

بررسی شرایط بهینه در مدل ریاضی توموردرمانی با میدان الکتریکی

خلاصه

مقدمه: با اعمال میدان الکتریکی متناوب در سلول‌های زنده، یون‌ها و بارهای موجود در ساختار سلولی میدان را دنبال می‌کنند و دوقطبی‌ها نوسان چرخشی دارند. در این تحقیق رشد اندازه حجم تومور به صورت تابعی از زمان با مدل ریاضی مطرح کومپرتز در نظر گرفته شد و میدان الکتریکی متغیر با زمان به همراه یک رژیم میرای زمانی در ضرایب آن، جهت مدل‌سازی فاکتورهای کنترل تکثیر سلول و مهار رگزایی لحاظ و معادله حل گردید.

روش بررسی: میدان الکتریکی جهت مداخله در شکل‌گیری پروتئین توبولین دوکی و توقف فرآیند میتوزی و تکثیر سلول و همچنین شرایط قطع فرآیند رگزایی با استفاده از یک رژیم میرای زمانی در نظر گرفته شد و این دو در ضرایب معادله به صورت توابع زمانی مناسب اعمال گردید. با روش عددی رانگ-کوتا (**Runge-Kutta**) معادله برای ثابت‌های مختلف توابع زمانی فوق حل شد.

یافته‌ها: تغییر ضرایب تعیین‌کننده فرکانس و دامنه مربوط به میدان الکتریکی به ترتیب در انتخاب سلول توموری و آهنگ تکثیر آن مؤثر می‌باشد و نیز در رژیم میرای زمانی شامل ضرایب دامنه و ثابت میرایی، به ترتیب بر تعدد رگزایی و سرعت آن تأثیر می‌گذارد. بهترین پاسخ‌ها با توجه به مدل‌سازی سلول انتخابی به دست آمد.

نتیجه‌گیری: با محاسبه مشخصات سلول انتخابی، به دست آوردن دامنه، فرکانس و جهت مناسب میدان‌ها و لذا چگونگی رشد تومور و توقف آن امکان‌پذیر می‌شود. فرکانس و دامنه بهینه با دو عامل تداخل با تشکیل ریزلوله‌چه‌های دوکی میتوزی و تخریب فیزیکی سلول‌ها در طی مرحله شکاف در مهارسازی رشد تومور تأثیر می‌گذارد که هر دو قویاً می‌تواند وابسته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان باشند. تأثیر یک رژیم میرایی به صورت مستقیم می‌تواند روی رگزایی و سرعت آن تأثیرگذار باشد.

واژه‌های کلیدی: درمان، رشد تومور، سرطان، مدل ریاضی، میدان درمانی، کنترل، میدان الکتریکی

پرویز زبده^۱ داریوش سرداری^۲

۱. استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، گروه فیزیک و پرتوپزشکی، قم، ایران
۲. استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، دانشکده فنی مهندسی، گروه پرتوپزشکی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: پرویز زبده تلفن: ۰۹۱۲۱۷۷۹۳۶۳
پست الکترونیک: pzobdeh@cic.aut .ac.ir

سلکوآکسیب، سیس پلاتین، سیکلوفسفامید، داکاربازین، دوکسوروبیسین، لوموستین، پاکلیتاکسل و پمیدرکسید به صورت یک فهرست غیرهمه جانبه برای درمان غیراز تومورهای بدخیم به دلیل عدم اثبات اثربخشی این رویکرد تاکنون به صورت تجربی و تحقیقاتی به کار می‌روند.

در یک تحقیق درمان درون کشتگاهی تومور (In Vivo) در موش‌های C57BL/6 و BALB/c منجر به کاهش قابل توجه رشد تومور و تخریب گسترده سلول‌های تومور در طی ۳ تا ۶ روز شده است. این یافته‌ها کاربرد بالقوه میدان‌های الکتریکی متناوب را به عنوان یک روش درمان جدید برای تومورهای بدخیم نشان دادند [۲].

در مطالعه‌ای دیگر، گزارش یافته‌های یک آزمایش بالینی مقدماتی جهت بررسی اثرهای توموردرمانی با میدان الکتریکی و برگشت مجدد GBM برای ۱۰ بیمار، متوسط زمان پیشرفت (TTP) بیماران ۲۶/۱ هفته بود و متوسط زمان بقاء عمومی (OS) آن‌ها ۶۲/۲ هفته بود [۳]. محققان اظهار داشتند که مقادیر TTP و OS بیش از دوبرابر میانگین گزارش شده در سابقه کنترل بیماران بوده است و عوارض جانبی جدی مرتبط با به کارگیری این روش برای بیش از ۷۰ ماه پس از درمان تجمعی در تمام بیماران دیده نشد. تنها عارضه جانبی مربوط به دستگاه، التهاب پوستی یا درماتیت تماسی خفیف تا متوسط در زیر الکترودهای تحویل دهنده میدان بود. نویسندگان نتیجه گرفتند که توموردرمانی با میدان الکتریکی روش درمانی جدید ایمن و مؤثری است که به طور مؤثر رشد تومور به صورت درون کشتگاهی (In Vivo) و برون کشتگاهی (In Vitro) در بیماران مبتلا به سرطان کند می‌شود.

سالزبرگ و همکاران ایمنی، تحمل پذیری و اثربخشی توموردرمانی با میدان الکتریکی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته یا مناسنتاتیک را ارزیابی کردند. در مجموع ۶ بیمار با علائم شدید که روش استاندارد درمان دیگری برای آن‌ها امکان پذیر نبود، با چند خط درمان پیش درمان شدند. توموردرمانی با این روش حداقل ۱۴ روز طول می‌کشد و به خوبی تحمل می‌شود. در این تحقیق عارضه جانبی مرتبط به صورت جدی مشخص نشد. نتایج، یک مورد پاسخ جزئی متاستاز پوست درمان شده از سرطان اولیه سینه، ۳ مورد توقف رشد تومور در طی درمان و ۱ مورد پیشرفت بیماری را نشان داد. یک بیمار مزوتلیوما (mesothelioma) نیز با پسرقت زخم در نزدیکی محل اعمال میدان همراه با ثبات به هنگام پیشرفت همزمان تومور در مناطق دندانی گزارش شد.

