

مدل‌سازی ریاضی تاثیر چاقی بر ابتلا، پیشرفت و درمان سرطان روده

آناهیتا بابائی^۱، اباذر عرب عامری*^۲

۱ دانشجوی کارشناسی ارشد گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه زنجان، a.babaei@znu.ac.ir

۲ استادیار گروه مهندسی برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه زنجان، arabameri@znu.ac.ir

چکیده

چاقی یک عامل خطرناک برای انواع سرطان‌ها است؛ بنابراین حفظ وزن سالم از طریق رژیم غذایی، ورزش و شیوه درمانی برای پیشگیری و مدیریت سرطان مهم است. این امر بررسی بیشتر رابطه چاقی و سرطان و تأثیر آن بر پاسخ تومور به درمان‌های مختلف را الزامی می‌کند. در این مقاله یک مدل ریاضی برای بررسی این ارتباط ارائه می‌شود. این مدل شامل سلول‌های سرطانی روده در تعامل با سلول‌های سالم، سلول‌های سیستم ایمنی و چربی ذخیره‌شده در بدن است. هدف اصلی، به‌دست آوردن دیدگاهی در مورد اثرات کیفی و کمی رژیم‌های غذایی کم‌کالری و پرکالری بر پیشگیری و پیشرفت سرطان و پاسخ به شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که پاسخ سیستم ایمنی و رژیم غذایی نقش مهمی در ارتقاء سلامت، پیشگیری از سرطان و بهبود نتایج درمان ایفا می‌کنند.

کلمات کلیدی: ایمنی‌درمانی، چاقی، سرطان روده، شیمی‌درمانی، مدل‌سازی ریاضی

۱- مقدمه

کم‌حرکی و پرخوری باعث چاقی و اضافه وزن افراد می‌شود. چاقی یک عامل خطرناک برای طیف وسیعی از بیماری‌های مرگبار از جمله دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، مشکلات قلبی و عروقی و برخی سرطان‌ها است [۱، ۲]. در میان عوامل مختلف، ارتباط بین چاقی و سرطان روده به خوبی شناخته شده است. سرطان روده (CC)^۱ به دلیل ابتلای زیاد، به عنوان یک نگرانی با اولویت بالا مطرح می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که خطر نسبی ابتلا به سرطان روده در مردان چاق بین ۱/۳۷ تا ۱/۹۵ درصد است و این سرطان به عنوان سومین سرطان شایع در

¹ Colon cancer

مردان و دومین سرطان شایع در زنان شناخته می‌شود. این نوع سرطان، ۱۰ درصد از کل سرطان‌های تشخیص داده شده در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد. این آمار هر ساله به حدود ۲ میلیون مورد جدید و بیش از نهمصد هزار مرگ در سطح جهان افزایش می‌یابد. با این حال، کاهش مصرف کالری می‌تواند به پیشگیری از ابتلا به این نوع سرطان کمک کند [۲-۵].

در زمینه‌ی سرطان روده، مدل‌های ریاضی می‌توانند برای درک بهتر نحوه ایجاد و پیشرفت بیماری و شناسایی عوامل بیماری‌زا از طریق شبیه‌سازی‌های محاسباتی به کار گرفته شوند. مدل‌های ریاضی می‌توانند برای طراحی راهبردهای جدید پیشگیری و بهبود روش‌های موجود مورد استفاده قرار گیرند. این مدل‌ها محققان را قادر می‌سازند تا به صورت دقیق‌تر به این بیماری بپردازند، عوامل خطر را شناسایی کنند، اقدامات پیشگیرانه‌ی مؤثرتری طراحی کنند و شرایط آزمایش‌نشده را پیش‌بینی کنند.

