعائلة من النماذج التي وصفها (1) الطبيعة الدقيقة للسكان الخلايا المناعية التي ندرج ليس من الضروري أن تكون محددة في هذه المرحلة، ولكن الفكرة هي لتقليد سلوك الخلايا المناعية السامة للخلايا، مثل خلايا (CD8 + T بون وفان دير) أو الخلايا القاتلة الطبيعية (. 199 هذه الخلايا، وتسمى أيضا خلايا المستجيب، ويمكن السيطرة على نمو الورم عن طريق الاعتراف بمستضدات الأورام) المواد داخل الخلايا السرطانية التي تؤدي الاستجابة المناعية) أو بروابط سطح الخلايا السرطانية (جزيئات على سطح الخلايا السرطانية، التي ترتبط بمستقبلات على سطح المناعة للخلايا التي يتم تحديثها وتفعيلها لفئة من نموذج بسيطة مبين في الشكل (3).



الشكل (٣)

تمثيل تخطيطي للتفاعلات التي تشارك في معادلة ذات النموذجين في الشكل 3. وهذا يناقض آلية التنظيم الذاتي البسيط في نماذج ذات المعادلة الواحدة التي وصفها في الجزء 2 من الشكل 1. لاحظ أن الآثار الإيجابية ترتبط بشكل ايجابي في المعادلات المرتبطة بها، في حين ترتبط الآثار السلبية مع الشروط السلبية في المعادلات. آثار إيجابية تعزز نمو المكون أنها تؤثر. ومع ذلك، فإن حجم التأثير الأيجابي لا يزيد بالضرورة مع سكان الخلية التي تساهم في ذلك (على سبيل المثال، $x/y+1$ هو دائما إيجابي، ولكن يحصل صغر في القيمة كما هو في زيادة y جدول 1 تدوين المتغيرات المستخدمة في هذا البحث

حالة المتغيرات	المعنى
x	الخلايا السرطانية
y	الخلايا المناعية
z, w	بروتين سكري

معدل الوظائف	الوصف
$f(x)$	نمو الخلايا السرطانية
$dj, j = x, y, z, w$	تثبيت خلايا / السيتوكينات (نوع j) من قبل خلايا / البروتينات الأخرى
$pj, j = y, z, w$	انتشار الخلايا / البروتينات (نوع j)
$aj(j), j = y, z, w$	الموت (موت الخلايا المبرمج) من خلية (نوع j)
$\phi j(t), j = y, z, w$	وقت المعالجة المستقلة التابعة أو الوقت أو تدفق الخلايا البروتينات من نوع j

سكان الخلية المستجيبة تتفاعل مع الخلايا السرطانية. وتوصف هذه التفاعلات من قبل اثنين من المعادلات، التي عادة ما تكون من النوع المفترس والفريسة Forsys (وآخرون 2006 ؛ نيكلسون وآخرون 1987 ؛ نيكلسون وليث 1993 ؛ ستيبانوف 1980 ؛ دي Vladar و غونزاليس 2004). 2004 الخلايا المناعية تلعب دور المفترس، في حين أن الخلايا السرطانية هي فريسة. ويمكن التعبير عن كل هذه النماذج

$$x' = x f(x) - d_x(x, y), \quad (6a)$$

$$y' = p_y(x, y) - d_y(x, y) - a_y(y) + \phi(t), \quad (6b)$$

حيث يمثل x حجم أو كثافة سكان الخلايا السرطانية و y يمثل حجم أو كثافة سكان الخلية المستجيبة. لاحظ أن هيكل (6A) للورم هو يشبه إلى حد كبير (1) ، والفرق الوحيد هو أن موت الخلايا السرطانية الآن النتائج من كل من الافتراض من قبل خلايا المستجيب (x) DX (،) y وتنظيم ذاتي (x) xd (وانظر 2) وتشمل المعادلة (6B) للخلايا المناعية فترة النمو (الحمرة x) ، y) وحكما بالسجن مدى الحياة (x) dx (،) y ، وكلاهما يعتمد على التفاعل بين الخلايا السرطانية والخلايا المستجيبة. وهناك أيضا مصطلح موت الخلايا المبرمج (y) (ومصطلح العلاج المعتمدة على الزمن (t) ϕ عندما ($t = 0$) ثابت)، ويصف هذا المصطلح الاستمرار في إنتاج الخلايا المناعية، وحتى في حالة عدم وجود الخلايا السرطانية (كوزنيتسوف وآخرون . 1994) وتتلخص هذه الشروط في الجدول 1 الى وظائف معينة $\phi(t)$ ، $ay(y)$ ، $dy(x, y)$ ، $py(x, y)$ ، $dx(x, y)$ ، $f(x)$ و $\phi(t)$ ، ونموذج عام (6) يقلل إلى نماذج محددة المستمدة في الأدب Forsys (وآخرون 2006 ؛ Galach 2003 ؛ كوزنيتسوف وآخرون 1994 ؛ ستيبانوف 1980 ، سوتولونجو كوستا وآخرون 2003 ؛ دي Vladar و غونزاليس . 2004) على سبيل المثال، يتم الحصول على نموذج مستمد في كوزنيتسوف وآخرون (1994) عن طريق وضع

$$f(x) = a(1 - \beta x), \quad (7a)$$

$$d_x(x, y) = nxy, \quad (7b)$$

$$p_y(x, y) = \frac{\rho xy}{g + x}, \quad (7c)$$

$$d_y(x, y) = mxy, \quad (7d)$$

$$a_y(y) = dy, \quad (7e)$$

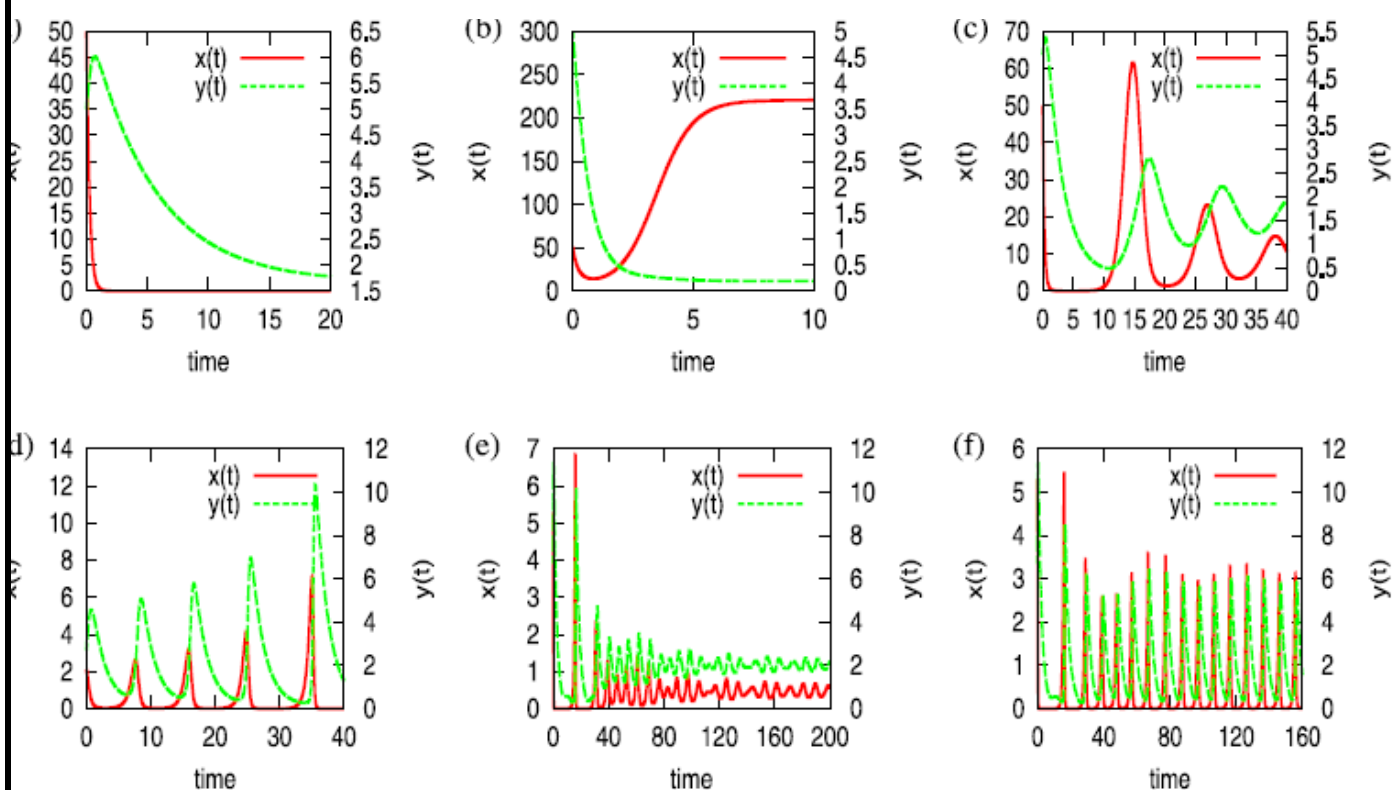
$$\phi(t) = s. \quad (7f)$$

في حال ليست بسيطة كما في نماذج معادلة رقم واحدة في الجزء 2 ، ونماذج المعادلتين (6) لا تزال بسيطة بما فيه الكفاية أن ديناميكيته النوعية يمكن تحديد تماما باستخدام التقنيات الرياضية القياسية (مثل تحليل الاستقرار المحلي والعالمي، ونظرية التشعب). على سبيل المثال، وذلك باستخدام معيار (دولاك) Bendixson (Perko 2001) فقد تبين أن النموذج ذو المعادلتين دون علاج الخارجية Φ ($t = 0$) لا يمكن عرض مدارات مغلقة (مدارات دورية، مدارات homoclinic ، أو سلاسل من heteroclinic orbits) (دونوفريو 2005 ؛ كوزنيتسوف وآخرون. 1994) يمكن أن تقنيات التحليل والتشعب الخطية تساعد على زيادة إلقاء الضوء على الكيفية التي تعتمد على سلوك الخلايا المناعية والسرطان على مختلف المعالم. ولا سيما صور مرحلة النماذج تكشف عن وجود نقاط سرج، والعقد، والبؤر. إن تحليل الاستقرار المحلي والعالمي من هذه النقاط تكشف الظروف على معلمات مثل تلك التي تحدد مهام واصفا الورم المناعي للتفاعلات التي يمكن أن تؤدي إلى القضاء المحلي أو العالمي من الورم، أو إلى التعايش بين الخلايا المناعية والسرطان (د" أونوفريو . 2008) وعلاوة على ذلك، تشير هذه النقاط للتوازن الى أربعة أنواع من السلوك :النمو المتسارع أو الاضمحلال، والنمو المتذبذب أو تسوس

(كوزنيتسوف وآخرون 1994 ؛ سوتولونجو كوستا وآخرون .). 2003 إدخال العلاج الدورية $\phi(t)$ ، أو فترة زمنية في الحمر استجابة جهاز المناعة، (سوتولونجو كوستا وآخرون .) $py(x(t - \tau), y(t - \tau))$ ، يمكن يؤدي إلى سلوك خامس وهي التذبذبات المستمرة .ويمكن الاطلاع على تحليل مفصل من السلوكيات المحتملة التي أظهرتها (6) (في دونوفريو .) 2008 (العديد من الأبحاث في أدب التحليلات الرياضية الحالية وصور المرحلة دون أن تظهر السلاسل الزمنية العينة) دونوفريو 2005؛ لين 2004 ؛ تاكايانا جي و Ohuchi 2001 ؛ دي Vladar و غونزاليس) 2004 ، في الشكل . 4، وتبين لنا أمثلة على كل نوع من أنواع المحتملة للديناميكيات الزمنية التي يمكن الحصول عليها من معادلة ذات النموذجين .) 6 (لاحظ أنه لغرض رسم هذه الرسوم البيانية استخدمنا نماذج أدخلت في

كوزنيتسوف وآخرون (1994 (.وسوتولونجو كوستا وآخرون) 2003) .، ولكن النماذج الأخرى المذكورة في هذا القسم عرض ديناميكيات مماثلة. في الشكل 4 ،