پژوهندگان این پژوهش نتیجه گرفتند که اگرچه تعداد بیماران در این مطالعه کم بود، نداشتن سمیت درمان و اثربخشی مشاهده شده در داده‌های جمع‌آوری شده تا به امروز توانایی توموردرمانی با میدان الکتریکی به عنوان یک روش جدید درمانی برای تومورهای جامد را نشان

در توموردرمانی با میدان الکتریکی متناوب، این میدان با شدت کم حدود یک تا دو ولت بر سانتی‌متر و فرکانس متوسط (۱۰۰ تا ۲۰۰ کیلوهرتز) برای درمان تومورهای بدخیم به کار می‌رود. در این روش، میدان از طریق الکترودهای عایق در اطراف منطقه‌ای از بدن که حاوی سلول‌های توموری است، به تومور بدخیم اعمال می‌شود. از آنجاکه سلول‌های زنده شامل یون‌ها، مولکول‌های قطبی یا با بار الکتریکی، غشاء و اندام‌ها هستند، این سلول‌ها به میدان‌های الکتریکی پاسخگو هستند و لذا در مقابل، میدان‌های الکتریکی و جریانی مربوط به خود تولید می‌کنند. امروزه، به کارگیری دستگاه‌های توموردرمانی توسط میدان الکتریکی (ETTF) یکی از راه‌های تأیید شده درمان‌های تومورهای سرطانی و حتی در برخی موارد تنها راه درمان می‌باشد. آزمایش‌های بالینی و مطالعات مقدماتی برای بیماران مبتلا به تومورهای جامد پیشرفته شامل گلیوبلاستوما (GBM) این روش جدید درمان را وعده می‌دهد. به عبارتی این روش درمانی برای مواردی چون درمان افراد مبتلا به گلیوبلاستوما بعد از دریافت شیمی‌درمانی تنها راه درمانی گزارش شده است که پس از اعلام بازگشت سرطان توسط بافت‌شناسی یا رادیولوژی بر ناحیه روی پرده تنوریال مغز صورت می‌گیرد [۱]. گلیوبلاستوما شایع‌ترین تومور بدخیم اولیه سیستم عصبی مرکزی می‌باشد و در نخاع یا مغز بروز می‌کند و منشأ آن از سلول‌های آستروسیت که نوعی یاخته گلیال است، می‌باشد (سازمان بهداشت جهانی IV astrocytoma). توموردرمانی توسط میدان الکتریکی در درمان‌های استاندارد شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در پزشکی به عنوان یکی از روش‌های کمکی شناخته شده است. این روش به همراه داروی خوراکی شیمی‌درمانی (مانند تموزالاماید) در درمان کمکی به هنگامی که برگشت مجدد سرطان توسط بافت‌شناسی گلیوبلاستوما روی پرده تنوریال تأیید می‌شود، ضروری گزارش شده است. توموردرمانی با میدان الکتریکی به صورت تجربی و تحقیقاتی برای درمان سایر تومورهای بدخیم (مثلاً پستان، ریه، پوست، سرطان تخمدان، سرطان پانکراس و تومورهای جامد متاستاز مغزی) و برای علائم دیگر سرطان می‌تواند در نظر گرفته شود [۱].

در این مطالعه سعی شده است پاسخ مدل ریاضی از رشد تومور پس از اعمال میدان‌های توموردرمانی به دست آید. ابتدا، نتایج مطالعه برون کشتگاهی (In Vitro) از اثر میدان‌های توموردرمانی بر گلیوما و سلول‌های ملانوما [۲] و سپس چندین مورد سرطان‌های شایع بیشتر مانند سرطان پستان و کارسینوما سلولی ریوی بررسی گردید. نتایج تجربی نشان می‌دهد اعمال میدان مناسب، تکثیر این سلول‌ها را متوقف می‌کند و سلول‌ها نابود می‌شوند.

ترکیبی از توموردرمانی توسط میدان الکتریکی و شیمی‌درمانی‌های غیر از داروی تموزالاماید (مانند تیوگوانین ۶، بواسیزوماب، کپسیتابین،

مشخص گردید که تعداد سلول‌هایی که در معرض اعمال میدان قرار نگرفته‌اند (سلول‌های کنترل)، تقریباً هر ۲۴ ساعت دو برابر می‌شود در حالی که میزان تکثیر سلول‌های در معرض قرار گرفته در طول اثرگذاری میدان، کاهش می‌یابد و به تدریج پس از قطع درمان بهبود می‌یابد.

وابستگی فرکانسی اثرات بررسی گردید به نظر می‌رسد فرکانس بهینه برای ملانومای موش (B16F1) ۱۰۰ کیلوهرتز، و ۱۵۰ کیلوهرتز برای سرطان سینه انسان (MDA-MB-231) و ۲۰۰ کیلوهرتز برای گلیومای موش (F-98) می‌باشد. علاوه بر این، آزمایش‌های مشابه در دو خط سلولی گلیومای انسان (U-118 and U-87) انجام شد. در هر دو فرکانس بهینه میدان توموردرمانی همانند خطوط سلولی گلیومای موش (به عنوان مثال ۲۰۰ کیلوهرتز) بود.

"منحنی پاسخ دوز" به عنوان مثال، رابطه بین اثرات میدان توموردرمانی و شدت میدان در مطالعات ارائه شده است. این اثر بر روی تقسیم سلولی و مرگ سلولی (با آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) وابسته به شدت دیده می‌شود، حساسیت برای سلول‌های ملانومای موش بیشترین می‌شود، برای گلیومای موش و کارسینوم ریه غیر سلولی کوچک انسان کاهش می‌یابد و برای کارسینومای سینه در انسان کمترین است.

