



مقایسه آزادسازی پاکلی تاکسل از لیپوزومال و آرکئوزومال در مبتلایان به سرطان سینه با استفاده از شبکه عصبی

مهشید محمدی^۱، حسین قادری^۲

Prediction and Comparison Release of Nanoliposomal

Paclitaxel and Archaeosomal Paclitaxel by Neural Networks

Mahshid Mohammadi, Hossein Qaderi

Mohammadi2389@yahoo.com

چکیده

در این مقاله میزان آزادسازی داروی بارگذاری شده در دو نوع فرمولاسیون از طریق مدلسازی شبکه های عصبی مورد بررسی قرار گرفته است. به دلیل کاربرد گسترده کامپیوتر در علوم، در تعیین رفتار دارو و آزادسازی آن در بدن نیز می توان از آن استفاده نمود. در بیماران مبتلا به سرطان سینه، به جز عمل جراحی، معرفه های فعال زیستی و حاملها بخشی از درمان محسوب میشود، لذا با شناخت مسیر درمان و حاملهای مناسب، در زمان مناسب میتوان به بیماران کمک کرد. با استفاده از حاملها در شیمی درمانی، ماده موثره برای از بین بردن سلول سرطانی در جایگاه هدف آزاد میشود. استفاده از مدلسازی شبکه های عصبی روشی نو با دقت بالا جهت پیش بینی آزادسازی است. دو فرمولاسیون نانولیپوزومال و آرکئوزومال پاکلی تاکسل به روش MLP مدلسازی شد و مشخص گردید که میزان آزادسازی پاکلی تاکسل از فرم لیپوزومال بیشتر است.

کلمات کلیدی

سرطان سینه، نانولیپوزومال، نانوآرکئوزومال پاکلی تاکسل، شبکه های عصبی

^۱عضو هیات علمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت

^۲کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، واحد علوم و تحقیقات تهران



مقدمه

سرطان سینه یک تومور بدخیم است که از سلول های سینه آغاز می شود، پخش شده، متاستاز می دهد و به سایر قسمت های بدن انتشار می یابد. سلولها اغلب تغییر می کنند ولی بزرگ نمی شوند و رفتار غیرعادی ندارند. ممکن است این تغییرات منجر به شرایط خوش خیم مثل کیست یا هایپرپلاریزه غیر عادی شود. تومورها و شرایط خوش خیم، سرطان محسوب نمی شوند. سرطان یکی از گسترده ترین بیماری های کنونی در جهان است. مبتلایان به این بیماری تا سال ۲۰۰۷ حدود ۱۱۳ میلیون نفر بودند و پیش بینی شده در سال ۲۰۱۶ این رقم به ۱۵۰ میلیون نفر برسد. یکی از شایع ترین سرطان ها در بین زنان جهان، سرطان پستان می باشد. سالانه یک میلیون مورد سرطان پستان در سراسر جهان تشخیص داده می شود. این بیماری در مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان رتبه دوم را دارد.

سرطان پستان در زنان ایرانی رتبه اول را در میان سرطان ها دارد. این بیماری در زنان ایرانی یک دهه زودتر از زنان کشورهای توسعه یافته بروز می کند و میانگین سنی افراد مبتلا به این بیماری ۴۷/۱ تا ۴۸/۸ گزارش شده است. درمان های اصلی برای سرطان پرتودرمانی و جراحی هستند که درمان های موضعی به شمار می روند. [۱] هر چند که مشخص شده است که جراحی ممکن است ارگان را از شکل انداخته و پرتودرمانی به بافت ها و ارگان های موضعی صدمه وارد نماید. تزریق یک داروی سیتوتوکسیک به جریان خون که موسوم به شیمی درمانی است، سومین راه درمان می باشد. در مواقعی شیمی درمانی جهت درمان به کار می رود به این معنا که سرطان ناپدید شده و بازگشت نخواهد کرد. اگر درمان امکان پذیر نباشد، هدف کنترل بیماری و شکست تومورهای سرطانی و یا توقف رشد و انتشار سرطان می باشد. [۵] در مواقعی که سرطان در مرحله پیشرفته است، داروهای شیمی درمانی جهت کاهش علائم سرطان به کار می روند تا کیفیت زندگی بیمار بهبود یابد. شیمی درمانی بر اساس فاکتورهایی مثل نحوه عملکرد، ساختار شیمیایی و رابطه آنها با سایر داروها به چندین گروه تقسیم می شوند. علیرغم اینکه داروهای خوبی در دسترس هستند، تاثیر بسیاری از داروهای شیمی درمانی به دلیل عدم توانایی آنها در رسیدن به جایگاه عمل کم و محدود است. از معرف های شیمیایی که در درمان سرطان سینه به کار می رود پاکلی تاکسل است که یک آنتی تومور موثر می باشد، در واقع پاکلی تاکسل با جلوگیری از حرکت میکروتوبولها در طول تقسیم سلولی از میتوز جلوگیری می کند. [۹]

ترکیب کردن داروها موجب خواص فیزیکیوشیمیایی متفاوتی می گردد که در دارورسانی اثر دارد. در واقع درمان سرطان سینه به صورت ترکیبی از داروهاست، در این تحقیق از فرمولاسیون های دارویی حاوی لیپوزوم و آرکئوزومال که توزیع فضایی و سریع دارو در بدن را تغییر می دهند، از عوارض جانبی و سمیت می کاهند و بازدهی درمان را افزایش می دهند. فرمولاسیون لیپوزومال یک سیستم رهش ایده آل است که داروها با پروفیل حلالیت متفاوت در آن قابل بارگذاری می باشند. [۴]