لوحات (أ) و (ب) تظهر انخفاضا وزيادة في حجم الورم، على التوالي، في حين أن لوحات (ج) و (د) تبين تسوس متذبذب والنمو المتذبذب للأورام. لوحات (هـ) و (و) عرض نوعين من السلوك المتذبذب المستمر (هـ:) التعايش بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية (و:) القضاء الدوري للورم. تظهر المحاكاة العددية أيضا وجود " حاجز مناعي"، وهذا يعني أن جهاز المناعة يمكنه القضاء على الأورام الصغيرة، ولكن تغطي عليها الأورام الكبيرة (كوزنيتسوف وآخرون.) 1994 في معلمة أخرى، تظهر المحاكاة وجود " التسلل عبر الحاجز"، حيث لم يتم القضاء على الأورام التي تم تقليل حجمها تماما، وفي نهاية المطاف الهروب من الاستجابة المناعية تتمو بشكل أكبر (كوزنيتسوف وآخرون.) 1994 معادلة ذات النموذجين (6) ويمكن أيضا وصف أورام صغيرة نائمة أو الثابتة (



الشكل ٤ :-

ديناميكيات نظام الورم المناعي التي أظهرتها معادلة ذات النموذجين كما هو موضح في الفقرة 3 . يظهر منحنى مستمر في الوقت تطور سكان الخلايا السرطانية، في حين يظهر منحنى متقطع في وقت تطور سكان الخلايا المناعية. في لوحات () d - a ، (لا يوجد علاج) (a) ($\phi(t) = 0$) يقلل حجم الورم بشكل كبير بعد التفاعل مع الخلايا المناعية (b) . في البداية حجم الورم يتناقص من خلال التفاعل مع الخلايا المناعية، وعندما يتحلل سكان الخلايا المناعية تحت مستوى معين، الورم ينمو مرة أخرى (c) . حجم الورم يتحلل بطريقة متذبذبة d) . وهذا يؤدي أيضا إلى النمو في عدد سكان الخلايا المناعية. إضافة العلاج دورية $\phi(t) = 0$ (؟) أو تأخير الوقت يمكن أن يؤدي إلى تقلبات المستمرة : (e) (التذبذبات مع التعايش بين الورم والخلايا المناعية، و) (f) (التذبذبات مع القضاء مؤقت من الخلايا السرطانية. لوحات) c - (a) تم الحصول عليها مع نموذج كوزنيتسوف وآخرون 1994) . ؛ كانت الظروف الأولية لمحاكاة $x(0) = 50$ ، $y(0) = 5$ باستخدام تدوين كوزنيتسوف

وكانت القيم المعلمة:

(a) $s = 0.318, d = 0.1908, b = 2 \times 10^{-3}$;

(b) $s = 0.318, d = 2.0, b = 4 \times 10^{-3}$;

(c) $s = 0.1181, d = 0.3743, b = 2 \times 10^{-3}$;

لجميع الفقرات الثلاثة، وكانت المعلمات المتبقية:

$p = 1.131, g = 20.19, m = 0.00311, a = 1.636, n = 1$ (لوحات $f(0)$ و $d(0)$)
 تم الحصول عليها باستخدام نموذج سوتولونجو كوستا وآخرون (2003) مع الظروف الأولية $x(0) = 2.1, y(0) = 2.7, d(0) = 5.3, x(0) = 6.7$ (لوحات $e(0)$ و $f(0)$)
 استخدام الرموز في سوتولونجو كوستا وآخرون (2003) ، وكانت القيم المعلمة $V = 0$ (d, β) ، α :
 $\beta = 0.34, V = 0.25$ (e, β) ، $\beta = 0.32, V = 0.25$ ؛ $\beta = 0.32, V = 0.25$ ؛ $\beta = 0.32, V = 0.25$ ؛ $\beta = 0.32, V = 0.25$ ؛
 $\sigma = 0.05, k = 0.2$ يظهر أنه إذا كان معدل نمو الورم ومعدل الخلايا السرطانية الصغيرة التي
 يتم التخلص منها ، بعد ذلك الورم سيبقى صغيرا . ويمكن تفسير هذا السلوك إما عن طريق النشاط
 القوي المضادة للورم مباشرة ، أو عن طريق المناعة الخلفية القوية (Forys وآخرون . 2006)
 لاحظنا أنه بسبب نمو Gompertzian وهو نمو غير محدود كما ان كثافة الورم تصبح صغيرة ،
 ونماذج Gompertzian لا يمكن أن تصف ديناميكية المجتمعات الصغيرة من الخلايا السرطانية .
 تحليل معادلة ذات النموذجين تكشف المزيد من أن نمو Gompertzian غير متوافق مع الفرضية
 المناعية لمراقبة: الاستجابة المناعية لا يمكنها القضاء تماما على الخلايا السرطانية التي تنمو وفقا
 للقانون (Gompertzian دونوفريو) 2005 ، على الرغم من حقيقة أنه يمكن احتواء البيانات من
 بعض الأورام في الجسم الحي (كاسترو وآخرون . 2003) نوع آخر من معادلة ذات النموذجين (التي
 لم تناقش هنا) يعتبر حالة المتغيرات ترتبط مع سكان الخلايا السرطانية والتي لديها القدرة على تحمل
 الورم (والتي يتم تحديدها من قبل الدعامة البطانية، أي الأوعية الدموية في وحول الورم .) المعادلة
 (التي تعتمد على الوقت) لها القدرة على التحمل يشتمل على التأثير غير المباشر لجهاز المناعة، (Sachs 2001؛ Ledzewicz 2009)

1.3 ملخص نموذج المعادلتين:-

هي النماذج التي يمكن التعبير عنها بواسطة (6) يمكن تركيبها على اغلب ديناميكيات نظام الورم المناعي المرصودة وهي مفيدة جدا لتوضيح الآليات الأساسية (العامة) التي يمكن أن تحدث لسلوكيات الملاحظة، مثل انحدار الورم وسكون الورم. نماذج عرض لتشكيلة ديناميكية أوسع من مما لوحظ تجريبيا. على وجه الخصوص، ونحن لسنا على علم بأي أمثلة على ديناميكيات متذبذبة في الأورام الصلبة) رغم أن هذا قد يحدث في أمراض جهازية مثل سرطان الدم، MENTA و Agarwal (1980).

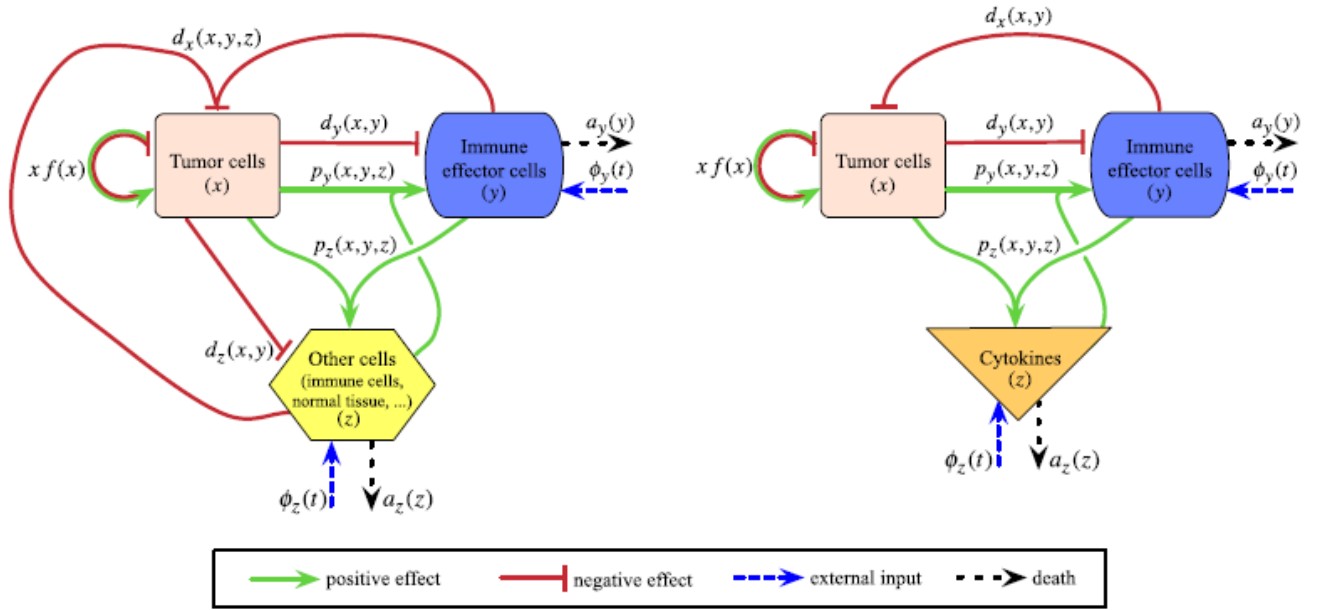
لأنه حتى معادلة ذات النموذجين العامة ليس كافيه لتطوير العلاجات القائمة على عناصر محددة من الجهاز المناعي الذي قد يكون من الممكن ان يستهدف تجريبيا

فمن البديهي أن أي مناعة فطرية قوية أو النشاط المضادة للورم قوي (ليجون وآخرون 2008 ؛ دي Vldar و غونزاليس Fors (2004 وآخرون) 2006 أن يلغي وجود ورم. لكن النشاط المضادة للورم يمكن أن تنتج عنه مجموعة متنوعة من الخلايا المناعية مثل الخلايا $CD8 + T$ ، الخلايا القاتلة الطبيعية، أو الضامة، ولكل نوع من الخلايا يمكن أن تتفاعل مع الخلايا السرطانية في العديد من الطرق. وعلاوة على ذلك، عند التفكير في آثار المناعة المحددة، قد تكون غير خطية للتفاعلات التي تعتمد على كثافة بين مختلف سكان الخلايا المناعية مهم جدا. في الأجزاء التالية، نستعرض نماذج من التعقيد المتزايد بأن تنظر مزيد من التفاصيل من التفاعلات بين أنواع مختلفة من الخلايا والجزيئات.

٣.١ معادلة الثلاثة نماذج التفاعلات بين الخلايا السرطانية ومكونات الورم الاخران للبيئة المجهرية

الطريقة الأكثر طبيعية لإدراج المزيد من التفاصيل البيولوجية هو أن نبدأ مع واحد من النماذج السابقة معادلة النموذجين ونضيف عنصر واحد أو أكثر من ذلك. هذا العنصر يمكن أن يكون إما نوع مختلف من الخلايا (على سبيل المثال، الخلايا المناعية، أو خلايا الأنسجة السليمة)، أو السيتوكينات الموجودة في البيئة المجهرية للورم) انظر الشكل (5) .

في السنوات 20 - 10 الماضية، وقد أظهرت النتائج التجريبية أن الخلايا $CD8 + T$ ، الخلايا القاتلة الطبيعية (Quesnel 2008) ؛ Waldhauer و (Naito 1998) Steinle 2008 والمرتبطة بها، والضامة (فيدلر) 1985 مع تشخيص سرطان جيد، ويجري يشارك في تحلل الخلايا السرطانية . كل من هذه الخلايا المناعية يستخدم آلية مختلفة ويلعب دورا مختلفا في تحلل الخلايا. في محاولة لتبسيط الضوء على هذه الآليات، وقد وضعت العديد من النماذج الرياضية لتحقيق التفاعل بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية المتعددة (دي Pillis و Radunskaya 2003b ، أو بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية، وخلايا الأنسجة السليمة) (أوين و Sherratt 1998 ويمثل عنصرا هاما آخر من الاستجابة المناعية المضادة للورم بواسطة السيتوكينات. هذه الجزيئات، والتي تستخدم في الاتصالات الخلوية، تلعب دورا هاما جدا في تفعيل وتطوير الاستجابات المناعية، كما هو مبين من قبل العديد من النتائج التجريبية (Dranoff 2004).