در این تحقیق نشان داده شد که کارایی عمل میدان‌های توموردرمانی، تابعی از زاویه بین میدان و محور تقسیم است زمانی که این دو موازی هستند، حداکثر و زمانی که یکی عمود بر دیگری است، به حداقل می‌رسد.

از آنجاکه در بررسی کشت سلول، محور تقسیم تصادفی‌گرا است، فقط کسری از سلول‌های تقسیمی تحت درمان بهینه قرار می‌گیرند. برای غلبه بر این مشکل، جهت‌های چندگانه میدان به ترتیب هر ۰/۲۵ تا ۱ ثانیه اعمال شد. دو میدان عمود بر یکدیگر ۲۰ درصد مؤثرتر از سیگنال یک جهت برای سلول‌های B16F1 و F-98 دیده شد. این نتیجه با اثرات قبلاً گزارش شده روی سلول‌های ملانوم بدخیم استوار است [۲].

نیروی لازم روی ۱ میکرومتر ذره کروی قابل قطبی شدن در یک تقسیم سلولی به صورت تابعی از شعاع سلول، ضخامت غشاء و هدایت سیتوپلاسمی قابل محاسبه است. فرکانس بهینه میدان‌های توموردرمانی به طور معکوس با اندازه سلول مربوط یافت شد به طریقی که تنوع قطر انواع مختلف سلولی مورد مطالعه، آن را تضمین می‌کند.

در مطالعات قبلی [۲]، درمان حیوانات با استفاده از الکترودهای کاشته شده انجام شد. در حال حاضر غالباً از الکترودهای کاربردی خارجی استفاده می‌شود. علاوه بر این داده‌های موجود نشان می‌دهد که درمان ممکن است طول بکشد و استفاده از الکترودهای رسانی ممکن است به مشکلات جدی منجر شود. آسیب موضعی به پوست به علت الکترولیز و تولید رادیکال‌های آزاد در فضای بین الکترودها و بافت، نفوذپذیری پوست توسط جریان‌های تراپوستی [۱۲ و ۱۳] و تجمع کلسیم

می‌دهد، لیکن تحقیق بیشتر برای تضمین این مطلب توصیه می‌شود [۴].

بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد توموردرمانی با میدان الکتریکی یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان سرطان GBM و سرطان سلولی ریه است. توموردرمانی با میدان الکتریکی روش جدید درمان در GBM عودکننده است که شامل عوامل ضدآنژیوژنیک (به عنوان مثال، بواسی زوماب (bevacizumab) و سایلنجیتید (cilengitide) است [۵].

با بررسی مطالعات پیش از بالینی درون کشتگاهی (In Vivo) و برون کشتگاهی (In Vitro)، اثر توموردرمانی با میدان الکتریکی را به عنوان یک تک‌درمان و همچنین درمان ترکیبی با چندین عامل سم سلولی (cytotoxic) به اثبات رسید [۶].

همچنین تجربیات بالینی توموردرمانی با میدان الکتریکی را عمدتاً در ۲ نشانه خلاصه می‌کنند: GBM (i) عودکننده: در فاز تصادفی III یک آزمایش آینده‌نگر، توموردرمانی با میدان الکتریکی با بهترین روش استاندارد مقایسه شد (BSC، شامل شیمی درمانی): توموردرمانی با میدان الکتریکی به طور معنی‌داری زمان بقا عمومی (OS) را برای بیماران تحت درمان در هر پروتکل در مقایسه با درمان استاندارد بهبود داد (۸/۷ در مقابل ۶/۱ ماه) [۷]. مهم‌تر از همه، کیفیت زندگی نیز در گروه توموردرمانی با میدان الکتریکی بهتر بود [۸].

(ii) مطالعه فاز II از خط دوم درمان سرطان سلول‌های ریه که در آن توموردرمانی با میدان الکتریکی همزمان با شیمی درمانی با داروی pemetrexed به کار گرفته شد.

این ترکیب زمان بقا عمومی عالی (OS) در حد ۱۳/۸ ماه را منجر شد [۹]. جالب توجه این است که پیشرفت بقای آزاد (PFS, progression-free survival) در منطقه توموردرمانی با میدان الکتریکی ۲۸ هفته بود با این حال، خارج از منطقه توموردرمانی با میدان الکتریکی پیشرفت بقای آزاد تنها ۲۲ هفته بود. این یافته مهمی است به این دلیل که می‌توان فرض کرد که در همان بیمار، کنترل بالاتر تومور در منطقه‌ای که در میدان‌های درمانی تومور قرار دارد، اثر خاصی از میدان‌های درمانی تومور است.

در یک آزمایش بالینی مقدماتی که بر روی این نوع تومور بسیار بدخیم با منشأ سلول گلیال [۱۰ و ۱۱] صورت گرفت، درمان با میدان‌های توموردرمانی در کاهش سرعت پیشرفت تومور، ایمن و مؤثر شناخته شد. این نتایج امیدوارکننده ایده به کارگیری میدان‌های توموردرمانی به عنوان یک روش درمانی جدید برای سرطان را بیشتر مطرح می‌کند.

اثرات مواجهه ۲۴ ساعته با میدان الکتریکی برای چهار نوع از رایج ترین سرطان ملانوم بدخیم، گلیوم، سرطان پستان و کارسینوم سلول‌های ریوی غیر به میدان‌های توموردرمانی بررسی گردیده است [۲].