چندین مدل ریاضی به بررسی ارتباط بین چاقی و سرطان پرداخته‌اند. نویسندگان [۱] یک مدل ریاضی برای بررسی تأثیر چاقی بر سرطان و سیستم ایمنی بدن ایجاد کردند. این مدل هم رشد تومور و هم پاسخ ایمنی را در نظر می‌گیرد و تأثیر چاقی بر آن‌ها را لحاظ می‌کند. مطالعه‌ی [۶] به بررسی اثر چاقی در بازه زمانی شیمی‌درمانی در درمان سرطان پرداخته‌است. محققین این مطالعه از یک مدل ریاضی برای تحلیل چگونگی تأثیرگذاری عواملی مانند رشد تومور، پاسخ ایمنی و اثرات چاقی بر کارایی شیمی‌درمانی استفاده کرده‌اند. این مدل نشان می‌دهد که چاقی می‌تواند در تنظیم بازه زمانی شیمی‌درمانی برای کنترل بهینه‌ی تومور، موثر باشد. تحقیق [۷] یک مدل ریاضی را بررسی کرده‌است که سلول‌های چربی، سلول‌های توموری و سلول‌های سالم را برای تحلیل رشد تومور در نظر گرفته‌است. این مدل تأخیر زمانی را برای در نظر گرفتن پاسخ دیر هنگام سلول‌های چربی به سلول‌های توموری اثر داده‌است. تحلیل‌های صورت گرفته روی مدل نشان داد که تأخیر در پاسخ سلول‌های چربی یک عامل موثر بر روند رشد تومور است. مقاله‌ی [۸] یک مدل ریاضی را بررسی کرده‌است که چاقی و پیشرفت تومور را با در نظر گرفتن تأخیر زمانی مرتبط ساخته‌است. در این مقاله، محققان چگونگی تأثیر سلول‌های چربی بر رشد و پایداری تومور را تجزیه و تحلیل کرده‌اند. آن‌ها دریافتند که تأخیر بین پاسخ سلول‌های چربی و وجود تومور نقش مهمی در الگوهای رشد تومور دارد. تحقیق [۹] بر یک مدل ریاضی متمرکز است که چگونگی تأثیرگذاری چاقی بر شیمی‌درمانی در درمان سرطان را شبیه‌سازی کرده‌است. با تحلیل پایداری مدل، پیش‌بینی شد که چاقی چگونه بر اثربخشی بلندمدت شیمی‌درمانی تأثیر می‌گذارد.

در این پژوهش، ما به طور اختصاصی به رابطه‌ی بین سرطان روده و چاقی می‌پردازیم. ما یک مدل سرطان روده-چاقی - سیستم ایمنی را در قالب معادلات دیفرانسیل معمولی پیشنهاد و تحلیل می‌کنیم. ما بر نقش چاقی به عنوان یک عامل خطر که ممکن است سرطان روده را وخیم‌تر کند، تمرکز می‌کنیم.

۲- روش‌شناسی

۲-۱- مدل‌سازی درمان با شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی

پژوهشگران [۱] مدلی ارائه کردند و در آن راهبردهای بهینه‌ی شیمی‌درمانی را گنجانده [۶]. همچنین بر اساس یافته‌های [۱]، مطالعه‌ی [۱۰] درمان ترکیبی اینترلوکین-۲ (IL-2)^۱ و ایمنی‌درمانی سلولی پذیرشی (ACIs)^۲ را نیز به مدل اضافه کرد و تأثیر هر دو رژیم غذایی کم‌کالری و پرکالری را بر اثربخشی درمان با ایمنی‌درمانی بررسی کرد.

در این مطالعه مدلی ارائه می‌شود که هر دو درمان فوق را ترکیب می‌کند، چراکه اثربخشی و بلندمدت بودن پاسخ این درمان ترکیبی طبق مطالعات پیشین بهتر از روش‌های دیگر است [۱۱، ۱۲]. تا کنون مدل ریاضی که این روش ترکیبی را توصیف کند، ارائه نشده است.

مدل مورد مطالعه‌ی ما، از معادلات مدلی که Ku-Carrilo و همکارانش [۱] ارائه دادند، استفاده می‌کند. مدل مورد بررسی آن‌ها، با استفاده از سیستم معادلات دیفرانسیل معمولی به بررسی تأثیر چاقی بر رشد سرطان پرداخته است.

