



کنترل دوز دارو برای بهبود وضعیت بیمار مبتلا به سرطان KS و آلوده به HIV

فاطمه محمدی^۱ * و زهره دادی^۲

^{۱,۲} گروه ریاضی، دانشکده ریاضی، دانشگاه بجنورد
fatemehmohammadi2121@gmail.com
z.dadi@ub.ac.ir

چکیده. در این مقاله وضعیت سرطان در فردی که مبتلا به HIV-۱ است، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. هدف از این مطالعه اضافه کردن دوز دارو مناسب به مدل، برای کاهش سلول‌های سرطانی و هم زمان تثبیت کردن و یا افزایش تعداد سلول‌های سالم و همچنین کنترل ویروس HIV، و در نتیجه کمک به کاهش هزینه‌ها و طرح‌های درمانی مربوطه است.

۱. پیش‌گفتار

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) یک رتروویروس محسوب می‌شود. این ویروس، سلول‌های سیستم ایمنی به ویژه یک رده از لنفوسیت‌های T به نام $CD4$ را آلوده می‌کند [۳]. مطابق آمار ثبت شده ۸۰ درصد از افراد آلوده به این ویروس در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند [۴]. از آنجا که امروزه HIV-۱ عامل اصلی ایدز به شمار می‌رود، توجه ما به عفونت HIV-۱ جلب گردیده است. در واقع زمانی که ویروس HIV به طور جدی به سیستم ایمنی بدن آسیب می‌رساند، منجر به انواع خاصی از عفونت‌ها یا بیماری‌های دیگر مانند سرطان سارکوم کاپوسی (KS) می‌شود [۱]. آنچه که برای مدل‌سازان در بیماری‌های ناشی از HIV مورد توجه قرار می‌گیرد این است که این بیماری‌ها قابلیت شیوع دارد، لذا با توجه به امکان شیوع و بروز این بیماری، بررسی پیشرفت بیماری در هر فرد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. یکی از انواع مدل‌سازی‌ها، مدل‌سازی دینامیکی انتشار ویروس HIV در یک فرد بیمار و در نتیجه بروز بیماری ایدز و بیماری‌های وابسته به آن مانند KS است. مطالعه علمی مدل‌های غیرخطی بیماری‌های واگیردار، درک فعل و انفعالات میان سرطان‌های مرتبط با ایدز را امکان‌پذیر کرده است به طوری که به ما فهم بهتری از ایمنی و ایمنی درمانی، درمان سرطان و ژن‌های توموری ویروسی ارائه کرده است [۲]، [۴]. یکی از اهداف پژوهشگران در بررسی مکانیسم این نوع بیماری‌ها، ساده سازی مدل و انتخاب مؤلفه‌های مؤثر است. در ارزیابی وضعیت بیماران KS آلوده به HIV-۱، سطح سلول‌های سرطانی، جمعیت سلول‌های ایمنی و ویروسی در بدن فرد به عنوان مهمترین مؤلفه‌های مدل دینامیکی آن شناخته می‌شود که در تعیین درمان دارویی نیز می‌تواند مؤثر باشد. با توجه به داروهای گران قیمت این نوع از بیماری‌ها، هدف ما از این پژوهش این است که به تجویز دقیق‌تری از دوز دارو در کنترل بیماری کمک کنیم.

واژگان کلیدی. مدل HIV-۱، سرطان، دوز دارو.
* سخنران

۲. مدل

مدل حاضر بیانگر دینامیک عفونت HIV-۱ در بیماران مبتلا به سرطان KS است. این مدل با مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل معمولی ارائه شده است [۲]:

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= C(t) \left[r_1 \left(1 - \frac{C(t) + T(t) + I(t)}{m} \right) - k_1 T(t) \right], \\ \frac{dT}{dt} &= T(t) \left[r_2 \left(1 - \frac{C(t) + T(t) + I(t)}{m} \right) - p k_1 C(t) - k_2 I(t) \right], \\ \frac{dI}{dt} &= I(t) (k_2 T(t) - \mu_I) \end{aligned} \quad (۱.۲)$$