نئوپلاستیکی می‌باشد [۱۸] و جهت‌گیری بارهای الکتریکی در سلول‌های روده تحت تأثیر میدان اعمال شده اغلب کمتر از مقدار مؤثر جهت اختلال میتوزی می‌باشد. اثر مهاری رشد تومور در توموردرمانی با میدان قبلاً به دو مکانیسم جداگانه نسبت داده شده است [۲]، نداخل با تشکیل ریزلوله‌چپه‌ها (microtubules) دوکی میتوزی و تخریب فیزیکی سلول‌ها در طی مرحله شکاف که هر دو قویاً وابسته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان می‌باشند. به‌دلیل تصادفی قرارگرفتن جهت نسبی محور میتوزیس در طی مرحله تقسیم درون‌یاخته (cytokinesis) انتظار می‌رود که فقط کسری از سلول‌های درحال تقسیم توسط میدان توموردرمانی در جهت خاص تحت تأثیر قرار گیرند. برای غلبه بر این مشکل، میدان در چندجهت می‌تواند به ترتیب اعمال گردد و نتایج مطالعات نشان می‌دهد که افزایش تعداد جهت‌ها از ۱ به ۳ باعث افزایش بارز بازده ضدتکثیری روش توموردرمانی با میدان در آزمایشگاه (in vitro) و نیز درون کشتگاهی (in vivo) می‌گردد.

در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی ضروری، فعالیت الکتریکی سلول‌ها نقش کلیدی دارد. میدان‌های الکتریکی مرتبط با جنبه‌های درمانی تومور در محدوده صفر تا ده ولت بر سانتی‌متر می‌باشد به‌جز در غشای سلولی [۱۹] که در آن ممکن است به ۱۰۵ ولت بر سانتی‌متر برسند. درحالی که میدان‌های الکتریکی موجب القاء جریان یونی می‌شوند، مولکول‌های قطبی فقط خود را در امتداد خطوط میدان یکنواخت قرار می‌دهند [۲۰]. باین حال، میدان‌های الکتریکی غیریکنواخت با اعمال نیرو بر مولکول‌های قطبی، آن‌ها را به حرکت به‌سوی شدت میدان بالاتر تحت فرآیند شناخته‌شده‌ای به‌نام دی‌الکترو فورزیس وامی‌دارد [۲۱ و ۲۲]. میدان‌های الکتریکی و جریان‌های حاصل، زمانی که به اندازه کافی بزرگ هستند، اعصاب، عضلات، عضلات قلبی و غیره را تحریک می‌کنند. اگرچه میدان‌های قوی‌تر ممکن است باعث ایجاد گرمایی که به سلول آسیب برساند، شوند [۲۳].

با اعمال میدان الکتریکی متناوب، تمام بارها و مولکول‌های قطبی تحت تأثیر نیروی متناوب قرار می‌گیرند. بنابراین یون‌ها آن را دنبال می‌کنند و دو قطبی‌ها نوسان چرخشی خواهند داشت. با توجه به سینتیک نسبتاً آهسته پاسخ‌های بیوالکتریکی، با افزایش فرکانس میدان‌های AC، اثر بیولوژیکی آن‌ها (به‌جز گرمایش) کاهش می‌یابد به‌طوری که در فرکانس ۱۰ کیلوهرتز اثر ناچیز می‌شود. بنابراین به‌طور کلی می‌توان گفت که میدان‌های متناوب با فرکانس ۱۰۰ کیلوهرتز یا بالاتر از آن اثرات زیست‌شناختی معنی‌داری اعمال نمی‌کنند [۲۳] اگرچه تعدادی از این اثرات که مهم نبوده‌اند، شرح داده شده است [۲۴-۲۶].

روش بررسی

اثر مهارکننده به‌کارگیری میدان‌های الکتریکی متناوب تولیدشده توسط الکترودهای عایق در نرخ رشد انواع سلول‌های تومور انسان و

داخل سلول [۱۴] که می‌تواند در سلول منجر به مرگ شود [۱۵]. واضح است که دو اثر نامطلوب اول در سطح الکترودهای عایق رخ نخواهد داد. با استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری فلورسنت کلسیم، می‌توان میدان الکتریکی را که در تجمع کلسیم القاء شده با استفاده از الکترودهای عایق شده مشخص می‌شود، ارائه داد. اگرچه، بخش بزرگی که از پتانسیل در سراسر عایق امپدانس بالا افت می‌کند، یک‌سری مشکلات جدی را باعث می‌شود، ولی برای تولید میدان‌هایی با شدت پتانسیل مورد نیاز بالای ۱۰۰۰ ولت باید استفاده شود.

به‌این ترتیب برای به‌کارگیری ولتاژ بالای سازگار با ایمنی بیمار، الکترودهای کم‌امپدانس توسعه یافته‌اند. امپدانس عایق می‌تواند با استفاده از مواد عایقی که دارای ثابت دی‌الکتریک بزرگ‌تر از ۵۰۰۰ است، کاهش یابند. در این شرایط الکترودها دارای ظرفیتی معادل 10 nF/cm^2 می‌باشند یعنی امپدانس ۲۰۰-۱۰۰ اهم در محدوده فرکانسی میدان‌های توموردرمانی. بنابراین، تنها ۵۰ درصد از ولتاژ اعمال شده در آزمایش‌های موش‌ها از طریق عایق از بین رفته است. افت پتانسیل مرتبط مربوطه در آزمایش ارائه‌شده در اینجا برای الکترودهایی با سطح $22/5$ سانتی‌متر مربع که در سر بیمار قرار داده شده است، تنها ۱۰ درصد ولتاژ اعمال شده می‌باشد. محدودیت اصلی همه درمان‌های فعلی سرطان، شاخص درمان نامطلوب آن‌ها است. دو نوع آسیب از درمان‌های مبتنی بر میدان الکتریکی می‌تواند انتظار رود. این نظریه که میدان‌ها با تأثیر بر بافت‌های تحریک‌پذیر می‌توانند باعث آریتمی قلب یا تشنج شود، اولین آسیب عنوان می‌شود. باین حال، احتمال رخ دادن چنین اثراتی پایین است. زیرا برای میدان‌های متناوب سینوسی با فرکانس ۱۰ کیلوهرتز، به‌دلیل ماهیت مقاومتی خازنی موازی غشای سلولی تحریک اعصاب و عضلات به طرز چشمگیری کاهش می‌یابد [۱۶].