الشكل ٥: يظهر تمثيل تخطيطي من النماذج الثلاثة المكونة لتفاعلات نظام السرطان للمناعة ووصف في الفقرة (٤. ١). نماذج تشمل ثلاثة أنواع من الخلايا (ب) النماذج التي تنطوي على نوعين من الخلايا و نوع واحد من جزيء. لاحظ أن "موت" السيتوكينات يشير إلى الاضمحلال الطبيعي لهذه الجزيئات وما يترتب عليه من انخفاض في تركيز. هي محور العديد من المناعية السرطان، على الرغم من أن الآليات التي تتفاعل مع الخلايا السرطانية ليست بالضرورة ان تكون تامة Dranoff (2004gdds؛ كيم شولز وآخرون 2007؛ Parmiani وآخرون 2000). للمساعدة في التحقيق في هذه الآليات، وقد استمدت بعض النماذج الحاسوبية البسيطة التي تقوم على التفاعل بين الخلايا المناعية، وخلايا السرطان، وبعض السيتوكينات (كيرشنر وبانيتا 1998). في هذا القسم، سوف نستعرض بعض النماذج الرياضية الأكثر ذكرا التي تلت هذين النهجين. ونحن نركز على ثلاثة أنواع من التفاعلات :

- ١- التفاعلات بين الخلايا السرطانية ونوعين من الخلايا المستجيبة ، التي عادة ما تكون خلايا من $CD8 + T$ والخلايا القاتلة الطبيعية (انظر، على سبيل المثال، de Pillis and Radunskaya 2003b; de Pillis et al. 2005 .)
 - ٢- التفاعلات بين الخلايا السرطانية والخلايا المستجيبة ، وخلايا الأنسجة الطبيعية (انظر، على سبيل المثال، Owen and Sherratt 1998 .)
 - ٣- التفاعلات بين الخلايا السرطانية والخلايا المستجيبة، والسيتوكينات (مثل IL-2 ، $TGF-\beta$ ، γ IFN)، انظر، على سبيل المثال، Arciero - وآخرون. 2004 ؛ Kirschner و Panetta 1998
- هناك معادلة الثلاثة نماذج الأخرى التي تركز على أنواع مختلفة من التفاعلات . على سبيل المثال، بعض نماذج التحقيق في التفاعلات بين الخلايا السرطانية ،و المستجيب الخلايا، والخلايا المستجيب ساذجة (مور وولي 2004 نماذج أخرى بالتحقيق في التفاعلات بين الأجسام المضادة ونوعين من الخلايا السرطانية، إما انتشارها أو هادئة) (صفحة و) UHR 2005 ، أو التفاعلات بين الخلايا السرطانية، المستجيب الطبيعي والخلايا المستجيب الراحة (بانيرجي وسركار 2008 ؛ Merola وآخرون 2008 ؛

سركار وبانيرجي .) 2005 العديد من هذه النماذج هي نماذج القصيدة الكلاسيكية (مورولي) 2004 ، ولكن بعض الآثار تدمج بمؤشر ستوكاستيك (سركار وبانيرجي) 2005 أواخر الوقت (بانيرجي وسركار 2008

ان العديد من النماذج المذكورة أدناه في هذا القسم تشمل بروتوكولات العلاج، مثل الحقن المستمر للسيتوكينات ونقل المستمر للخلايا المستجيبة . ان الإدارة مستمرة من بعض الأدوية أو التحصين مع الخلايا الجذعية (كاستيغليون وبيكولي ٢٠٠٧). وقد طبقت بعض الكتب نظرية التحكم (كيرك ٢٠٠٤) لنماذجها في محاولة لتحديد بروتوكولات العلاج الأمثل (دي Pillis و Radunskaya 2001؛ ١٩٨٥). ونحن نركز فقط على السلوكيات الديناميكية المحتملة للنماذج وليس على تحليل الأنظمة العلاجية الأمثل. ويلخص الشكل (٦) أنواع من السلوكيات التي أظهرتها العديد من هذه المعادلات ذات الثلاث نماذج التي تظهر على شكل منحنى مستمر وتطور الزمن من سكان الخلايا السرطانية. تظهر اثنين (متقطع ومنقط) منحنيات أخرى للتطور الزمني لمختلف الخلايا المناعية أو السيتوكينات. ويمكن لهذه النماذج الثلاثة للمعادلة التي تظهر تسوس الأسي (الحالات (أ) - (ب)) أو نمو الخلايا السرطانية (الحالات (ج) و (هـ))، وتسوس متذبذبة (الحالة (د))، أو التذبذبات المستمرة (الحالة (F)). لخلق الشكل (٦)، استخدمنا نماذج أدخلت في كيرشنر وبانيتا (١٩٩٨) ومور ولي (٢٠٠٤). في حين أن هذه المعادلات ذات الثلاث نماذج لا يبدو أن تنتج أي سلوكيات متميزة تتجاوز تلك التي يعرضها نماذج يوميين للمعادلة التي نوقشت في الفقرة (٣)، إلا أنها تسلط الضوء على التفاعلات بين أنواع مختلفة من الخلايا، وبين الخلايا والسيتوكينات، وتأثير هذه العوامل على حجم الورم. في الفقرات التالية، ونحن نعتبر كيف تساعد النماذج الثلاثة للمعادلة للكشف عن الآليات الممكنة الكامنة وراء مثل هذه التفاعلات.

الفصل الثاني

نمو الورم عن طريق تضمين نوعين خلية المستجيب

نمو الورم عن طريق تضمين نوعين خلية المستجيب :-

المعادلات العامة التي تصف التفاعل بين الخلايا السرطانية ومختلفين

السكان الخلية (كما في الشكل ٥ (أ)) هي

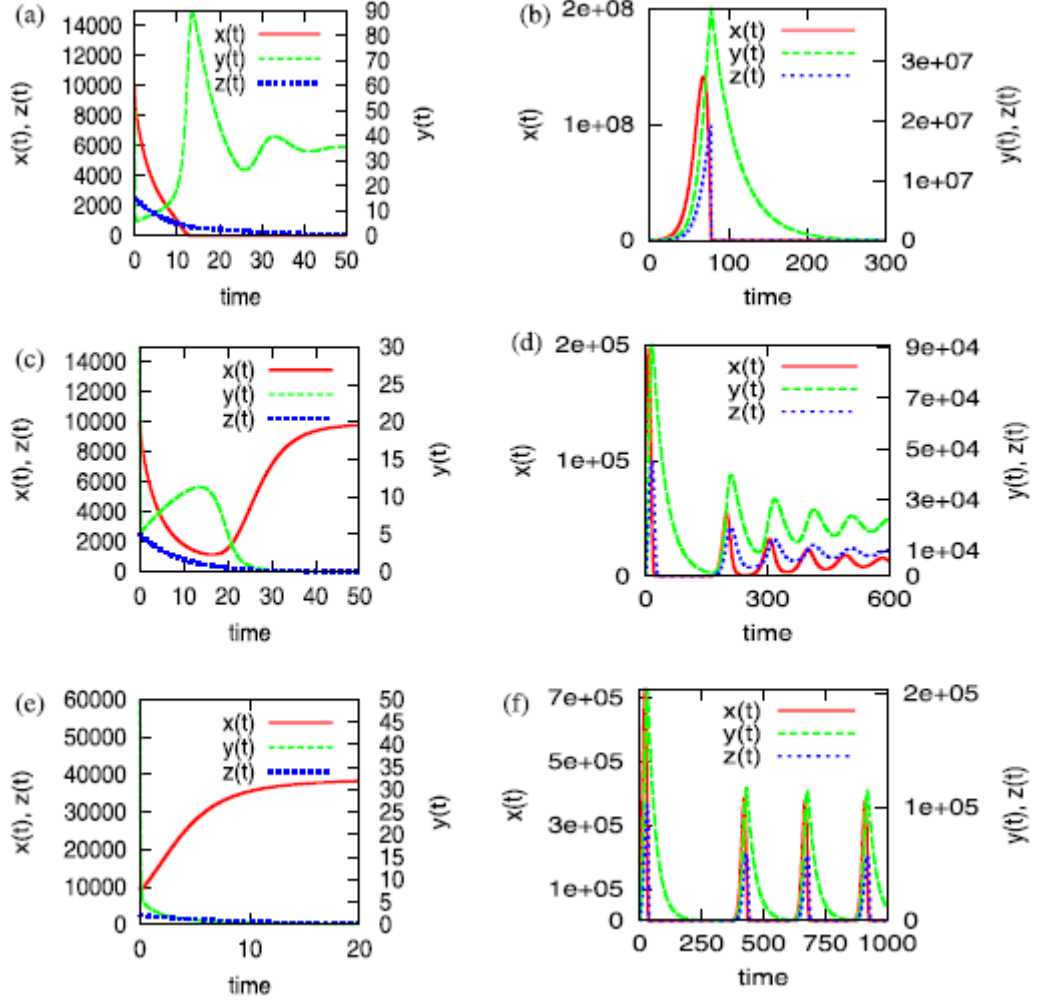
$$x' = x f(x) - d_x(x, y, z), \quad (8a)$$

$$y' = \phi_y(t) + p_y(x, y, z) - a_y(y) - d_y(x, y), \quad (8b)$$

$$z' = \phi_z(t) + p_z(x, y, z) - a_z(z) - d_z(x, z). \quad (8c)$$

في (8a)، و $f(x)$ يصف تعديل من نمو الخلايا السرطانية من خلال التنظيم، في حين $d_x(x, y, z)$ هو المعدل الذي يقتل الخلايا السرطانية في التفاعل مع أنواع الخلايا الأخرى اثنين y و z . $p_y(x, y, z)$ and (8b) and (8c) $p_z(x, y, z)$ إعطاء المعدلات التي تنمو في أنواع الخلايا صاد وعين في وجود خلايا السرطان. شروط $a_y(y)$ and $a_z(z)$ وصفا لموت الخلايا المبرمج (موت الخلايا)، في حين أن شروط $d_y(x, y)$ و $d_z(x, z)$ وصفا لتنشيط الخلايا المناعية الخلايا السرطانية، أو المنافسة بين الخلايا الطبيعية والسرطانية (كما سيتضح في الفقرة ٤.٢). كما هو الحال في الفقرة ٣، وحيث $\phi_y(t)$ and $\phi_z(t)$ يمكن تصميم نموذج (ثابت $\phi_{y,z}$) العلاجات أو دوام مستقلة تعتمد على الوقت، أو يمكن نمذجة تدفق الخلايا المناعية في مكروية الورم. في هذه الحالة الأخيرة، حيث التدفق وعادة ما تكون ثابتة (انظر، على سبيل المثال، دي Pillis وآخرون ٢٠٠٥). ويلخص لنا كل الرموز في الجدول ١.

المعادلات (٨) تصف التفاعلات العامة بين الخلايا السرطانية ونوعين من الخلايا المستجيبة، التي يمكن أن تكون أي من أنواع عديدة من الخلايا المناعية الموجودة في موقع الورم. المستمدة de Pillis and Radunskaya (2003b) مثال محدد من (٨) لدراسة تأثير الخلايا $CD8 + T$ (z) والخلايا القاتلة الطبيعية (y) على الانحدار الورم.



الشكل ٦ :- ديناميكيات نظام ورم المناعة التي اظهرها نموذج الثلاث معادلات وصفها في الفقرة ٤. يظهر الوقت تطور السكان الخلايا السرطانية عن طريق منحني مستمر في كل لوحة. تظهر منحنيات متقطعة ومنقطة تتطور وقتين مختلفين لسكان الخلايا المناعية (لوحات (a) و (c) و (e))، أو الخلايا المناعية والسيتوكينات (لوحات (b) و (d) و (f)). الرسوم البيانية في لوحات (a)، أدلى (c) و (e) باستخدام نموذج مور ولي (٢٠٠٤). الشروط الأولية والمعلومات (باستخدام الرموز في مورولي ٢٠٠٤) ما يلي :

(a) $rc = 0.23$ ، والشرط الأولي، $x(0) = 104, y(0) = 50$

(e) $rc = 0.43$ والشرط الاول $x(0) = 104, y(0) = 50, z(0) = 2500$

وكانت قيم المعلومات المتبقية:

$sn = 0.071, dn = 0.05, de = 0.12, dc = 0.68, kn = 0.063, \eta = 43, \alpha n = 0.56, \alpha e = 0.93, cmax = 19 \times 10^4, \gamma e = 1.9 \times 10^{-3}, \gamma c = 0.048$. لوحات (b), (d), و (f)

وقدتمت باستخدام نموذج من كيرشنر وبانيتا (١٩٩٨) مع الظروف الأولية $y(0) = 10, x(0) = 105, z(0) = 0$

قيم المعلمات (باستخدام الرموز في كيرشنر وبانيتا ١٩٩٨) هي: $(b) c = 0.002, (d) c = 0.05, (f) c = 0.02$

والمعلمات المتبقية $p1 = 0.1245, g1 = 2 \times 10^7, \mu2 = 0.03, r2 = 0.18, b = 10^{-9}, a = 103, g3 = 103, \mu3 = 10, p2 = 5, g2 = 105, 1$ في نموذجهم ، النظر في الكتاب نمو الورم اللوجستي $(f(x) = r(1 - bx))$ ، وفاة خطية من الخلايا المناعية $(ay(y) = i1y, az(z) = i2z)$ وشروط تثبيط شبه خطية $(dy(x, y) = pxy, dz(x, z) = qxz)$. كلا الـ $CD8+ T$.