معادلات مدل ما به صورت زیر است (عبارت‌هایی که به [۱] اضافه شده‌اند بولد شده‌اند):

$$\dot{I} = s + \frac{\rho IT}{\alpha + T + \mu F} - c_1 IT - d_1 I - a_1(1 - e^{-u})I + \delta(t)\sigma_1 \quad (۱)$$

$$\dot{T} = r_1 T(1 - b_1 T) - c_2 IT - c_3 TN + c_5 TF - a_2(1 - e^{-u})T - \gamma(t)T \quad (۲)$$

$$\dot{N} = r_2 N(1 - b_2 N) - c_4 TN - a_3(1 - e^{-u})N \quad (۳)$$

$$\dot{F} = r_3 F(1 - b_3 F) - c_6 TF - a_4(1 - e^{-u})F \quad (۴)$$

$$\dot{u} = v(t) - d_2 u \quad (۵)$$

در اینجا $I(t)$ چگالی سلول‌های ایمنی در زمان t ، $T(t)$ چگالی سلول‌های سرطانی در زمان t ، $N(t)$ چگالی سلول‌های سالم در زمان t و $F(t)$ چگالی سلول‌های چربی در زمان t است. همه ضرایب مثبت هستند و عبارت $\frac{\rho IT}{\alpha + T + \mu F}$ در (۱)، پاسخ سیستم ایمنی ناشی از سلول‌های سرطانی را مدل می‌کند. نرخ s افزایش سلول‌های سیستم ایمنی را توصیف می‌کند. پارامتر d_1 ، میزان مرگ طبیعی سلول‌های ایمنی است. عبارت $\delta(t)\sigma_1$ سرعت ورود ایمنی‌درمانی ضد تومور خارجی به سیستم را نشان می‌دهد. در اینجا، $\delta(t)$ به عنوان پارامتر کنترلی برای درمان IL-2 عمل می‌کند. سرعت رشد سلول‌های سرطانی، سلول‌های طبیعی و سلول‌های چربی به ترتیب با r_1 ،

¹ Interleukin-2

² Adoptive cellular immunotherapy

r_2 و r_3 مدل می‌شود. پارامترهای b_1 ، b_2 و b_3 به ترتیب معکوس ظرفیت حمل سلول‌های تومور، سلول‌های طبیعی و سلول‌های چربی را نشان می‌دهند. پارامترهای c_1 ، c_2 ، c_3 ، c_4 ، c_5 و c_6 ضرائب رقابت هستند. ثابت‌های a_1 ، a_2 ، a_3 و a_4 به ترتیب اثربخشی دارو (نرخ نابودی) برای جمعیت‌های I ، T ، N و F نشان می‌دهند. پارامتر d_2 نرخ کاهش مربوط به تجزیه یا دفع طبیعی دارو از بدن است. عبارت $\gamma(t)T$ در (۱) اثر درمانی ACI را به مدل اضافه می‌کند. این عبارت چگالی سلول‌های توموری را تعریف می‌کند که با تجویز ایمنی‌درمانی سلولی خارجی از بین می‌روند و $\gamma(t)$ به عنوان پارامتر کنترلی وابسته به زمان برای درمان ACI عمل می‌کند. برای در نظر گرفتن اثر شیمی‌درمانی مداوم بر مدل درمان ترکیبی، یک معادله‌ی جدید تعریف می‌کنیم. در این معادله، متغیر $u(t)$ که دوز داروی شیمی‌درمانی در بدن است، اضافه می‌کنیم. تابع دیگری به نام $v(t)$ ، پروتکل کاربرد شیمی‌درمانی را معرفی می‌کند. با افزودن این معادله، می‌توان تأثیر دوزهای مختلف شیمی‌درمانی و پروتکل‌های آن بر اثربخشی کلی درمان ترکیبی را بررسی کرد.