که در آن $C(t)$ نشان‌دهنده غلظت سلول‌های سرطانی، $T(t)$ نشان‌دهنده غلظت سلول‌های سالم و $I(t)$ نشان‌دهنده غلظت سلول‌های آلوده است. در این مدل فرض شده است که سرطان فقط به علت جهش ژنی یک سلول بوجود آمده باشد و پارامتر r_1 نیز نشان دهنده نرخ تکثیر کنترل نشده آن است، k_1 نرخ کشندگی سلول‌های سرطانی توسط سیستم ایمنی، m ظرفیت مؤثر سیستم، r_2 نرخ رشد ذاتی سلول‌های سالم (که $r_1 > r_2$ ، توجه کنید که تکثیر سلول‌های سرطانی باید بیشتر از تکثیر سلول‌های سالم باشد، زیرا ویژگی مشترک سلول‌های سرطانی افزایش آن‌ها در نرخ تکثیر ناشی از ناهنجاری‌های ژنتیکی، هم در آنکوژن‌ها (ژن‌های تومور زا) و هم در ژن‌های سرکوبگر تومور می‌باشد [۴]) و p نشان دهنده نرخ از دست دادن سلول‌های ایمنی به دلیل کشتن سلول‌های سرطانی است. روند عفونت سلول‌های سالم به آلوده با عبارت $k_2 T(t) I(t)$ نشان داده شده است که در آن k_2 ضریب نرخ آلودگی که در واقع برای اثرات کلی تولید مثل HIV-۱ شناخته می‌شود، مانند نرخ تماس و عفونت. در نهایت μ_I نشان‌دهنده اثر کلیدی سیستم ایمنی بدن بر روی سلول‌های آلوده یا در واقع کشندگی سلول‌های آلوده توسط سیستم ایمنی است. به علاوه فرض می‌کنیم تمام مقادیر پارامتر بالا نامنفی است. بر اساس مطالعات بالینی [۲] قرار می‌دهیم $r_1 = 0.05$ ، $r_2 = 0.03$ ، $k_1 = 10^{-5}$ ، $k_2 = 0.0005$ ، $m = 1500$ ، $p = 0.1$ ، $\mu_I = 0.3$ و فرض می‌کنیم شرایط اولیه به صورت زیر هستند [۴]:

$$C(0) = 678, \quad T(0) = 452, \quad I(0) = 0.25.$$

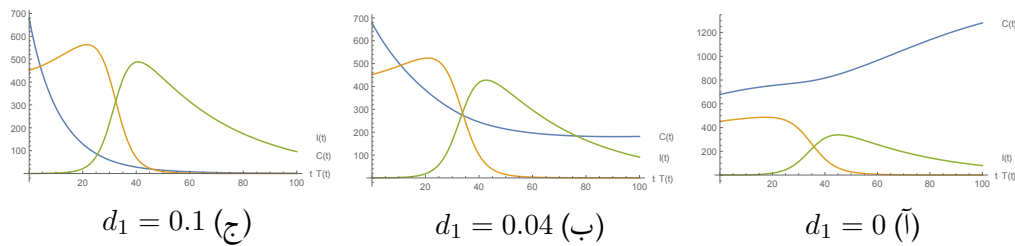
۳. نتایج

در حال حاضر پژوهش‌های متعددی به منظور کاهش سلول‌های سرطانی در بدن فرد بیمار انجام می‌شود و گاهی با یافتن ماده‌های جدید که قابلیت ترکیب با مواد شیمی درمانی دارد، قدرت کشندگی سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهند. در این مقاله فرض می‌کنیم، یک تابع $f(d)$ معرف تابع مقدار اثر ناشی از دوز دارو است و در نتیجه عبارت $-f(d)C$ نشان‌دهنده تعداد سلول‌های سرطانی است که با اثر دارو از بین می‌روند. حال با اضافه کردن عبارت فوق به صورت اثر خطی به اولین معادله دیفرانسیل داریم:

$$\frac{dC}{dt} = C(t) \left[r_1 \left(1 - \frac{C(t) + T(t) + I(t)}{m} \right) - k_1 T(t) \right] - d_1 C(t). \quad (۱.۳)$$

با استفاده از محاسبه جواب‌های دستگاه ۱.۲ با شرایط اولیه، یعنی بدون حضور نرخ دارو ضد سرطانی، مشاهده می‌شود که در بازه زمانی 100 روز و حتی یک سال، سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد و در همان 50 روز اول با کاهش شدید سلول‌های T روبرو می‌شویم، شکل ۱۱ را ببینید. حال با اضافه کردن هر یک صدم از نرخ

داروهایی که منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود، به مدل، مشاهده می‌شود، که در 40 روز اول سلول‌های سرطانی کاهش می‌یابد و جمعیت سلول‌های T افزایش می‌یابد به طوری که در $d_1 = 0.04$ رفتار تقریباً نمایی نزولی برای $C(t)$ مشاهده می‌شود، شکل ۱ ب را ببینید. در واقع در 35 روز اول، سلول‌های آلوده به HIV در حال افزایش و سرعت کاهش سلول‌های T بیشتر از کاهش سلول‌های سرطانی است. حال اگر دوز داروهای ضد سرطانی را به 0.1 برسانیم، می‌توان امیدوار بود که در 25 روز سلول‌های سرطانی به جمعیت تقریباً صفر می‌رسند و می‌توان وضعیت سرطان فرد و روند رشد مجدد سلول‌های سرطانی (عود بیماری) را با دوز دارو کنترل کرد.