كل من الخلايا والخلايا القاتلة الطبيعية يمكن القضاء على الخلايا السرطانية من تلقاء نفسها (وليس هناك تأثير مشترك)، وبالتالي فإن مصطلح القضاء يمكن أن يكون مكتوب $dx(x, y, z) = d y x$ هنا $((x, y) + dz x(x, z))$ يصف القضاء على خلايا السرطان عن طريق الخلايا القاتلة الطبيعية، في حين $Dzx(x, z)$ يصف القضاء بواسطة خلايا $CD8+ T$. تركيب نموذج لبيانات من (Diefenbach وآخرون. (٢٠٠١)، اكتشف الباحثون أن تحلل الخلايا السرطانية من خلايا المستجيب يمكن أن يكون أفضل وأوضح إذا كان أحد آليات المختلفة الخ (أنواع مختلفة من حيث التفاعل) مع القضاء على السرطان عن طريق الخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا $CD8 + T$. على وجه الخصوص، تحلل الخلايا السرطانية عن طريق الخلايا القاتلة الطبيعية ويمكن تفسير هذا التفاعل من النموذج $dyx(x, y) = cxy1.44$. في حين أن أفضل وصف لـ $CD8 + T$ تحلل الناجم عن خلية بمصطلح العقلاني الذي يعتمد على نسبة الخلايا $CD8 + T$ إلى الخلايا السرطانية (z/x) : $dzx(x, z) = d0(z/x)\lambda1 + (z/x)\lambda$

وبالإضافة إلى ذلك، وتجديد الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا $CD8 + T$ من قبل النظام المناعي يوصف بشكل أفضل من خلال ديناميكيات ميخائيل-مينتن:

$$p_y(x, y, z) = \frac{g_0 x^2 y}{d_x^z(x, z) + x^2}, \quad (9a)$$

$$p_z(x, y, z) = \frac{j_0 [d_x^z(x, z)]^2 z}{k + [d_x^z(x, z)]^2}. \quad (9b)$$

من هذه الشروط تمثل استجابة مناعية محدودة في وجود السرطان. حتى لو توفر هذه الشروط تحلل والتوظيف مناسباً مع البيانات التجريبية، لا يزال هناك سؤال لماذا هذين النوعين من الخلايا المناعية

(أي الخلايا CD8 + T والخلايا القاتلة الطبيعية) تتصرف بشكل مختلف عند الخلايا السرطانية وعندما تنتشر . للإجابة على هذا السؤال، وتحتاج إلى مزيد من التجارب المعملية. وفي وقت لاحق، نفس الكتاب (de Pillis وآخرون ٢٠٠٥) أظهر عددياً أنه إذا تم استنفاد الخلايا CD8 + T أو الخلايا القاتلة الطبيعية، والجهاز المناعي يمكن القضاء على ما يصل إلى ١٠٤ من الخلايا السرطانية ولكن فشل لمنع inoculations أكبر (على سبيل المثال، ١٠٦ حقن خلايا الورم). في هذه الحالة، وسلوك مشابه لذلك الذي يظهر في الشكل ٦ (أ). وعلاوة على ذلك، واستنفاد الخلايا CD8 + T له تأثير مختلف على الورم مقارنة مع استنفاد الخلايا القاتلة الطبيعية. على وجه الخصوص، يمكن للنظام دون الخلايا القاتلة الطبيعية سيطرة على أعباء الورم الأولي تصل إلى ١٠٥ خلايا، في حين أن النظام دون خلايا CD8 + T يمكن التحكم في أعباء الورم فقط ما يصل إلى ١٠٤ من الخلايا. فقط التأثير المشترك للخلايا CD8 + T والخلايا القاتلة الطبيعية يمكن القضاء على الأورام الكبيرة (أي ١٠٦ الخلايا السرطانية). أيضاً، وتشير النتائج إلى أن حجم الورم هو الأكثر حساسية لمعدل نمو الورم (ص) والمعلمة تربط معدل تحلل مع نسبة المستجيب / الهدف (λ). لاحظ أن سلوك العددي يعرض هذه النماذج وهي مشابهة لتلك الموجودة في الشكل ٦ (b) و (d).

٢.٤- نمو الورم عن طريق تضمين خلايا المستجيب والخلايا الطبيعية من خلال التنافس على الموارد :-

بدلاً من التركيز على أنواع أخرى من الخلايا المناعية، المعادلات ذات الثلاث نماذج تصف احد سكان الخلايا المناعية مع خلايا الأنسجة الطبيعية والمنافسة مع الخلايا السرطانية (أوين و Sherratt 1998؛ دي Pillis و Radunskaya 2001، 2003A). وتستخدم هذه النماذج للتحقيق في الآليات المحتملة التي تنطوي في الحد من حجم الورم، دون فقدان عدد كبير جداً من الخلايا الطبيعية. التفاعلات بين أنواع الخلايا الثلاثة عادة يتم وصفها من قبل اثنين من حيث المنافسة المختلفة :

- ١- التنافس على الموارد بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية (والخلايا في بعض الأحيان أيضاً ، أوين و Sherratt 1998)؛ كما هو الحال في جهاز المناعة
- ٢- منافسة المفترس والفريسة بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية.

يتم وصف هذه الأنواع من التفاعلات التي كتبها معادلات مشابهة ل(٨)، حيث يمثل Z الرقم (أو كثافة) خلايا الأنسجة الطبيعية. في نموذج معين عن طريق (دي Pillis و Radunskaya، دي Pillis و Radunskaya (٢٠٠١، ٢٠٠٣)، والمصطلحات التي تصف التفاعل بين الخلايا المختلفة

$$f(x) = r_1(1 - b_1x), \quad (10a)$$

$$d_x(x, y, z) = c_2xy + c_3xz, \quad (10b)$$

$$p_y(x, y, z) = \frac{\rho xy}{\alpha + x}, \quad (10c)$$

$$p_z(x, y, z) = r_2z(1 - b_2z), \quad (10d)$$

$$a_y(y) = d_1y, \quad (10e)$$

$$a_z(z) = 0, \quad (10f)$$

$$d_y(x, y) = c_1xy, \quad (10g)$$

$$d_z(x, z) = c_4xz, \quad (10h)$$

$$\phi_y(t) = s, \quad (10i)$$

$$\phi_z(t) = 0. \quad (10j)$$

هنا، يوصف نمو الخلايا الطبيعية (PZ (x, y, z)) بمصطلح اللوجستي، بينما يوصف نمو / تجنيد الخلايا المناعية (Py (x, y, z)) من قبل (Michaelis-مينتن) لمدى حساب الاستجابة المناعية المحدودة في وجود سرطان الخلايا. ويركز هذا النموذج من أوين و Sherratt (1998) على نوع معين من المناعة سكان الخلية، الضامة، وأنه يختلف قليلا من النماذج التي وصفها (٨). على وجه الخصوص، واتخاذ الكتاب في الاعتبار حقيقة أن نمو السكان بلعم محدودة بسبب الازدحام من جميع أنواع الخلايا. يوصف هذا التأثير حيث ميخائيل-مينتن غير القياسية،

$$\frac{w_i(N + N_e)}{N + w_1 + w_2 + w_3}, \quad (11)$$

حيث w_i ، $i = 1, 2, 3$ تمثل أنواع مختلفة من الخلايا، N_e هو التوازن الكلي للكثافة من جميع أنواع الخلايا في الأنسجة الطبيعية، و N هي مقياس لمعدل النمو الأولي وردا الازدحام اللاحقة. من دون بعد N_e ، يختفي، والشروط التي تصف التفاعل بين الخلايا السرطانية (x)، الضامة (y)، والخلايا الطبيعية (z) هي

$$f(x, y, z) = \frac{\psi(N + 1)}{N + x + y + z} - x, \quad (12a)$$

$$d_x(x, y) = K_m y x^2, \quad (12b)$$

$$p_y(x, y, z) = \frac{Axy(N + 1)}{N + x + y + z} + s_0(1 + Sy), \quad (12c)$$

$$p_z(x, y, z) = \frac{z(N + 1)}{N + x + y + z}, \quad (12d)$$

$$d_y(x, y) = K_l y x^2, \quad (12e)$$

$$d_z(x, z) = 0, \quad (12f)$$

$$a_y(y) = \delta_l y, \quad (12g)$$

$$a_z(z) = z, \quad (12h)$$

$$\phi_y(t) = s_0, \quad \phi_z(t) = 0. \quad (12i)$$

لاحظ أن وجود الخلايا الضامة في الورم سببه جاذب كيميائي عام تنتجها الخلايا السرطانية، الأمر الذي يؤثر على المعلمات A و S في وظيفة انتشار $(py(x, y, z))$. نموذج يجعل افتراض أنه في غياب chemoattractants الورم، وهناك تدفق الأساسي الضامة في الأنسجة من الدورة الدموية (S_0). قد يكون سبب مثل هذا التدفق من chemoattractants الأخرى التي تنتجها الخلايا المناعية الأخرى (انظر، على سبيل المثال، فون Stebut وآخرون ٢٠٠٣).

على عكس الحالات التي نوقشت في الباب ٤.١ اللتان أعدتا كل من النماذج التي ناقشناها في هذا القسم استخدام الطرق التحليلية لفهم أفضل للديناميكيات لسكان الخلية الثلاثة. الفرق الحركي الرئيسي بين النموذجين هو أن واحدة تدعم التوازن خالية من الورم. (Radunskaya 2003A و de Pillis) تبين أن نموذجهم لديه حل للحالتين ثابت خالية من الورم مستقرا عند معدل نمو الورم أقل من "الكفاءة" من الجهاز المناعي فيما يتعلق بالقضاء على الورم. يتم قياس هذه "الكفاءة" من قبل مجموعة من المعلمات بما في ذلك معدل الخلايا المناعية التي تقتل خلايا السرطان، ومعدل التدفق المستمر للخلايا المناعية في موقع الورم، ومعدل موت الخلايا المبرمج (الموت الطبيعي) من الخلايا

المناعية. في المقابل، فإن نموذج من أوين و Sherratt (1998) لا يعتمد على حالة ثابتة مستقرة خالية من الورم، لذلك ستتمو الأورام الصغيرة اعتباطيا .

ويتسبب هذا عدم الاستقرار بمصطلح من الدرجة الثانية في العاشر وصف عملية قتل خلايا السرطان عن طريق الخلايا الضامة $(DX(x, y) = Kmyx^2)$. ينشأ مصطلح الدرجة الثانية من ثابت زائف تقريب لحالة تركيز المادة الكيميائية العامة التي تشارك في تفعيل وانتشار الخلايا الضامة. في حالة مستقرة خالية من الورم يمكن أن يستقر عن طريق الإدخال المستمر، أو التدفق المستمر للمواد الكيميائية (التي قد تتوافق مع العلاج من تعاطي المخدرات). إذا كانت تقريبية و Sherratt (1998) صالحة، ثم تشير نتائجها أن الخلايا الضامة وحدها لا يمكن استئصال الورم. (ومنذ ذلك الحين اكتشفت بالتجربة أن بعض الخلايا الضامة (M2) في الواقع تعزز نمو الورم، مانوفاني وآخرون. ٢٠٠٢).

بالإضافة إلى تحليل الاستقرار اللتان أعدتا كلا النموذجين في استخدام تقنيات التشعب لتحديد نقطة في فضاء المعلمة حيث تحدث التحولات بين حالة ثابتة مستقرة وغير مستقرة. de Pillis و Radunskaya (2001) والتركيز على كيفية السلوك يعتمد على النموذج على معدل تكاثر الخلايا المناعية (p) ، في حين أن (١٩٩٨) التركيز و Sherratt على الآثار المترتبة على المعدل الذي يتم إنتاج جاذب كيميائي عام (S) وعلى رد فعل الضامة لهذا جاذب كيميائي. في كلا النموذجين، للمعلمة متوسطة تتراوح من الممكن أن يكون لديك عدة دول مستقرة التعايش، أي مميزة (مستقرة) دول ثابتة حيث وجود ورم صغير يمكن أن تتعايش مع الخلايا الطبيعية والخلايا المناعية. في الأدب المناعي مثل هذا التعايش وتسمى الحالة المستقرة "مرحلة التوازن" (تتغ وآخرون ٢٠٠٨) وهي تمثل المرحلة الثانية من تفاعلات الورم المناعي، ومرحلتين أخرى يجري القضاء والهروب (Teng et al. 2008).

في الختام، هذين النموذجين معقدتين بما يكفي لاستخدامها للاستدلال على الظروف اللازمة لمعلومات مختلفة ذات الصلة البيولوجية التي من شأنها ضمان القضاء على الورم، دون خسائر كبيرة في خلايا الأنسجة السليمة. من ناحية أخرى، النماذج لا تزال بسيطة بما فيه الكفاية ليتم التحقيق من الناحية التحليلية. وتحليل هذه النماذج يبين أنه عندما يتم وصف ديناميكيات الورم المناعي عن طريق المصطلحات من الدرجة الأولى في العاشر، من الورم يمكن القضاء عليها بشكل دائم. من ناحية أخرى، عندما يتم وصف ديناميكية من حيث الدرجة الثانية في العاشر، والورم الانتكاس (في هذه الحالة، فإن اضطراب صغيرة من الورم في البيئة الصغير يسبب للورم النمو مرة أخرى).