درواقع، در هردو کاربرد حاد و مزمن استفاده از میدان در توموردرمانی حیوانات و بیماران، هیچ علامتی از فعالیت‌های قلبی یا عصبی غیرطبیعی وجود ندارد. انتظار می‌رود که توموردرمانی با میدان به تقسیم سلول‌های نرمال بدن به‌عنوان مثال مغز استخوان و مخاط روده کوچک، آسیب سریع بزند. باین حال، آسیب‌هایی مرتبط در هریک از بیماران درمان شده یا حیوانات در معرض شدت میدان سه برابر بالاتر از دوز مؤثر ضدتومورال دیده نشد. با توجه به خونسازی، دلیل این امر این است که این سلول‌ها که عمدتاً در مغز استخوان هستند، از تأثیر میدان‌های توموردرمانی توسط امپدانس بالای استخوان و مغز استخوان محافظت می‌شود [۱۷].

با محاسبه توزیع میدان‌های توموردرمانی در یک اندام مثل پا با استفاده از روش المان محدود (FEM) نشان داده شده است. مشخص شده است که شدت میدان ۱۰۰ برابر کمتر در مغز استخوان در مقایسه با بافت اطراف آن است. عدم آسیب به مخاط روده احتمالاً نشان‌دهنده چرخه تکثیر کوتاه‌تر برای سلول‌های مخاطی روده نسبت به سلول‌های

در تجزیه و تحلیل و بررسی رشد تومور غالباً معادلات ریاضی که بیان کننده چگونگی رشد اندازه حجم تومور به صورت تابعی از زمان با شکل کلی معادله ۱ می‌تواند پس از حل و ارائه پاسخ مناسب به کار آید.

$$\frac{dV}{dt} = rV(t)f(V(t)) \quad (1)$$

که در این رابطه V ، r ، f به ترتیب حجم تومور، نرخ رشد و فاکتور اصلاح که نشان دهنده انحراف از رشد نمایی است، می‌باشند.

برای داده‌های خام از رشد تومور، معادله دیفرانسیل تأیید شده بیشتر، معادله کومپرتز (compertz) می‌باشد که به صورت معادله ۲ بیان می‌شود [۲۷ و ۲۸].

$$\frac{dV}{dt} = \alpha V - \beta V \ln\left(\frac{V}{V_0}\right) \quad (2)$$

که پاسخ آن به صورت $V(t) = V_0 e^{(\alpha/\beta)(1-e^{-\beta t})}$ است که در آن $V(t)$ حجم تومور را با توجه به گذر زمان نشان می‌دهد و $V(t=0) = V_0$ حجم اولیه مشاهده شده است. آهنگ تقسیم سلولی میتوزیس اولیه با نرخ رشد ذاتی طبیعی تومور که توسط α ($\alpha > 0$) تعریف شده است و فرآیند ضدگزایی که می‌تواند نمایانگر عامل کاهش سرعت رشد باشد، توسط β ($\beta > 0$) [۲۹] تعریف شده است.

با اعمال میدان، به طور انتخابی سلول‌های تقسیم‌شونده و غیرخاموش تومور را هدف می‌گیرند و باعث توقف تکثیر یا تخریب سلولی می‌شوند. در شرایطی که میدان الکتریکی متناوب به ناحیه توموری اعمال می‌شود، در تقسیم سلول‌های سرطانی فرآیند میتوزی اختلال می‌یابد و شکل‌گیری حالت دوکی در متافاز تخریب می‌گردد و با حرکت بارها، مولکول‌های قطبی و اندامک‌ها در مراحل آنافاز و تلوفاز منجر به آپوپتوز سلول می‌شود.

تومورهای بدخیم در حیوانات گزارش شده است. این اثر غیرحرارتی به طور انتخابی سلول‌ها را در مرحله تقسیم تحت تأثیر قرار می‌دهد در حالی که سلول‌های خاموش دست‌نخورده باقی مانده‌اند. دو روش برای این اثرات ضدتوموری وجود دارد:

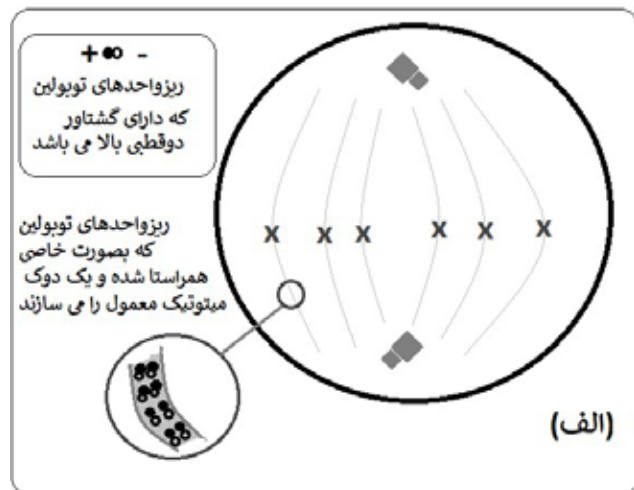
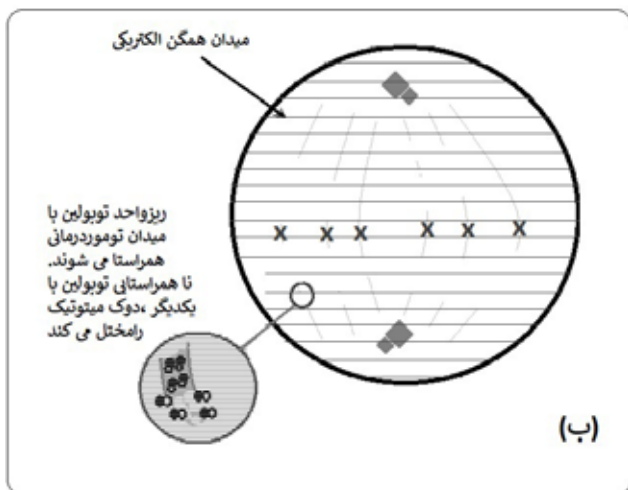
۱. توقف تکثیر سلولی