شکل ۱. تأثیر افزایش دوز داروهای کشنده سلول‌های سرطانی

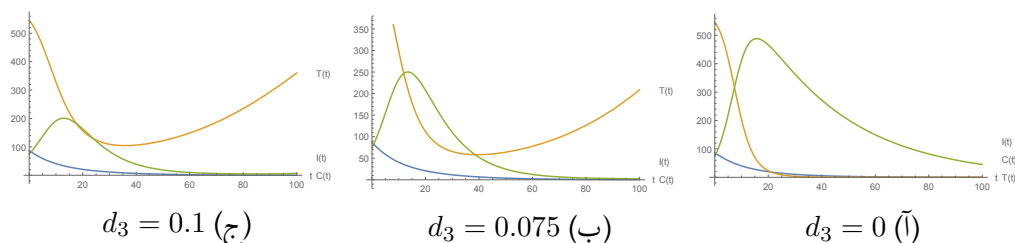
مسئله قابل توجه این است که هرچند توانستیم جمعیت سلول‌های سرطانی را در مدل فوق کنترل کنیم، ولی با کاهش سلول‌های T و افزایش سلول‌های T آلوده به HIV روبرو هستیم، حال پیش بینی می‌کنیم که مداخله درمانی دیگری مانند سلول درمانی یا استفاده از داروهای ضد رتروویروسی، می‌تواند در کنترل بیماری و پایدار کردن وضعیت بیمار مفید باشد. اکنون عبارت $-d_3 I$ را به سومین معادله دیفرانسیل اضافه می‌کنیم که با توجه به شیوه انتشار ویروس HIV در بدن بیمار تأثیر داروی ضد رتروویروسی را نشان می‌دهد

$$\frac{dI}{dt} = I(t)(k_2 T(t) - \mu_I) - d_3 I(t) \quad (2.3)$$

با در نظر گرفتن شرایط اولیه زیر بر مبنای ۱ ج

$$C(25) = 87.0533, \quad T(25) = 545.82, \quad I(25) = 74.174.$$

اثر افزایش نرخ داروهای ضد رتروویروسی، از صفر به 0.1 را در شکل ۲ و جدول ۱ مشاهده می‌کنیم.



شکل ۲. اثر داروهای ضد رتروویروسی

جدول ۱. اثر داروهای ضد رتروویروسی

$t = 50$				$t = 100$			
d_3	$C(t)$	$T(t)$	$I(t)$	d_3	$C(t)$	$T(t)$	$I(t)$
0	3.1757	0.371941	201.92	0	0.21844	0.109204	45.2304
0.025	3.65899	5.41337	81.9788	0.025	0.281231	11.2858	6.2357
0.05	3.85413	24.8017	40.2273	0.05	0.28146	77.7847	2.19575
0.075	3.84171	64.1213	24.6722	0.075	0.239705	208.871	2.58156
0.1	3.69061	121.63	18.5711	0.1	0.185387	360.001	6.83211

در این حالت با بررسی جدول ۱ مشاهده می‌شود که با افزایش اثر داروهای ضد رتروویروسی، جمعیت سلول‌های سالم $CD4^+T$ بیشتر از جمعیت سلول‌های $CD4^+T$ آلوده به اچ‌آی‌وی می‌شود و مقابله درمانی مورد نظر به ازای $d_3 = 0.1$ مفید خواهد بود.

۴. دست‌آوردهای پژوهش

در این مقاله یک مدل سرطان KS در افراد آلوده به HIV مورد مطالعه قرار گرفت و به ترتیب مداخله درمانی درمان‌های کمک‌کننده به شیمی درمانی و داروهای ضد سرطان در ابتدا و پس از 25 روز اثر داروهای ضد رتروویروسی مورد مطالعه قرار گرفت. مطابق شبیه‌سازی‌های به‌دست آمده، اثر بخش بودن مداخله‌های درمانی تأیید گردید.

مراجع

1. Hofmann, C., Rockstroh, J.K., Kamps, B.S. *HIV Medicine 2003*. Flaying Publisher, Paris, Cagliari, Wappertal(2003)
2. Lou, J., Ruggeri, T., Tebaldi, C. *Modeling cancer in HIV-1 infected individuals: equilibria, cycles and chaotic behavior*. Math. Bios. Eng. 3, 313–324 (2006)
3. Madge, S., Mathews, P., Surinde, S., Theobald, N. *HIV in Primary Care*. Mwd.F.A.S.H. (2011)
4. Duarte, J., Januario, C., Martins, N., Ramos, C.C., Radriguse, C., Sardanyes, J. *Optimal homotopy analysis of a chaotic HIV-1 model incorporating AIDS-related cancer cells*. Numer. Algor. Springer 77, 261-288 (2018)