٣.٤- نمو الورم عن طريق التضمين خلايا المستجيب والسيتوكينات:-

واحد من النماذج الأولى للتحقيق في دور السيتوكينات على انحدار الورم تم تطويره من قبل كيرشنر وبانيتا (١٩٩٨)، الذي حقق في تأثير الخلايا IL-2 و التائية السامة على ديناميكيات نظام الورم المناعي (انظر الشكل ٥ (ب)). المعادلات التي تصف ديناميكية بين الخلايا السرطانية (خ)، الخلايا المناعية (ص)، والسيتوكينات (ض) يمكن كتابة في الشكل الأكثر العام على النحو الاتي :-

$$x' = x f(x) - d_x(x, y), \quad (13a)$$

$$y' = \phi_y + p_y(x, y, z) - a_y(y), \quad (13b)$$

$$z' = \phi_z + p_z(x, y, z) - a_z(z). \quad (13c)$$

أشكال وظيفية محددة تبنت بواسطة (Kirschner and Panetta 1998) كانت :-

$$f(x) = r_2(1 - bx), \quad (14a)$$

$$d_x(x, y) = \frac{axy}{g_2 + x}, \quad (14b)$$

$$p_y(x, y, z) = cx + \frac{p_1 yz}{g_1 + z}, \quad (14c)$$

$$p_z(x, y, z) = \frac{p_2 xy}{g_3 + x}, \quad (14d)$$

$$d_y(x, y) = 0, \quad (14e)$$

$$a_y(y) = \mu_2 y, \quad (14f)$$

$$a_z(z) = \mu_3 z, \quad (14g)$$

$$\phi_y(t) = s_1, \quad (14h)$$

$$\phi_z(t) = s_2. \quad (14i)$$

نموذج يحقق نتائج على نوعين من العلاج المستمر: (a) حقن السيتوكينات (when $s_1 > 0$)، و (b) نقل بالتبني من الخلايا المناعية (من فرد إلى آخر، أو في المختبر تضخيم حصاد الخلايا المناعية من

فرد واحد وإعادة حقنه منهم) (عندما $s_2 > 0$). تظهر النتائج التحليلية والعديدية أنه في غياب أي علاج ($S_1 = S_2 = 0$) نموذج (١٣) يمكن أن تظهر ثلاثة سلوكيات: استمرار الأورام الكبيرة (مستضدات الاورام منخفضة)، التذبذب بين الأورام العيانية والمجهرية (للأورام المستضدات باعتدال) واستمرار الأورام النائمة، وهذا هو استمرار الخلايا السرطانية المتبقية (مولدة للأورام عالية). نموذج يسمح لإزالة ورم كامل فقط اذا ما قدم العلاج ولا سيما، العلاج المناعي الساييتوكاين المتبني ($S_2 = 0$, $S > 0$) يؤدي إلى حالة خالية من الورم مستقرة محليا، بشرط أن يكون معدل العلاج هو فوق مستوى حرج معين ($s_1 > s_1$ الحرجه $r_2 g_2 \mu_2 / a$). وبالمثل، فإن إدارة IL-2 وحده ($S_2 > 0$, $S_1 = 0$) يمكن أن يؤدي إلى إزالة الورم بشرط أن يكون المعدل الذي يدار العلاج (ساييتوكاين المدخلات تركيز في وحدة الزمن) فوق المستوى الحرج S_2 الحرجة $P_1 = \mu_2 \mu_3 g_1 / (P_1 - \mu_2)$ للأسف، وهذا يؤدي أيضا إلى استجابة مناعية غير محدود ($\infty = i.e., y$) الذي يسبب الأضرار التي لحقت بالمضيف. هذه النتيجة الرياضية يمكن ان تكون مرتبطة إلى آثار جانبية (أي الشعرية متلازمة تسرب) لوحظ في بعض المرضى بعد إعطاء جرعات كبيرة من Orucevic and IL-2 (Lala 1998). إعطاء العلاج على حد سواء في وقت واحد ($S_2 > 0$, S_1) يحسن من النتائج فقط عندما يكون المعدل الذي يدار IL-2 هو دون المستوى الحرج S_2 . في هذه الحالة، فمن الممكن أن تكون لهم حالة خالية من الورم حتى بالنسبة لمستضدات الاورام ضعيف جدا.

٤.٤ - ملخص نموذج الثلاث معادلات:-

وقد أدى تحليل نموذج الثلاث معادلات لرؤى بيولوجية كبيرة. للتفاعلات بين الخلايا السرطانية والخلايا المستجيبة، والسيتوكينات (خصوصا IL-2) يمكن أن يفسر ورم انتكاس على المدى الطويل. وترد أمثلة من السلوكيات المحتملة التي أظهرتها نموذج (١٣) في الشكل ٦ (b) و (d) و (f). تحليل النماذج يشير إلى أن جرعات كبيرة من IL-2، والعلاج الساييتوكاين وحده لا يمكنها القضاء على الورم دون التسبب في مشاكل مناعية (أي استجابة مناعية غير محدود). وثمة خيار العلاج الأفضل هو استخدام النقل بالتبني من الخلايا المناعية (إما وحدها أو بالاشتراك مع IL-2).

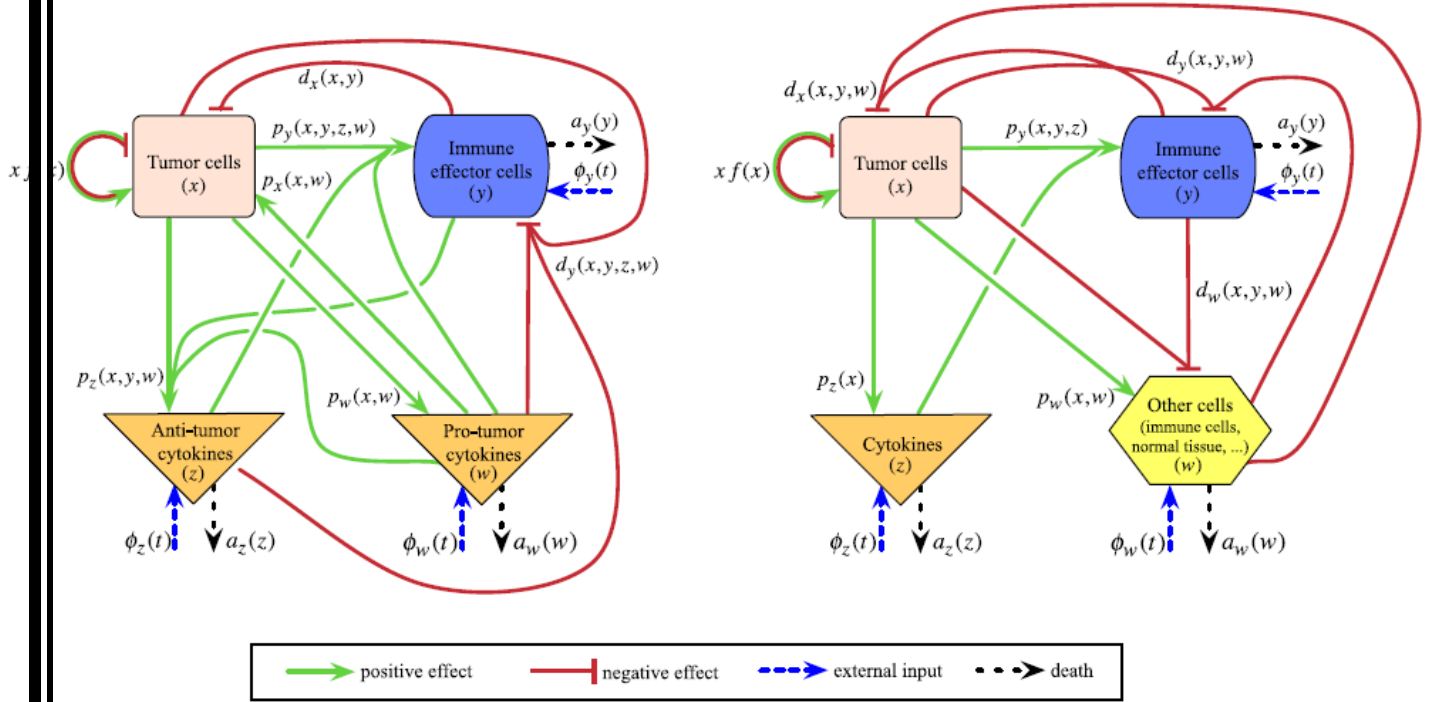
٤ - نموذج الأربعة معادلات:-

- التفاعلات بين الخلايا السرطانية وثلاثة مكونات أخرى من مكروية الورم

بصراحة نمذجة العنصر الثالث من مكروية الورم أدى إلى ديناميكيات النظام الجديد للورم المناعي، وإلى صياغة تفسيرات معقولة لهذه الديناميكيات. وهذا يطرح السؤال: هل لنا أن نتعلم شيئا جديدا عن طريق نمذجة العنصر الرابع؟ يبدو أن لهذا السؤال أهمية خاصة إذا أخذنا في عين الاعتبار تأثير IL-2 التي نوقشت في الفقرة ٤.٣. هذه ليست سوى واحدة من العديد من السيتوكينات المشاركة في الاستجابة المناعية. وعلاوة على ذلك، IL-2 في حد ذاته يساهم في إنتاج السيتوكينات الأخرى، مثل الإنترفيرون γ ، من خلال تنشيط الخلايا المناعية الأخرى (على سبيل المثال CD4 + والخلايا CD8

(+ T (Berner et al. 2007). ولعل أبرز ما هو مستعمل IL-2 الانتاج بمقدار السيتوكينات مثل IL-10 و TGF- β ، والتي يمكن أن تنتج عن أورام. هذا التثبيط غائب تماما من نموذج الثلاث معادلات، لذلك السؤال الطبيعي هو: ما هو تأثير ديناميكية نظام الورم المناعي عندما ندمج آثار السيتوكينات المثبطة؟ .

في هذا القسم، نستعرض نماذج تم الحصول عليها من تلك في الفقرة ٤ بإضافة المعادلة الرابعة (انظر الشكل ٧). هذه المعادلة إضافية يمكن أن تصف، على سبيل المثال، وديناميكيات



شكل ٧ التمثيل التخطيطي للنماذج الأربعة المتكونة من تفاعلات السرطان وجهاز المناعة التي وصفها في الفقرة 5. (a) نماذج تنطوي على نوعين من الخلايا ونوعين من الإشارات جزئية (واحد الذي يمنع من تعزيز نمو الورم). (b) النماذج التي تنطوي على ثلاثة أنواع من الخلايا ونوع واحد من جزئية التأثير. في لوحة (a)، لاحظ أن السيتوكينات الموالية للورم تعمل مباشرة على الخلايا السرطانية، لكنها أيضا تعزز نمو الورم بشكل غير مباشر: فهي تثبط إنتاج السيتوكينات المضادة للورم والحد من نمو الخلايا المستجيبة (التي لها بعد ذلك تعزيز أضعف تأثير على السيتوكينات المضادة للورم)

تركيز سايتوكاين (مثل TGF- β في Arciero وآخرون ٢٠٠٤، أو IL-2 في Nani and Freedman ٢٠٠٠)، أو ديناميكيات تركيز العلاج الكيميائي (كما هو الحال في Byrne وآخرون ٢٠٠٤). وهناك العديد من النماذج الديناميكية من تفاعلات الورم المناعي تصفها أربعة معادلات (انظر، على سبيل المثال، Bunimovich-Mendrazitsky وآخرون ٢٠٠٧؛ Nani and Freedman ٢٠٠٠؛ Szymanska 2003 و Villasana و Radunskaya 2003). بعض من هذه النماذج تتحقق في التفاعلات الوحيدة بين أربعة أنواع مختلفة من الخلايا (Bunimovich-

Mendrazitsky وآخرون ٢٠٠٧؛ Szymanska 2003)، في حين يركز البعض الآخر على التفاعلات بين الخلايا المناعية، وخلايا السرطان في مراحل مختلفة، والأدوية لعلاجيه (Villasana وRadunskaya 2003). وبعض من النماذج التي تشمل تأخير الوقت (Villasana وRadunskaya 2003). كل منهم تقديم رؤى مفيدة حول ديناميكيات النظام. على سبيل المثال، لاحظت التشعبات الثانوية رياضياً في بعض النماذج تظهر مدى تعقيد نتائج العلاج يمكن أن يكون (ناني وفريدمان ٢٠٠٠) في هذا القسم، نوضح قيم أربعة نماذج معادلة من خلال مراجعة مثالين التي تقدم نماذج تتحقق في الفقرة ٤. وتبين هذه الأمثلة. كيف معادلة إضافية لا تغيير ديناميكياتها الرئيسية للورم و لا تزال مساعدتنا من خلال توضيح التفاعلات المفصلة بين أربعة عناصر مختلفة من المكروية الورم. وتتكون هذه التفاعلات واضحة بشكل رئيسي من خلال التحقيقات التحليلية واسعة، استناداً إلى الخطية وتقريبية ضعيفة غير الخطية ونظرية التشعب. وبما أن هذه النماذج لا تظهر ديناميكيات ورم جديدة، فإننا لن نلخص النتائج العددية، كما فعلنا في الطوائف ٣ و ٤. ملخصات المحاكاة العددية من أربعة نماذج المعادلة يمكن العثور عليها في Arciero وآخرون. (٢٠٠٤) وSzymanska (2003).