۲. تخریب سلول‌ها در حین تقسیم شدن

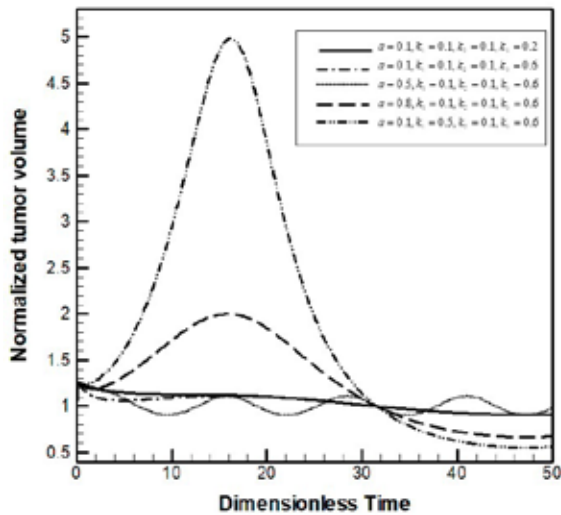
هر دو اثر با اعمال چنین میدان‌هایی به مدت ۲۴ ساعت به سلول‌هایی که در مرحله میتوز بوده و در امتداد جهت میدان قرار گرفته‌اند، مشاهده می‌شوند. توقف تکثیر سلولی با دخالت در شکل‌گیری مناسب اسپیندل میتوزی صورت می‌گیرد (شکل ۱) در حالی که تخریب سلول‌ها در حین تقسیم شدن با تجزیه سریع سلول‌های تقسیمی انجام می‌شود. هر دو اثر مبتنی بر محاسبه نیروهای اعمال شده توسط این میدان‌های ویژه روی بارها و دوقطبی‌ها در هنگام تقسیم سلول‌ها می‌باشند.

در تضاد با این باور، اخیراً نشان داده شد که میدان‌های متناوب ۱۰۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز دارای اثرات مشخصه خاصی بر روی تقسیم سلول‌ها می‌باشند [۲]. اساس این اثرات که در طی مرحله تقسیم درون‌یاخته‌ای (cytokinesis) نیروهای تک‌جهت‌القائه شده توسط میدان‌های غیریکنواخت را در پلی که سلول‌های دختر را جدا می‌کند، با جهت‌گیری در پروتئین توبولین دوکی‌شکل (spindle tubulin) مداخله می‌کند و دی‌الکتروفورز القاء می‌شود.

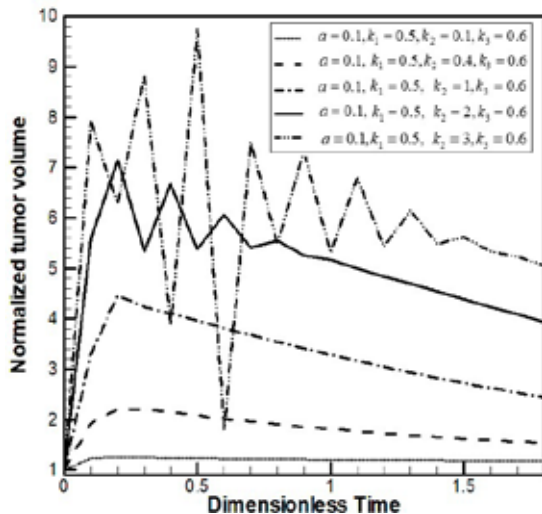
به دنبال یک کار اساسی بر روی کشت سلولی [۲] نشان داده شده است که چنین میدان‌هایی که به میدان‌های توموردرمانی موسوم هستند (TTFields)، زمانی که با استفاده از الکترودهای خارجی عایق‌شده برای نمونه‌های سرطان حیوانات و بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما بر گشت‌پذیر (GBM) به کار می‌روند، مؤثرند.



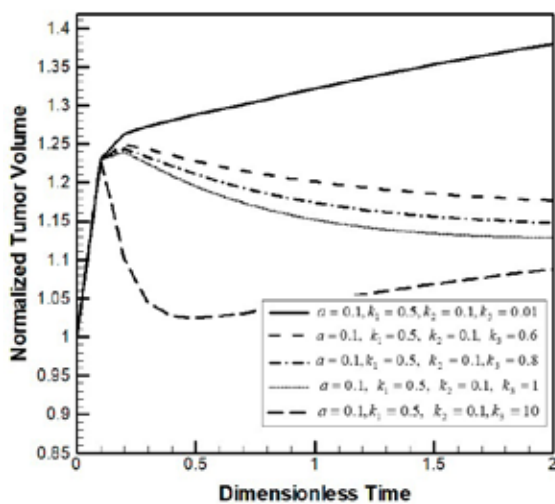
شکل ۱: مقایسه مرحله متافاز در شرایط معمول (الف) و تأثیر میدان الکتریکی در این مرحله (ب)