۲-۲- تخمین پارامترهای رشد تومور

در این مطالعه، داده‌های آزمایشگاهی مربوط به رشد سلول‌های سرطانی CT26 از [۱۳] با استفاده از نرم‌افزار MATLAB با خروجی مدل، مقایسه شد. هدف ما در این بخش، تخمین پارامترهای مدل برای داده‌های واقعی با کمترین میزان خطا بود. خطای مدل با استفاده از معیار میانگین مربعات خطا (MSE) ارزیابی شد [۱۴]:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 \quad (۶)$$

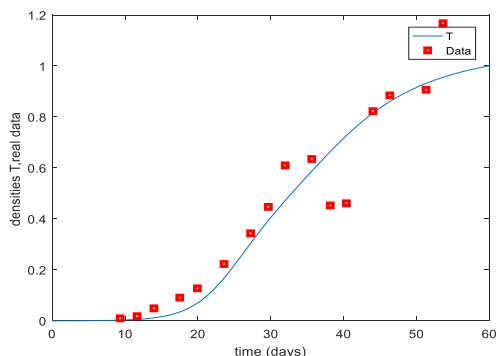
که در آن n تعداد داده‌ها، Y_i مقدار واقعی داده‌ها و \hat{Y}_i مقدار خروجی مدل است.

۳- نتایج

۳-۱- مقایسه خروجی‌های مدل با داده‌های آزمایشگاهی

در این مطالعه، از داده‌های آزمایشگاهی [۱۳] برای تخمین پارامترهای مربوط به رشد تومور (r_1 و b_1) در مدل استفاده شد. با تنظیم پارامترهای r_1 و b_1 روی مقادیر $۱/۳۲۳$ و $۰/۹۱۴$ ، MSE به حداقل مقدار ممکن رسید. شکل ۱ نشان می‌دهد که انطباق خوبی بین رفتار مدل و نتایج آزمایشگاهی وجود دارد (MSE= ۰/۰۱۲۳).

¹ Mean Squared Error



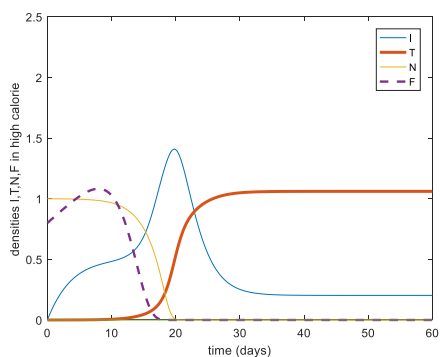
شکل ۱: مقایسه خروجی مدل با داده‌های واقعی سلول‌های CT26 در [۱۳]