نوعين من الخلايا ونوعين من السيتوكينات:-

المعادلات العامة التي تصف التفاعل موضح في الشكل ٧ (أ) التفاعل بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية، ونوعين من السيتوكينات، هي

$$x' = xf(x) - d_x(x, y) + p_x(x, w), \quad (15a)$$

$$y' = \phi_y(t) + p_y(x, y, z, w) - d_y(x, y, z, w) - a_y(y), \quad (15b)$$

$$z' = \phi_z(t) + p_z(x, y, w) - a_z(z), \quad (15c)$$

$$w' = \phi_w(t) + p_w(x, w) - a_w(w). \quad (15d)$$

هنا يشير x إلى سكان الخلايا السرطانية، y لسكان الخلايا المناعية، z إلى تركيز السيتوكينات المضادة للورم، و w لتركيز السيتوكينات الموالية للورم. معظم المصطلحات في (١٥) هي نفس تلك التي تمت مناقشتها في سياق نموذج الثلاث معادلات في الفقرة ٤ (والملخصة في الجدول ١). شروط جديدة هي: $p_x(x, w)$ ، أي نماذج التأثير الإيجابي للسيتوكاين w على نمو الورم. $d_y(x, y, z, w)$ ، أي نماذج التأثير السلبي لهذه السيتوكينات الموالية للورم والخلايا السرطانية لها على انتشار الخلايا المناعية. $p_w(x, w)$ و $a_w(w)$ ، أي نموذج على التوالي إنتاج من قبل ورم الخلايا والاضمحلال الطبيعي للسيتوكاين w المؤيدة للورم. في محاولة لتشمل التأثيرات المثبطة لـ $TGF-\beta$ على $IL-2$ ، لتحديد تفاعلات نظام الورم المناعي في (١٥)

باستخدام:-

$$f(x) = r(1 - k_1x), \quad (16a)$$

$$p_x(x, w) = \frac{p_2wx}{g_3 + w}, \quad (16b)$$

$$d_x(x, y) = \frac{a_1xy}{g_2 + x}, \quad (16c)$$

$$p_y(x, y, z, w) = \frac{cx}{1 + \gamma w} + \frac{p_1yz}{g_1 + z}, \quad (16d)$$

$$d_y(x, y, z, w) = \frac{yz}{g_1 + z} \cdot \frac{q_1w}{g_2 + w}, \quad (16e)$$

$$a_y(y) = 0, \quad (16f)$$

$$p_z(x, y, w) = \frac{p_3xy}{(g_4 + x)(1 + \alpha w)}, \quad (16g)$$

$$a_z(z) = \mu_2z, \quad (16h)$$

$$p_w(x, w) = \frac{p_4x^2}{\tau_c^2 + x^2}, \quad (16i)$$

$$a_w(w) = \mu_3w, \quad (16j)$$

$$\phi_y(t) = s, \quad \phi_z(t) = \phi_w(t) = 0. \quad (16k)$$

تحليل الاستقرار الخطي ، تحليل التشعب، والمحاكاة العددية لهذا النموذج تظهر أن الورم يسلك نفس السلوكيات الثلاثة التي لوحظت في غياب TGF- β . على وجه الخصوص، يمكن للأورام (أ) زيادة كبيرة جدا، (ب) التقلب بين أحجام كبيرة جدا وصغيرة جدا أو التذبذبات (ج) الخضوع التي تلتقي لثبط كتلة نائمة صغيرة. وهكذا، مثل وضع بساطة دون TGF- β ، يمكن هذا النموذج تظهر الورم الانتكاس، ولكن هناك فارق هام: بتركيزات عالية من TGF- β ، فمن الممكن الحصول على ورم كبير ومستمر (بغض النظر عن استئصال الورم، على عكس النموذج الأبسط). وهذا يشير إلى أن الأورام أكثر عدوانية، والتي تنتج تركيزات أعلى من TGF- β ، من الصعب السيطرة عليها.

ثلاثة أنواع من خلية واحدة سايتوكاين أو الكيموكاين:-

وهناك طريقة أخرى لتوسيع إطار معادلة الثلاثة من الفقرة ٤. يظهر في الشكل ٧ (ب). يمكننا أن نبدأ مع النماذج التي تمت مناقشتها في الفقرة ٤.٢ وإضافة معادلة أخرى لتركيز بعض سايتوكاين أو كيموكاين ، أو أننا يمكن أن تكمل نماذج من الفقرة ٤.٣ مع معادلة لعدد أو كثافة خلايا الأنسجة الطبيعية (أو أي نوع آخر من الخلايا). في كلتا الحالتين، والمعادلات التي تصف التفاعل بين كل هذه الخلايا والسيتوكينات هي :-

$$x' = xf(x) - d_x(x, y, w), \quad (17a)$$

$$y' = \phi_y(t) + p_y(x, y, z) - d_y(x, y, w) - a_y(y), \quad (17b)$$

$$z' = \phi_z(t) + p_z(x) - a_z(z), \quad (17c)$$

$$w' = \phi_w(t) + p_w(x, w) - d_w(x, y, w) - a_w(w). \quad (17d)$$

هنا، x يدل على تعداد سكان الخلايا السرطانية، y هو حجم سكان الخلية المستجيبة للمناعة، z هو تركيز سايتوكاين أو كيموكاين، في حين w هو حجم سكان خلية الأنسجة الطبيعية. تم تقديم النموذج الذي يندرج ضمن هذه الفئة من (بيرن وآخرون. (٢٠٠٤)) ويكمل نموذج (أوين و Sherratt (1998)) من خلال التركيز ليس على البلاءم العادية، ولكن على البلاءم التي هندستها لقتل الخلايا السرطانية. (بيرن وآخرون. (٢٠٠٤)) يفترض أن تتسلل البلاءم في الورم الناجم عن الجانب الكيميائي الذي ينتجها الورم. والمصطلحات التي تصف التفاعل بين الخلايا المختلفة وكيموكينات هي:

$$f(x) = \psi(1 - \phi x), \quad (18a)$$

$$d_x(x, y, w) = xy(\psi\phi + k_1) + \psi xw, \quad (18b)$$

$$p_y(x, y, z) = (y^* - y) \frac{\delta z}{1 + \alpha z}, \quad (18c)$$

$$d_y(x, y, w) = \sigma y(x + y + w), \quad (18d)$$

$$p_z(x) = x, \quad (18e)$$

$$a_z(z) = \lambda_0 z, \quad (18f)$$

$$p_w(x, w) = w(1 - w), \quad (18g)$$

$$d_w(x, y, w) = xw + yw, \quad (18h)$$

$$\phi_z(t) = \phi_y(t) = \phi_w(t) = 0. \quad (18i)$$

حتى مع أربعة معادلات، وهذا النموذج هو لا يزال بسيطاً بما فيه الكفاية ليتم التحقيق من الناحية التحليلية. على وجه الخصوص، وذلك باستخدام تحليلات الاستقرار الخطية وغير الخطية الضعيفة (أي التحليلات غير الخطية في الجوار من نقطة التشعب، ستيوارت عام ١٩٦٠، ماتكويسكي (١٩٧٠)، وكذلك نظرية التشعب (كوزنيتسوف ١٩٩٤)، بيرن وآخرون. (٢٠٠٤)) التحقيق في الآثار المترتبة على معلمتين (y^* و k_1) على قدرة البلاءم للقضاء على الخلايا السرطانية. أما بالنسبة

للمنموذج من (أوين و Sherratt 1998)، ونتائج (بيرن وآخرون ٢٠٠٤) تشير إلى أن الحالة الثابتة خالية من السرطان غير مستقرة خطياً، واضطرابات صغيرة في صدارة الورم المكروي إلى انتكاس الورم. عادة ما يتطور النظام إلى حالة مستقرة فيها عدة أنواع من الخلايا تتعايش. عندما معلمتين (y^* و $K1$) وتتنوع، حالة التعايش الثابتة مع $w=0$ ($x, y, z = 0$) يمكن أن يخضع التشعبات رتيب (عندما الجزء التخلي من معدل النمو صفراً عند نقطة التشعب) أو التشعبات متذبذبة (عندما يكون الجزء التخلي من معدل النمو غير الصفراً عند نقطة التشعب) نحو إقامة حالة تعايش ثابتة مع $w = 0$ ($x, y, z = 0$). ضعيف وقد استخدم تحليل الغير خطي للمزيد من التحقيق في هذه التشعبات في وقت واحد من الحالة المستقرة. وأظهرت نتائج التحليل وجود نوعين من الحلول متذبذبة فيها الخلايا السرطانية والخلايا المناعية تتعايش، في حالة واحدة معا وفي حالة أخرى دون خلايا الأنسجة الطبيعية. وبعد ذلك تأكدت هذه الحلول متذبذبة مع المحاكاة العددية.

ملخص نموذج الأربعة معادلات:-

النماذج المعروضة في الفقرات ٥.١ و ٥.٢ تشير إلى أن بما في ذلك آثار عنصر إضافي واحد من مكروية الورم لا يؤدي إلى أي سلوك جديد (مثل انحدار الورم كاملة). أنماط مماثلة لتلك التي حصلت مع معادلة الثلاثة نماذج : النمو المتسارع للخلايا السرطانية ونمو متذبذب، أو تسوس متذبذب. وهذا يشير إلى أن الآليات الضرورية للغاية بالفعل تم القبض على ثلاثة معادلات. ومع ذلك، هناك نماذج أكثر تفصيلاً وواقعية بيولوجياً مفيدة لأنها يمكن أن تساعدنا على صياغة فرضيات قابلة للاختبار. وقدمت مثلاً أنيقة من Arciero وآخرون. (٢٠٠٤) الذي اقترح أنه بغض النظر عن مستوى استتداد، والأورام العدوانية تنمو دائماً نحو القدرات الدفترية إذا كان إنتاج $TGF-\beta$ كبير بما فيه الكفاية . وعلى الرغم من تعقيد معادلة الأربعة نماذج هذه ، فإنها لا تزال بسيطة بما فيه الكفاية لتكون قابلة للتحقق التحليلي واسعة النطاق. ويمكن لهذه التحقيقات ان تكشف، على سبيل المثال، اتساع الاستجابة المناعية وعلاقته أحجام الخلايا السرطانية وسكان خلية الأنسجة الطبيعية.

نماذج إشراك خمسة أو أكثر من المعادلات:-

ويمكن الحصول على نماذج واقعية أكثر عن طريق تضمين أكثر من مكونات ورم البيئة الصغرى وللمزيد من معادلات. التكاليف الرئيسية لهذه الواقعية أكبر هي أن النماذج هي حتماً معلومات أقل جيداً (يجب أن تقدر أكثر من المعلومات مع نفس الكمية من البيانات) وهي أصعب بكثير لتحليل (عادة التحليل العددي فقط ممكناً). ومع ذلك، فقد أدى النماذج التي تشمل أكثر من أربعة معادلات إلى رؤى كبيرة في الآليات البيولوجية التي تنظم التفاعلات مع نظام الورم المناعي وركز مختلف المؤلفين على تفاصيل بيولوجية مختلفة ، بدءاً من تفاعلات بين سيتوكينات واضحة (على سبيل المثال، $TGF-\beta$ و $IFN-\gamma$) ومعقد التوافق النسيجي الكبير (MHC) من الدرجة الأولى وجزيئات الدرجة

الثاني (Kronik وآخرون ٢٠٠٨))، إلى التفاعلات بين تعدد سكان الخلايا المناعية، والخلايا الجذعية والسيتوكينات (على سبيل المثال، كابوتشيرو وآخرون ٢٠٠٦؛ كاستيغليون وبيكولي ٢٠٠٧؛ دي بوير وآخرون ١٩٨٥).