شکل ۲: پاسخ معادله کومپرتز و اعمال تغییرات فرکانس و دامنه میدان الکتریکی



شکل ۳: پاسخ معادله کومپرتز و اعمال تغییرات ضرایب دامنه برای رژیم میرایی زمانی



شکل ۴: پاسخ معادله کومپرتز و اعمال تغییرات ثابت میرایی برای رژیم میرایی زمانی

دومین تأثیر میدان‌های الکتریکی در شرایط تقسیم سلول و گذار از آنافاز به تلوفاز می‌باشد. در شرایط هم‌جهت شدن محور تقسیم سلولی با میدان الکتریکی خطوط میدانی واردشده بر سلول در انتهای قسمت شیار بین دو سلول دختر در حال تکثیر همگرا و پس از آن در طرف مقابل واگرا می‌شود. غیریکنواختی میدان الکتریکی ایجادشده نیروهای دی‌الکتروفورزیس تولید می‌کند که می‌توانند بر روی عناصر قطبی باردار در سلول تأثیرگذار باشند و موجب سوق آن‌ها به سمت شیار بین دو سلول دختر و آسیب به سلول و غشاء سلولی گردند. در چنین شرایطی اعمال میدان‌های توموردرمانی با اختلال در تقسیم سلولی نابودی و کاهش رشد سلول‌های سرطانی را به‌همراه دارند. در این پژوهش در مرحله اول باتوجه به اثر میدان‌های الکتریکی متناوب بر تقسیم سلول‌های سرطانی، به‌صورت تابعی سینوسی از زمان در نظر گرفته شد و باتوجه به معادله ۲ و ضرایب بهینه، پاسخ مناسب از طریق حل عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) به‌دست آمد.

در مرحله دوم مقادیر مناسب جهت به‌دست آوردن ضریب β ($\beta > 0$) جهت کنترل فرآیند رگزایی در معادله یادشده جهت پاسخ بهینه در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در معادله کومپرتز α اثر دخالت در فرآیند میتوزی و اختلال در تکثیر سلول می‌باشد که مرتبط با مقدار گذردهی بافت و غشاء و شکل‌گیری پروتئین توپولین دوکی می‌باشد و β ضریب رگزایی تومور در حضور میدان می‌باشد که براساس گزارشات تجربی با کنترل عامل رگزایی مانع از بلوغ سلول‌های رگ و در نتیجه کاهش رگزایی می‌شود.

در این مطالعه شکل خاص $\alpha(t) = a \sin(k_1 t) e^{-k_3 t}$ و در نظر گرفته شد و معادله کومپرتز با روش عددی رانگ-کوتا (Runge-Kutta) حل گردید. تغییر ضرایب تعیین‌کننده فرکانس (k_1) و دامنه (a) در میدان الکتریکی، به‌ترتیب در انتخاب سلول تومور و آهنگ تکثیر آن و نیز در رژیم میرایی زمانی ضرایب دامنه (k_2) و ثابت میرایی (k_3) به‌ترتیب بر تعدد رگزایی و سرعت آن تأثیر می‌گذارد.

در رژیم میرایی زمانی تغییرات ضرایب دامنه (k_2) در شکل ۳ نشان داده شده است. تعداد رگ‌های مغذی تومور با کاهش k_2 می‌تواند کاهش یابد. در فرآیندهای درمانی این امر می‌تواند کنترل شود.

همچنین تغییرات ثابت میرایی (k_3) در این رژیم در شکل ۴ نشان داده شده است و یافته‌ها نشان‌دهنده این مطلب است که با افزایش آن می‌تواند سرعت رگزایی را کاهش دهد.

بهترین پاسخ‌ها باتوجه به مدل‌سازی سلول صورت گرفته، برای

محاسبه و این شرایط از طریق عواملی چون مصرف داروهای ضد رگزایی شبیه‌سازی گردد.

تشکر و قدردانی

نتایج حاصل از این پژوهش در راستای اجرای طرح پژوهشی داخلی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با عنوان "توسعه مدل ریاضی- بیولوژیکی برای واکنش تومور به حضور میدان‌های الکتریکی فرکانس پایین" می‌باشد و تیم محققان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی آن واحد صمیمانه تقدیر و تشکر نمایند.

گردیده است. $k_3 = 0.6$ و $a = k_1 = k_2 = 0.1$ مشاهده گردید که در شکل ۲ ارائه

نتیجه‌گیری

هدف از این پژوهش، مطالعه در خصوص اثرات میدان‌های الکتریکی متناوب در سلول‌های خاموش و تکثیرکننده به‌هنگام کشت و ارائه پاسخ بهینه مدل ریاضی برای کنترل تومورهای سرطانی در انسان و سرطان حیوانات است.