۳-۲- نتایج برای مدل بدون درمان

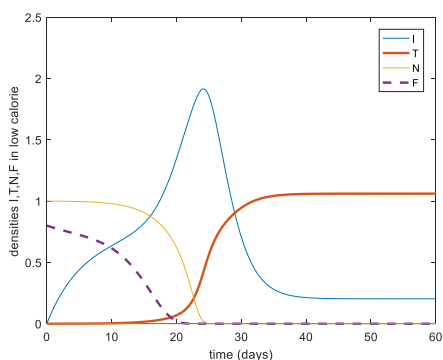
برای حالت بدون درمان، عبارات و پارامترهای $\delta(t)\sigma_1$ ، $u(t)$ ، $\gamma(t)$ ، a_1 ، a_2 ، a_3 و a_4 را برابر با صفر در نظر گرفتیم؛ سپس بررسی می‌کنیم که رژیم غذایی کم‌کالری یا پرکالری چگونه بر جمعیت تومور تأثیر می‌گذارد. در این بخش، فرض می‌کنیم بیماری با سیستم ایمنی طبیعی دارای رژیم غذایی کم‌کالری و پرکالری است. تغییرات رشد سلول‌های توموری و ایمنی را در طول دوره ۶۰ روزه بررسی می‌کنیم. برای شبیه‌سازی تغییرات کالری دریافتی از طریق رژیم غذایی، پارامتر b_3 را که معکوس ظرفیت حمل سلول‌های چربی است، تغییر خواهیم داد. برای رژیم غذایی کم‌کالری، این مقدار باید در مقایسه با رژیم غذایی پرکالری، بیشتر باشد. مقادیر اولیه و سایر پارامترها بدین شرح است: $r_3=0/1$ ، $r_2=1$ ، $b_2=1$ ، $b_{3low}=1/5$ ، $b_{3high}=0/5$ ، $c_1=1$ ، $c_2=0/1$ ، $c_3=1$ ، $c_4=1$ ، $c_5=0/1$ ، $c_6=1/77$ ، $F_0=0/8$ و $I_0=0$ ، $N_0=1$ ، $T_0=0/0001$ ، $\mu=0/8$ ، $d_1=0/2$ ، $\alpha=0/3$ ، $\rho=0/75$ ، $s=0/125$ ، $c_6=1/77$ همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، در رژیم غذایی کم‌کالری رشد تومور حدوداً از روز ۲۰ شروع می‌شود. در مقابل، رژیم غذایی پرکالری باعث رشد سریع‌تر تومور (از روز حدوداً ۱۲) می‌شود. نکته مهم این است که رژیم غذایی کم‌کالری منجر به افزایش قله سلول‌های ایمنی نسبت به رژیم غذایی پرکالری می‌شود.

۳-۳- نتایج برای مدل با اعمال شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی

این بخش به شبیه‌سازی عددی مدل با اعمال درمان می‌پردازد. نقاط تعادل برای $\delta(t)$ و $\gamma(t)$ در [۱۰] تعیین شده‌اند. در نتیجه، ما از مقادیر این دو تابع در حالت تعادل استفاده می‌کنیم. این مقادیر در طول زمان ثابت می‌مانند و به ترتیب برابر با $0/125$ و $0/1$ هستند. همچنین به σ_1 مقدار $0/3$ اختصاص داده می‌شود. برای تجویز دوزهای شیمی‌درمانی، $v(t)$ را در معادله‌ی (۵) به روشی تعریف می‌کنیم که اطمینان دهد بیمار هر ۷ روز یکبار دوز داروی تجویز شده را دریافت می‌کند.



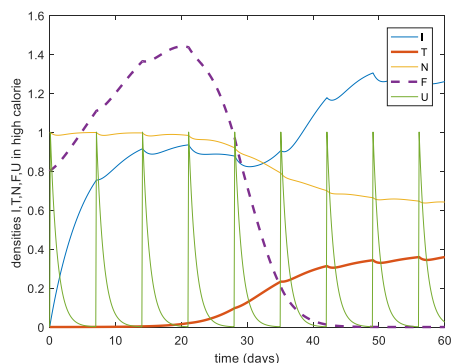
ب



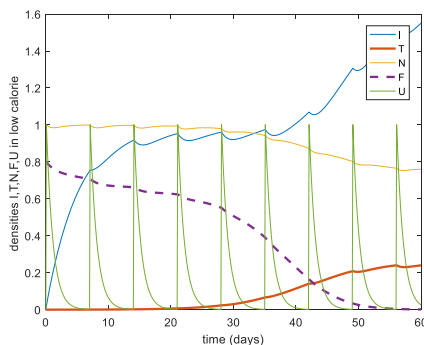
الف

شکل ۲: شبیه‌سازی عددی مدل بدون درمان با رژیم غذایی کم کالری و پرکالری برای پاسخ سیستم ایمنی متوسط ،

(الف) کم کالری با $b_{3low}=1/5$ (ب) پر کالری با $b_{3high}=0/5$



ب



الف

شکل ۳: شبیه‌سازی مدل با شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی با رژیم غذایی کم کالری و پرکالری برای پاسخ متوسط