وقد وضعت واحدة من أقدم وأعقد النماذج للمعادلات الاعتيادية للتفاعل لنظام الورم المناعي عن طريق دي بوير وآخرون. (١٩٨٥)، الذي يعتبر التفاعل بين الخلايا السرطانية، التائية السامة للخلايا الليمفاوية، الضامة العادية والسامة للخلايا، المساعد خلايا (T + CD4)، وإنتاج الجزيئات مما يشير مثل IL-2 السيتوكينات. دي بوير وآخرون. (١٩٨٥) المستخدمة عشر المعادلات التفاضلية العادية إلى جانب المزيد من خمسة المعادلات الجبرية

وعلى الرغم من تعقيد نموذجهم، كانوا قادرين على الاستفادة منها في تطوير الفرضيات البيولوجية التي يمكن أن تفسر ديناميكيات نظام الورم المناعي المرصودة على وجه الخصوص، أنها أظهرت أن حجم الخلية المستجيبة (السامة للخلايا لمفاوية تائية) استجابة تعتمد على وقت الخلايا T المساعدة تصبح فعالة. التنشيط المبكر يؤدي إلى زيادة حادة في حجم الاستجابة المناعية. (دي بوير وآخرون. ١٩٨٥) وجدت أيضا أن استئصال الورم يلعب دورا هاما في تحديد نوع من الخلايا المناعية التي يتم تجنيدها للاستجابة المضادة للورم. على سبيل المثال، يشير نموذج أورام المستضدات ضعيفة ويهاجم بشكل رئيسي من قبل البلاعم، في حين أن الأورام المولدة بقوة يمكن القضاء عليها فقط من قبل الخلايا T للمفاوية السامة. ويمكن الاطلاع على استعراض موجز لهذا النموذج والمقارنة مع نماذج أخرى من هذا النوع في (Dullens وآخرون. ١٩٨٦)).

وقد استمدت العديد من النماذج متعددة المعادلات الأخرى لدراسة جوانب معينة من ديناميكيات الورم المناعي. على سبيل المثال، (كابوتشيرو وآخرون. ٢٠٠٦)) استخدم نموذج الستة معادلات للتحقق في دور IL-21 على الانتقال من المناعة الفطرية (ممثلة الخلايا القاتلة الطبيعية) إلى الحصانة التكيفية (ممثلة من قبل خلايا T + CD8)، والآثار المحتملة لعلاج السرطان المناعي. وتشير تلك المحاكاة العددية إلى IL-21 وينبغي أن تستخدم للسيطرة على الأورام غير المناعية، ولكن الأورام ليست عالية المناعة. أحد الأمثلة على ذلك أن نذكر هنا أن نموذج التحقيق في الآثار المترتبة على العلاج المناعي على الأورام الدبقية الخبيثة (هو نوع من ورم في المخ). في هذا النموذج، (Kronik وآخرون. ٢٠٠٨)) يعتبر التفاعل بين الخلايا السرطانية T السامة للخلايا الليمفاوية، واثنين من السيتوكينات (TGF- β و IFN- γ)، ومعقده التوافق النسيجي الكبير الأول والثاني الجزيئات. المحاكاة العددية للنموذج توقعت الجرعة السامة للخلايا الليمفاوية التائية المطلوبة لتحقيق الكفاءة العلاجية في علاج الأورام الدبقية الخبيثة (Kronik وآخرون ٢٠٠٨). ثم التحقق من صحة كتاب التنبؤات عن طريق مقارنتها مع مجموعتين من النتائج التجريبية (برجر وآخرون ١٩٨٥؛ كروز وآخرون ١٩٩٧).

الفصل الثالث

نقاش :-

زيادة تعقيد النموذج في خطوات :-

بدأنا هذا الاستعراض للنظر في أبسط النماذج الممكنة لنمو الورم، والتي تنطوي على المعادلة التفاضلية العادية الواحدة . هذه النماذج تصف فقط سكان خلية واحدة (الخلية السرطانية)، التي تخضع للتنظيم الذاتي من خلال عمليات تعتمد على الكثافة. في حين مثل هذه النماذج يمكن تركيبها بنجاح على العديد من الأمثلة على نمو الورم وهذه البيانات ومفيدة للتنبؤ في نمو الورم في غياب المعاملة التي لا يمكنها عرض نمو مؤقت يليه انحدار، وأنها لا تسمح لنا بالتحقيق في الآثار المترتبة على التفاعل مع أنواع أخرى من الخلايا والمواد الكيميائية.

ثم نستعرض ما تم تعلمه من نماذج تفاعل الخلايا السرطانية مع نوع واحد من الخلايا المناعية، قبل النظر في العنصر الثالث والرابع من مكروية الورم، مشيرا الى معادلة واحدة في وقت واحد.

وأخيرا، وصفنا لفترة وجيزة بعض نماذج المعادلات الاعتيادية أكثر تفصيلا تنطوي على العديد من المعادلات لأنواع عديدة من الخلايا والجزيئات المؤشرة. أكدنا على الهيكل العام للنماذج، وذلك باستخدام وظائف عامة من حيث التفاعل، وأشار إلى نماذج معينة لتحديد أشكال ووظيفية كل من هذه الشروط.

المؤلفون الذين قمنا باستعراض بناء نماذجهم في خطوات عمل الطريقة التي لدينا. القيام بذلك قد سمح لنا بتطوير رؤية أكثر وضوحا من الدوافع والفوائد والتكاليف لزيادة تعقيد النموذج. من حيث سلوك المتغيرات الملحوظة حاليا، ونماذج أبسط كثيرا ما يحمل نفس ديناميكيات كنماذج أكثر تعقيدا، ولكن النماذج دمج المزيد من التفاصيل البيولوجي تسمح لنا لإجراء الدراسات النظرية التي توضح الآليات الكامنة وراء المناعية اللأورام واقتراح فرضيات وخاصة فيما يتعلق treatment- التي يمكن اختبارها تجريبيا.

٢.٧- البحوث ذات الصلة التي لم نستعرضها :-

قد يقتصرنا الاهتمام كلياً إلى نماذج المعادلات الاعتيادية، التي تقارب سكان الخلية كسلسلة متصلة وتحمل ضمناً أن جميع السكان مختلفة من الخلايا يتم خلط متجانس. ويبدو أن هذه تقريبية ومناسبة لدراسات السرطان وتفاعلات الجهاز المناعي في سياق أمراض جهازية التي ليست معزولة في ورم واحد، بغض النظر عن ما إذا كنا نعرف كل المواقع من الخلايا السرطانية في الجسم. فمن أقل وضوحاً أن قصائدها هي مناسبة حقاً لنمذجة تفاعلات الخلايا المناعية مع الورم معزولة واحد. من الناحية المثالية، يجب أن يتم التحقق من استنتاجات المستخلصة من نماذج المعادلات الاعتيادية باستخدام النماذج التي تنظر في التحوط من الخلايا الفردية و أو الهيكل المكاني. هناك عدة طرق للقيام بذلك.

أي من النماذج المعادلات التفاضلية الاعتيادية التي وصفناها يمكن إعادة صياغتها باعتبارها نموذج يحركها الحدث، الذي يتعامل مع عدد صحيح من الخلايا. انجازاتهم الدقيقة للعمليات العشوائية المرتبطة يمكن أن تتولد باستخدام خوارزمية غيليسبي القياسية (غيليسبي ١٩٧٦). في الحد من الخلايا والمواد الكيميائية أذات الاعداد الكبيرة جداً، وسلوك النماذج العشوائية يتقارب لتلك المعادلات التفاضلية الاعتيادية من (كورتز ١٩٧١)، ولكن بالنسبة للسكان الصغيرة تسلك سلوك مختلف. لأن الورم والخلايا المناعية للسكان كبيرة جداً (على سبيل المثال، في الفئران، فهي من أجل ١٠٦-١٠٩ الخلايا)، ونادراً ما يتم تحقيق هذا النهج العشوائي على المستوى الخلوي لنماذج الورم المناعي (على الرغم من أن هناك نماذج عشوائية تحقق العمليات المناعية المختلفة على المستوى الجزيئي، (تشارجي وآخرون ٢٠٠٥؛ وآخرون ٢٠٠٥).

يطرح مصدر آخر مثال من الطفرات الجينية التي تحدث أثناء تطور الخلايا السرطانية، أو من التغيرات في البيئة (مثل توريد المواد الغذائية). وقد أدرجت هذه الآثار العشوائية إلى النموذج الرياضي بواسطة بواسطة (أ) بدءاً من نموذج القطعية وإضافة مصطلحات الضوضاء (انظر و Trimper 2009)، أو (ب) باستخدام النماذج القائمة على العامل، الذي يوصف تطور الزمن من الخلايا الفردية من أنواع مختلفة من خوارزميات الكمبيوتر (Lollini وآخرون ٢٠٠٦؛ بابالاردو وآخرون ٢٠٠٦). نماذج من نوع (أ) عادة تصف عدد قليل من التفاعلات البيولوجية التي تؤدي إلى نمو الورم أو الانحدار.

وكمثال على ذلك، فإن النموذج من (بوس و Trimper 2009) هو نموذج معادلة واحدة لنمو الورم نماذج من نوع (ب) ويمكن أن تشمل عدداً كبيراً جداً من التفاعلات البيولوجية التي تصف العمليات المناعية العشوائية المعقدة، مثل جيل عشوائي من مختلف الخلايا المناعية أو تفاعلات الخلية التالية. نموذج (Lollini وآخرون ٢٠٠٦)، على سبيل المثال، يصف تطور ١٧ من المتغيرات المختلفة. جهاز المناعة الحقيقي معقد للغاية، يشارك فيه المئات من أنواع الخلايا المتميزة وجزيئات مميزة. من

النماذج التي تحاول شمل نسبة كبيرة من هذا التعقيد لا يمكن تحليلها إلا من خلال المحاكاة. النماذج الأكثر واقعية هي: (ط) النماذج القائمة على العامل، والتي تعرف على مستوى الفرد (خلية بيولوجية)، و (ب) نماذج الآلي والخلوية، والتي تعرف على مستوى الموقع المكاني (الخلية الجسدية). النماذج القائمة على تحديد القواعد التي تنطبق على كل خلية بيولوجية فردية، في حين أن النماذج الآلي والخلوية وتحدد القواعد التي تنطبق على كل خلية جسدية، كل واحدة منها قد تكون أو لا تحتوي على واحد أو أكثر من الخلايا البيولوجية.

وقد تم نشر عدد قليل من النماذج القائمة على العامل والآلية الخلوية من تفاعلات الورم المناعي (على سبيل المثال، Malet ودي Pillis 2006؛ Gerlee وأندرسون 2009؛ Mansury وLollini؛ Diesboeck 2003 وآخرون 2006b). الأركون وآخرون 2003). بعض من هذه النماذج هي حتمية (Mansury وآخرون، 2006)، في حين أن البعض الآخر مؤشر ستوكاستيك (Lollini وآخرون، 2006b). الغالبية العظمى من هذه النماذج تركز على ديناميكيات الخلايا السرطانية في استجابة للبيئة المحيطة بها، والتي تتألف من أنواع أخرى من الخلايا (خلايا الأنسجة المناعية والطبيعية) والمواد الغذائية (مثل الكلوكون والأكسجين). تطور من المواد الغذائية على غرار عموما المعادلات التفاضلية الجزئية (Malet ودي Pillis 2006؛ Gerlee وأندرسون 2009؛ Mansury وLollini؛ Diesboeck 2003 وآخرون 2006b). (2006).

في حين أن النماذج من هذا النوع لديها القدرة على تقديم أكثر دقة لورم البيئات الصغيرة (انظر، المثال، Lollini وآخرون، 2006b)، فهي صعبة للغاية للتحليل بسبب تعقيدها هو محير، لا بد من محاكاة عدة مرات لكل مجموعة المعلمة من الفائدة، وأنها تنطوي على العديد من المعلومات مع القيم التي لا يمكن تقديرها بشكل موثوق من البيانات الموجودة (لذلك يجب أن تفكر). ومع ذلك، / نماذج الآلي الخلوية القائم على وكيل لديها القدرة على أن تكون مفيدة للغاية لاختبار فرضيات محددة للغاية التي لا يمكن حتى أن تكون ممثلة في أبسط النماذج، والتأكد من أن النتائج التي تم الحصول عليها مع أبسط النماذج هي قوية لإدراج أكبر بكثير من التفصيل البيولوجي. لمراجعة أشمل من هذه النماذج، انظر ثورن وآخرون. (2007).