به نظر می‌رسد که میدان‌های الکتریکی متناوب دامنه وسیعی از اثرات بر روی بافت‌های زنده داشته باشند. در فرکانس‌های بسیار کم (۱ کیلوهرتز)، میدان‌های الکتریکی بافت‌های تحریک‌پذیر را از طریق قطبش‌زدایی غشاء، تحریک می‌کنند و تحریک رشد استخوان و تسریع بهبود زخم ادعا شده است. با این حال، همان‌طور که افزایش فرکانس میدان الکتریکی، تأثیرات محرک را افزایش می‌دهد، اثرات فرکانس‌های بالاتر از مگاهرتز، که از لحاظ بیولوژیکی متفاوت با حرارت بافت است، غالب می‌شود. میدان‌های الکتریکی متناوب با فرکانس‌های متوسط (۱۰ کیلوهرتز تا ۱ مگاهرتز) غیر از اثرات بیولوژیکی گرمایی تأثیرات معنادار دیگری در توموردرمانی دارند. فقدان آسیب از اعمال چنین میدانی سازگار با این واقعیت است که تأثیر خالص به‌کارگیری میدان‌های الکتریکی، که بر بار الکتریکی و جهت معکوس دو قطبی‌ها در فرکانس بالا نیرو اعمال می‌کنند، می‌تواند نادیده گرفته شود. بنابراین اثرات جزئی می‌باشد و نشان داده نشده است که برای انسان مفید و یا زیان‌آور است. در این تحقیق با مدل‌سازی صورت گرفته برای سلول انتخابی، فرکانس بهینه جهت مهارسازی رشد تومور به‌دست آمد. این فرکانس بین انواع سلول‌های سرطانی می‌تواند متفاوت باشد. اگرچه تأثیر میدان‌های توموردرمانی توسط امپدانس سلول‌ها نیز می‌تواند تضعیف شود. اثر مهارتی رشد تومور در توموردرمانی با میدان می‌تواند به دو مکانیسم جداگانه نسبت داده شود، تداخل با تشکیل ریزلوله‌چه‌ها (microtubules) دوکی میتوزی و تخریب فیزیکی سلول‌ها در طی مرحله شکاف که هر دو قویاً وابسته به جهت محور میتوزیس با بردار میدان می‌باشند. به دلیل تصادفی قرار گرفتن جهت نسبی محور میتوزیس در طی مرحله تقسیم درون‌یاخته (cytokinesis) انتظار می‌رود که فقط کسری از سلول‌های در حال تقسیم توسط میدان توموردرمانی در جهت خاص تحت تأثیر قرار گیرند. تأثیر میدان به‌صورت مستقیم روی رگزایی نیز می‌تواند در بازه زمانی طولانی‌تر کنترل رشد تومور را داشته باشد. این پژوهش می‌تواند جهت درک بیشتر درمان‌های کلینیکی تومورها با میدان‌های الکتریکی به‌کار رود. در این شرایط با بررسی سلولی و شناخت رفتار تومور که می‌تواند به‌وسیله بافت‌شناسی و مشاهده برون‌کشتگاهی بافت اولیه نمونه‌های توموری باشد، معادله رشد مدل‌سازی شود، سپس با انتخاب مناسب شدت و فرکانس میدان و نیز ثابت دامنه و ثابت میرایی رژیم میرایی، برای بهترین پاسخ مهار رگزایی و کاهش سرعت رگزایی

References:

1. Weber RP. Novocure (Tumor Treating Fields). Health Technology Assessment Program (HTA)2015; 1-f28.
2. Kirson ED, Gurchik Z, Schneiderman R, Dekel E, Itzhaki A, Wasserman Y, Schatzberger R, Palti Y. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004; 64: 3288–95.
3. kirsonED, Dbaly V, Tovarys F. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(24): 10152-7.
4. Salzberg M, Kirson E, Palti Y, Rochlitz C. A pilot study with very low-intensity, intermediate frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors. *Onkologie* 2008; 31(7): 362-5.

5. Stupp R, Weller M. Neuro-oncology is moving! *Curr Opin Neurol* 2010; 23(6): 553-5.
6. Pless M, Weinberg U. Tumor treating fields: Concept, evidence and future. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20(8): 1099-106.
7. Stupp R, Kanner A, Engelhard H. A prospective, randomized, open-label, phase III clinical trial of NovoTTFields-100A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28(18S).
8. Ram Z, Gutin PH, Stupp R. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTFields-100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12(Suppl 4): iv36-iv57.
9. Pless M, Droege C, von Moos R, Salzberg M, Betticher D. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013; 81(3): 445-50.
10. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572-8.
11. DeVita VT, Rosenberg SA, Hellman S. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2001.
12. Webster JG, Clark JW. *Medical Instrumentation: Application and Design*. Wiley: New York, 1998.
13. Burnette RR, Ongpipattanakul B. Characterization of the pore transport properties and tissue alteration of excised human skin during iontophoresis. *J. Pharm. Sci* 1988; 77: 132-7.
14. Cho MR, Thatte HS, Silvia MT, Golan DE. Transmembrane calcium influx induced by ac electric fields. *FASEB J*. 1999; 13: 677-83.
15. Orrenius S, McCabe MJ, Jr, Nicotera P. Ca(2+)-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death. *Toxicol Lett* 1992; 64-65 Spec no: 357-364.
16. Palti Y. Stimulation of muscles and nerves by means of externally applied electrodes. *Bull Res Counc Isr Sect E Exp Med* 1962; 10: 54-6.
17. Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC, Tylor and francis: Boca Raton, 2006.
18. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. *Histology: a Text and Atlas*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2003.
19. Cole KS. *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Clasical Biophysics*. Univ of Calif Press: Berkeley, 1968.
20. Keller FJJ, Gettys WE, Skove MJ. *Physics*, McGraw-Hill: New York, 1993.
21. Clague DS, Wheeler EK. Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: The electric field. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2001; 64: 026605.
22. Gonzalez CF, Remcho VT. Harnessing dielectric forces for separations of cells, fine particles and macromolecules. *J Chromatogr A* 2005; 1079: 59-68.
23. Polk C, Postow E. *Biological Effects of Electromagnetic Fields Handbooks, Manuals, Etc*. CRC: Boca Raton, 1995; 618.
24. Goater AD, Pethig R. Electrorotation and dielectrophoresis. *Parasitology* 1998; 117: S177-S189.
25. Sowers AE. The long-lived fusogenic state induced in erythrocyte ghosts by electric pulses is not laterally mobile. *J Cell Biol* 1984; 99: 1989-96.
26. Takashima S, Schwan HP. Alignment of Microscopic Particles in Electric Fields and its Biological Implications. *Biophys J* 1985; 47: 513-8.
27. Wise SM, Lowengrub JS, Frieboes HB, Cristini V. Three dimensional di-use-interface simulation of multispecies tumor growth-I: Numerical. *Method. Bull. Math. Biol.* (in review).
28. Frieboes HB, Lowengrub JS, Wise S, Zheng X. Computer simulation of glioma growth and morphology. *NeuroImage* 2007; 37: S59-S70.
29. Ferrante L, Bompadre S, Possati L, Leone L. Parameter estimation in a Gompertzian stochastic model for tumor growth. *Biometrics* 2000; 56: 1076-81.