سیستم ایمنی، (الف) $b_{3low}=1/5$ (ب) $b_{3high}=0/5$

$$v(t) = \delta(t - 7i), \quad i = 0.1 \dots 8; \quad (7)$$

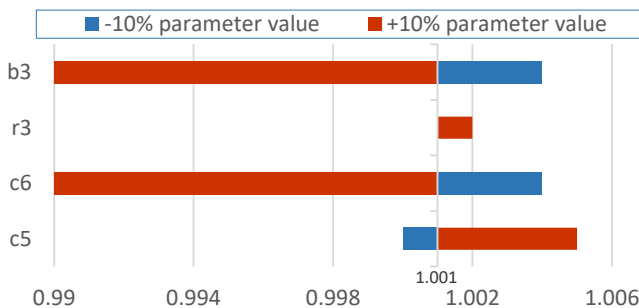
پارامترها و مقادیر اولیه مشابه با مقادیر به کار رفته در مدل بدون درمان هستند، سایر پارامترها بدین شرح

تعریف می‌شوند: $a_1=0/1$, $a_2=0/15$, $a_3=0/05$, $a_4=0/05$ و $d_2=0/9$

شکل ۳ نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرکالری در مقایسه با رژیم غذایی کم کالری، رشد تومور را تسریع می‌کند. این موضوع در غلظت سلول‌های توموری دیده می‌شود، که در رژیم غذایی کم کالری در روز ۶۰ به $0/23$ می‌رسد، اما با رژیم غذایی پرکالری به $0/35$ می‌رسد. این یافته‌ها تأثیر منفی چاقی بر نتایج درمان را برجسته می‌کند.

۴-۳- تحلیل حساسیت

این بخش به دنبال کشف تأثیر پارامترهای سلول‌های چربی بر پیشرفت تومور است. پارامترهای C_5 ، C_6 ، r_3 و b_3 که مربوط به اثر چربی بر تومور سرطانی هستند، انتخاب شدند. تأثیر هر پارامتر بر اندازه نهایی تومور در روز ۶۰ با تغییر ۱۰ درصدی مقدار آن (به صورت افزایش و کاهش) ارزیابی شد. نتایج این تحلیل در شکل ۴ نشان داده شده است که نشان می‌دهد پارامتر r_3 کمترین تأثیر را بر رشد تومور دارد، در حالی که پارامترهای b_3 و C_6 بیشترین تأثیر را داشته و نقش اساسی در تنظیم رشد تومور دارند.



شکل ۴: تحلیل حساسیت ابرپارامترهای چاقی بر سرطان روده (محور افقی چگالی تومور و محور عمودی ابرپارامترها هستند).

۴- نتیجه‌گیری

شواهد علمی نشان داده‌اند که چاقی، به ویژه چاقی مفرط، خطر ابتلا به سرطان روده را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که با کاهش شاخص توده بدنی و حفظ وزن سالم، خطر ابتلا به سرطان روده را می‌توان به طور قابل توجهی کاهش داد [۴، ۱۵، ۱۶]. این مقاله به یک مدل ریاضی پرداخت که اثرات چاقی بر رشد تومور را بررسی و نتیجه‌ی شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی را تجزیه و تحلیل کرد. شبیه‌سازی‌های عددی مدل، با تأیید شواهد علمی قبلی، نشان می‌دهند که کاهش وزن می‌تواند به طور قابل توجهی اثربخشی هر دو روش پیشگیرانه و ترکیب‌های درمانی را افزایش دهد. ما در این مدل توابع مربوط به درمان را ثابت فرض کردیم که در مطالعات آینده می‌توان پارامترهای متغیر در زمان را برای ثبت تغییرات دینامیکی توابع بررسی کرد. همچنین تحقیقات بیشتری در مورد اثرات دقیق هورمون‌های چاقی بر رشد تومور و پتانسیل درمان‌های جایگزین مانند ژن‌درمانی پیشنهاد می‌شود.

مراجع

- [1] R. A. Ku-Carrillo, S. E. Delgadillo, and B. Chen-Charpentier, "A mathematical model for the effect of obesity on cancer growth and on the immune system response," *Applied Mathematical Modelling*, vol. 40, pp. 4908-4920, 2016.