وقد استخدم الهيكل المكاني للمعادلات التفاضلية الجزئية على نطاق واسع لنموذج الجوانب المكانية لنمو الأورام الصلبة والتفاعلات نظام السرطان المناعي، ونوقشت في العديد من الأوراق البحثية (على سبيل المثال، Matzavinos وآخرون 2004؛ أوين وآخرون 2004؛ ويب وآخرون 2007؛ انغ وآخرون 2009، والمراجع فيه)، ومقالات المراجعة (على سبيل المثال، بيرن وآخرون 2006؛ مارتينز وآخرون 2007؛ ROOSE وآخرون 2007؛ قسيس 2008؛ ناجي 2005). وخلافا للنماذج الآلي الخلوية التي نوقشت أعلاه وعلى الرغم من زيادة التعقيد الرياضي الناجمة عن أبعاد كثيرة المكانية نماذج المعادلات التفاضلية الجزئية يمكن فحص منتجة باستخدام التقنيات التحليلية المعروفة (على سبيل المثال، وتقنيات لإثبات وجود أنواع مختلفة من الحلول، أو أساليب موجهة لتقدير نمو الورم الكروية).

٣.٧- اتجاهات بحوث المستقبل :-

كما أشار خلال هذا الاستعراض، ومعظم النماذج الرياضية في التركيز على اداب الخلايا المناعية المستجيبة (على سبيل المثال، خلايا $CD8 + T$ ، الخلايا القاتلة الطبيعية والضامة). ومع ذلك، تشير النتائج المناعية التجريبية الأخيرة، و يحتمل أن تكون مثمرة جديدة للبحث في النمذجة الرياضية. ونحن نذكر لفترة وجيزة اثنين من هذه الاتجاهات أدناه.

ودور المستجيب للخلايا $CD4 + T$ وحتى وقت قريب، وقد تولى خلايا $CD4 + T$ لديك سوى دور مساعد، وتنشيط خلايا $CD8 + T$ لقتل الخلايا السرطانية (بينيت وآخرون ١٩٩٧). وأشارت النتائج التجريبية الجديدة دورا أكثر مباشرة لخلايا $CD4 + T$ (ماتيس وآخرون ٢٠٠٣؛ بيريز دياز وآخرون ٢٠٠٧؛ تشانغ وآخرون ٢٠٠٩). على وجه الخصوص، ويبدو أن هذه الخلايا لها دور المستجيب من خلال السيتوكينات و chemokines أنها تنتج (ماتيس وآخرون ٢٠٠٣؛ تشانغ وآخرون ٢٠٠٩). وهذا يعني أن خلايا $CD4 + T$ يمكن أن تقتل الخلايا السرطانية حتى في حالة عدم وجود خلايا $CD8 + T$ والخلايا القاتلة الطبيعية. وعلاوة على ذلك، يبدو أنهم أكثر كفاءة في رفض الأورام من خلايا $CD8 + T$ (بيريز دياز وآخرون ٢٠٠٧). لفهم هذا من الناحية النظرية، هناك حاجة إلى نماذج رياضية جديدة أن التركيز على خلايا $CD4 + T$ وآليات بيولوجية معينة هذه الخلايا تستخدم لمهاجمة السرطان. وينبغي لهذه النماذج تسهيل وضع فرضيات جديدة حول التفاعلات بين هذه الخلايا وغيرها من أنواع المناعة

ينبغي أن توصف النماذج المحتملة للتفاعل الخلايا السرطانية- $CD4 + T$ لا يقل عن ثلاثة معادلات نماذج التغيير في عدد الخلايا السرطانية وخلايا $CD4 + T$ وتركيز السيتوكينات الورم القمعية (مثل IL-2 أو IL-4). ومع ذلك، مقابل (١٣) حيث تقتل الخلايا المناعية للخلايا السرطانية، في نماذج جديدة، فإن السيتوكينات تقتل الخلايا السرطانية (وبالتالي DX (خ، ض)؟ = ٠). ان الدور الوحيد من الخلايا المناعية أن يكون لإنتاج هذه السيتوكينات التالية تفعيل نتيجة للتفاعلات مع المستضدات المرتبطة الورم.

وقد حفزت على حد سواء الموالية للورم ومكافحة الأورام الضامة وثمة اتجاه جديد في العلاج المناعي للسرطان عن طريق القدرة على الضامة مهندس التي تقتل الخلايا السرطانية. في الفقرة ٥ ناقشنا النموذج الرياضي للبايرن وآخرون. (٢٠٠٤)، الذي تم تصميمه لدراسة هذه الخلايا الضامة في حال الورم. هذا النموذج، فضلا عن غيرها من القصيدة (أوين و Sherratt 1998)، والمعادلات التفاضلية الجزئية (أوين وآخرون ٢٠٠٤؛.. وب وآخرون ٢٠٠٧) نماذج ينصب على النشاط المضاد للأورام الضامة. ومع ذلك، يمكن الطبيعية (غير هندستها) الضامة لحث على حد سواء المؤيدة للورم وتأثيرات مضادة للورم اعتمادا على البيئة خلوى (الكراث وهاريس ٢٠٠٢). على وجه الخصوص،

لديهم تأثير مضاد للورم عند تفعيلها في وجود $TNF-\alpha$ أو الإنترفيرون γ (تفعيل الكلاسيكية) وتأثير المؤيدة للورم عندما تتعرض لـ IL-4 أو IL-13 (مانتوفاني وآخرون ٢٠٠٢). في الواقع، أظهرت الدراسات الحديثة ان سرطان الثدي، البلاعم المرتبطة بالورم يكون لها تأثير في المقام الأول الأورام الموالية (الكراث وهاريس ٢٠٠٢). ومن هنا، قبل نشر الأورام المعدلة وراثيا "البلاعم مصممة" في الجسم الحي أنه سيكون من المفيد تحقيق الإمكانيات النظرية من أجل تعزيز السرطان، فضلا عن الكبت. وهذا هو اتجاه الأبحاث حيث يمكن للنماذج الرياضية ان تساهم بشكل كبير.

استنتاج:-

توفر النماذج الرياضية إطار نظري قيم من خلال الآليات المناعية للأورام التي يمكن اكتشافها أو توضيحها. ومع ذلك، على حد علمنا، لم يتم اختباره غالبية الآليات التي نوقشت في هذا الاستعراض تجريبيا. فقط عدد قليل من النماذج الرياضية المذكورة هنا (على سبيل المثال، دي بوير وآخرون ١٩٨٥؛ كابوتشيرو وآخرون ٢٠٠٦؛ Lollini وآخرون ٢٠٠٦b). حظيت باهتمام المناعة " (على سبيل المثال، مقرن وهورست ١٩٨٦؛ دي كارلو وآخرون ٢٠٠٧ ، Lollini وآخرون ٢٠٠٦a؛ بابالاردو وآخرون ٢٠٠٥). وفي معظم هذه الحالات، وأوراق المناعية مجرد يقر النتائج المتحصله عليها مع النماذج الرياضية (على سبيل المثال، دي كارلو وآخرون ٢٠٠٧). هناك عدد قليل جدا من الحالات من النتائج التجريبية أو السريرية يجري مقارنتها مع تنبؤات النماذج الرياضية (مثالين هي مقرن وهورست ١٩٨٦ وبابالاردو وآخرون ٢٠٠٥). ونحن نعتقد أن التفاعلات أوثق بين المناعة السرطانية والرياضيات سيفيد هذا المجال.

المصادر

- Adam, J., & Bellomo, N. (1997). A survey of models for tumor-immune system dynamics. Basel:
- Birkhäuser.
- Alarcon, T., Byrne, H., & Maini, P. (2003). A cellular automaton model for tumor growth in inhomogeneous
- environment. J. Theor. Biol., 225, 257–274.
- Araujo, R., & McElwain, D. (2004). A history of the study of solid tumor growth: the contribution of
- mathematical modeling. Bull. Math. Biol., 66, 1039–1091.
- Arciero, J., Jackson, T., & Kirschner, D. (2004). A mathematical model of tumor-immune evasion and
- siRNA treatment. Discrete Contin. Dyn. Syst., Ser. B, 4(1), 39–58.
- Bajzer, Z., Maru^{ci}c, M., & Vuk-Pavlovi^c, S. (1996). Conceptual frameworks for mathematical modeling
- of tumor growth dynamics. Math. Comput. Model., 23(6), 31–46.
- Banerjee, S., & Sarkar, R. (2008). Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of
- malignant tumor growth. BioSystems, 91, 268–288.
- Bellomo, N., & Delitala, M. (2008). From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modeling
- mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. Phys. Life Rev., 5, 183–
- ٢٠٦
- Bellomo, N., & Preziosi, L. (2000). Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and
- its interactions with the immune system. Math. Comput. Model., 32, 413–452.
- Bellomo, N., Li, N., & Maini, P. (2008). On the foundations of cancer modeling: selected topics, speculations
- and perspectives. Math. Mod. Methods Appl. Sci., 18(4), 593–646.
- Bennett, S., Carbone, F., Karamalis, F., Miller, J., & Heath, W. R. (1997). Induction of a CD8⁺ cytotoxic
- T lymphocyte response by cross-priming requires cognate CD4⁺ T cell help. J. Exp. Med., 1986(1٧٠–٦٥٠),
- Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review 29

- Berner, V., Liu, H., Zhou, Q., Alderson, K. L., Sun, K., Weiss, J. M., Back, T. C., Longo, D. L., Blazar, B. R., Wiltout, R. H., Welniak, L. A., Redelman, D., & Murphy, W. J. (2007). IFN- γ mediates CD4⁺ T-cell loss and impairs secondary antitumor responses after successful initial immunotherapy. *Nat. Med.*, 13, 354–360.
- Boon, T., & van der Bruggen, P. (1996). Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J. Exp. Med.*, 183, 725–729.
- Bose, T., & Trimper, S. (2009). Stochastic model for tumor growth with immunization. *Phys. Rev. E*, 79, 5.
- Bunimovich-Mendrazitsky, S., Shochat, E., & Stone, L. (2007). Mathematical model of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer. *Bull. Math. Biol.*, 69, 1847–1870.
- Burger, P., Vogel, F., Green, S., & Strike, T. (1985). Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognosis implications. *Cancer*, 56, 1106–1111.
- Burnet, F. (1957). Cancer: a biological approach. *Br. Med. J.*, 1, 779–786.
- Burnet, F. (1967). Immunological aspects of malignant disease. *Lancet*, 1, 1171–1174.
- Byrne, H., Cox, S., & Kelly, C. (2004). Macrophage-tumor interactions: in vivo dynamics. *Discrete Contin. Dyn. Syst., Ser. B*, 4(1), 81–98.
- Byrne, H., Alarcon, T., Owen, M., Webb, S., & Maini, P. (2006). Modeling aspects of cancer dynamics: a review. *Philos. Trans. R. Soc. A*, 364, 1563–1578.
- Cappuccio, A., Elishmereni, M., & Agur, Z. (2006). Cancer immunotherapy by Interleukin-21: potential treatment strategies evaluated in a mathematical model. *Cancer Res.*, 66(14), 7293–7300.
- Castiglione, F., & Piccoli, B. (2007). Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *J. Theor. Biol.*, 247, 723–732.
- Castro, M., Klamt, F., Grieneisen, V., Grivicich, I., & Moreira, J. (2003). Gompertzian growth pattern

- correlated with phenotypic organization of colon carcinoma, malignant glioma and non-small cell
- lung carcinoma cell lines. *Cell Proliferation*, 36, 65–73.
- Chaplain, M. (2008). Modelling aspects of cancer growth: insight from mathematical and numerical analysis
- and computational simulation. In *Lecture notes in mathematics: Vol. 1940. Multiscale problems in the life sciences* (pp. 147–200). Berlin: Springer
- Chatterjee, A., Mayawala, K., Edwards, J., & Vlachos, D. (2005). Time accelerated Monte Carlo simulations
- of biological networks using the binomial τ -leap method. *Bioinformatics*, 21(9), 2136–2137.
- Chignola, R., & Foroni, R. (2005). Estimating the growth kinetics of experimental tumors from as few as two determinations of tumor size: implications for clinical oncology. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*
- 2005, 52(10), 1150–1158.
- de Boer, R., Hogeweg, P., Dullens, H., de Weger, R., & den Otter, W. (1985). Macrophage T lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model. *J. Immunol.*, 134(4), 2748–
- 2758.
- de Pillis, L., & Radunskaya, A. (2001). A mathematical tumor model with immune resistance and drug
- therapy: an optimal control approach. *Comput. Math. Methods Med.*, 3(2), 78–100.
- de Pillis, L., & Radunskaya, A. (2003a). The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case
- study. *Math. Comput. Model.*, 37, 1221–1244.
- de Pillis, L., & Radunskaya, A. (2003b). A mathematical model of immune response to tumor invasion. In *Computational fluid and solid mechanics. Proceedi*