- [2] L. Sánchez-Alcoholado, R. Ordóñez, A. Otero, I. Plaza-Andrade, A. Laborda-Illanes, J. A. Medina, et al., "Gut microbiota-mediated inflammation and gut permeability in patients with obesity and colorectal cancer," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, p. 6782, 2020.
- [3] V. Tonini and M. Zanni, "Why is early detection of colon cancer still not possible in 2023?," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 30, p. 211, 2024.
- [4] J. Y. Seo, E. H. Jin, G. E. Chung, Y. S. Kim, J. H. Bae, J. Y. Yim, et al., "The risk of colorectal cancer according to obesity status at four-year intervals: a nationwide population-based cohort study," *Scientific Reports*, vol. 13, p. 8928, 2023.
- [5] M. Shoji, Y. Sasaki, Y. Abe, S. Nishise, T. Yaoita, M. Yagi, et al., "Characteristics of the gut microbiome profile in obese patients with colorectal cancer," *JGH Open*, vol. 5, pp. 498-507, 2021.
- [6] R. A. Ku-Carrillo, S. E. Delgadillo-Aleman, and B. M. Chen-Charpentier, "Effects of the obesity on optimal control schedules of chemotherapy on a cancerous tumor," *Journal of Computational and Applied Mathematics*, vol. 309, pp. 603-610, 2017.
- [7] M. A. Abd-Rabo, M. Zakarya, A. Alderremy, and S. Aly, "Dynamical analysis of tumor model with obesity and immunosuppression," *Alexandria Engineering Journal*, vol. 61, pp. 10897-10911, 2022.
- [8] S. Udomchalernpat, S. Koonprasert, and E. Kunnawuttipreechachan, "Dynamics of the Tumor-Obesity with Time Delay Effect," *International Journal of Engineering Research and Technology*, vol. 13, pp. 1854-1865, 2020.
- [9] I. Yanti and U. Habibah, "Stability of cancerous chemotherapy model with obesity effect," *CAUCHY: Jurnal Matematika Murni dan Aplikasi*, vol. 5, pp. 186-194, 2019.
- [10] K. Dehingia, S.-W. Yao, K. Sadri, A. Das, H. K. Sarmah, A. Zeb, et al., "A study on cancer-obesity-treatment model with quadratic optimal control approach for better outcomes," *Results in Physics*, vol. 42, p. 105963, 2022.
- [11] Z.-X. Wang, J.-X. Cao, Z.-P. Liu, Y.-X. Cui, C.-Y. Li, D. Li, et al., "Combination of chemotherapy and immunotherapy for colon cancer in China: a meta-analysis," *World Journal of Gastroenterology: WJG*, vol. 20, p. 1095, 2014.
- [12] J. E. Olguin, M. G. Mendoza-Rodriguez, C. A. Sanchez-Barrera, and L. I. Terrazas, "Is the combination of immunotherapy with conventional chemotherapy the key to increase the efficacy of colorectal cancer treatment?," *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 15, p. 251, 2023.
- [13] A. A. Momtazi-Borojeni, M. E. Nik, M. R. Jaafari, M. Banach, and A. Sahebkar, "Potential anti-tumor effect of a nanoliposomal antiPCSK9 vaccine in mice bearing colorectal cancer," *Archives of Medical Science*, vol. 15, pp. 559-569, 2019.
- [14] H. Marmolin, "Subjective MSE measures," *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, vol. 16, pp. 486-489, 198.
- [15] D. Malinowska, R. Milewski, and M. Żendzian-Piotrowska, "Risk factors of colorectal cancer: the comparison of selected nutritional behaviors of medical and non-medical students," *Journal of Health, Population and Nutrition*, vol. 42, p. 50, 2023.
- [16] G. A. Colditz and L. L. Peterson, "Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions," *Clinical chemistry*, vol. 64, pp. 154-162, 2018.