آرکئوزوم از ترکیب لیپید و استون در بیوراکتور به دست می آید. جهت بارگذاری دارو به دو صورت تک لایه و چندلایه ساخته میشود. دارو درون آنها انکپسوله شده و در جایگاه هدف آزاد میگردد. آماده سازی و نگهداری آنها مستلزم استفاده از اتمسفر بی اثر و آنتی اکسیدانها می باشد که باعث کاهش تغییر رنگ، خروج ماده انکپسوله و کاهش سمیت میگردد. [۸] سیستم های قدیمی دارو رسانی قادر به کنترل مقدار رهایش دارو و همچنین شناسایی بافت هدف نیستند، با این روش ها دارو بی هدف و به طور عمومی در بدن توزیع می شوند و سلول ها با توجه به موقعیتشان مقداری از دارو را دریافت می کنند با توجه به این نکته که دارو ها دارای جذب کم و متابولیسم و حذف سریع هستند، لذا نمی توان غلظت آنها را در پلاسما خون ثابت نگهداشت. به علاوه به علت حلالیت کم بعضی از دارو ها در آب تزریق داخل وریدی ممکن نیست. دارو با عبور از اندام هایی مانند کبد و طحال و همچنین طی مسیر طولانی برای رسیدن به بافت هدف، از سوئی به کمتر از غلظت موثر می رسد و از سوی دیگر ایجاد عوارض جانبی می کند. حال آن که دارو رسانی نوین (مبتنی بر حامل) روش های درمانی بهتری پیش روی انسان قرار می دهند. اهمیت استفاده از چنین روش هایی در بیماری هایی مانند سرطان مشهود است با استفاده از این روش ها می توان غلظت دارو را در بافت های سرطانی افزایش و در بافت های طبیعی کاهش داد.

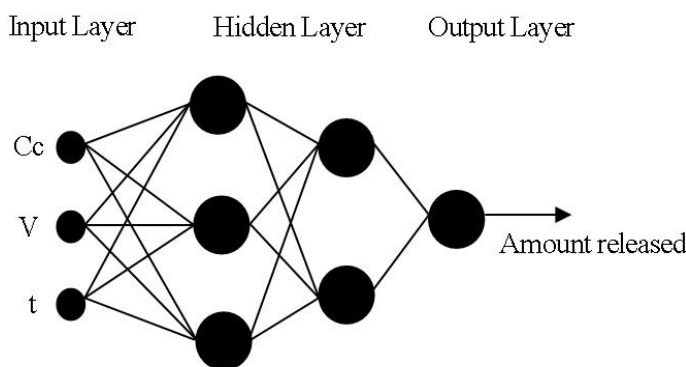


در این تحقیق میزان آزادسازی پاکلی تاکسل بارگذاری شده در دو فرمولاسیون مذکور از طریق شبکه های عصبی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

شبکه های عصبی مصنوعی که امروزه در کاربردهای فراوانی ارزش بالای خود را نشان داده اند، بر اساس مدل بیولوژیکی مغز جانوران بوجود آمده اند. این شبکه ها به واقع یک سیستم داده پردازای اطلاعات است که دارای خصوصیات اجرائی خاصی همانند شبکه های عصبی جانوری می باشد که از تعمیم یافتن مدل های ریاضی آنها به وجود آمده اند. شبکه های عصبی مصنوعی که امروزه در کاربردهای فراوانی ارزش بالای خود را نشان داده اند، بر اساس مدل بیولوژیکی مغز جانوران بوجود آمده اند. این شبکه ها به واقع یک سیستم داده پردازای اطلاعات است که دارای خصوصیات اجرائی خاصی همانند شبکه های عصبی جانوری می باشد که از تعمیم یافتن مدل های ریاضی آنها به وجود آمده اند.

این شبکه ها سیستم های دینامیکی هوشمند مدل آزاد مبتنی بر داده های تجربی هستند که نیاز به برقراری هیچ پذیره ای ندارند و با پردازش روی داده های تجربی، دانش یا قانون نهفته در ورای داده ها را به ساختار شبکه منتقل می کنند. شبکه های عصبی مصنوعی بر اساس محاسبات روی داده های عددی یا مثال ها قوانین کلی را فرا می گیرند. در واقع سیستم شبکه عصبی مصنوعی الهام گرفته شده از مغز و سیستم شبکه عصبی انسان می باشد و مانند مغز انسان از تعداد زیادی نورون تشکیل شده است. این شبکه ها مانند مغز انسان دارای قابلیت یادگیری، حفظ کردن و ایجاد ارتباط مابین داده ها را می باشند. در این مدل سه دسته اطلاعات مورد استفاده قرار گرفته است و اثبات میکند که تکنیک شبکه های عصبی مقدار آزادسازی با دقت بالا را نشان میدهد. [۲] با این روش میتوان مقدار آزادسازی داروی دیگری را هم پیش بینی کرد، اگرچه برای آزادسازی دارو باید به الگوی خاص هر دارو مورد توجه قرار گیرد. در این تحقیق از مدل چند لایه ای MLP برای مدل کردن و پیش بینی آزادسازی پاکلی تاکسل استفاده شده است. این شبکه سه نورون در لایه های پنهانی و یک نورون در لایه خروجی دارد. [۶] (شکل ۱)



شکل ۵-۱ شبکه عصبی



در اینجا روش چند لایه ای پرسپترون استفاده شده است، برای مدل کردن پاکلی تاکسل آزاد شده سه مجموعه داده به کار رفته شامل زمان آزادسازی، t زمان، V حجم مولکولی، Cc غلظت حامل پاکلی تاکسل که لیپوزومال و آرکئوزومال هستند. پس از مرحله یادگیری، دو مجموعه از داده ها به حساب نیامده و سه پارامتر t و V و Cc هر کدام جداگانه به عنوان ورودی شبکه به کار رفته و داروی آزاد شده از خروجی به دست می آید. [۷]

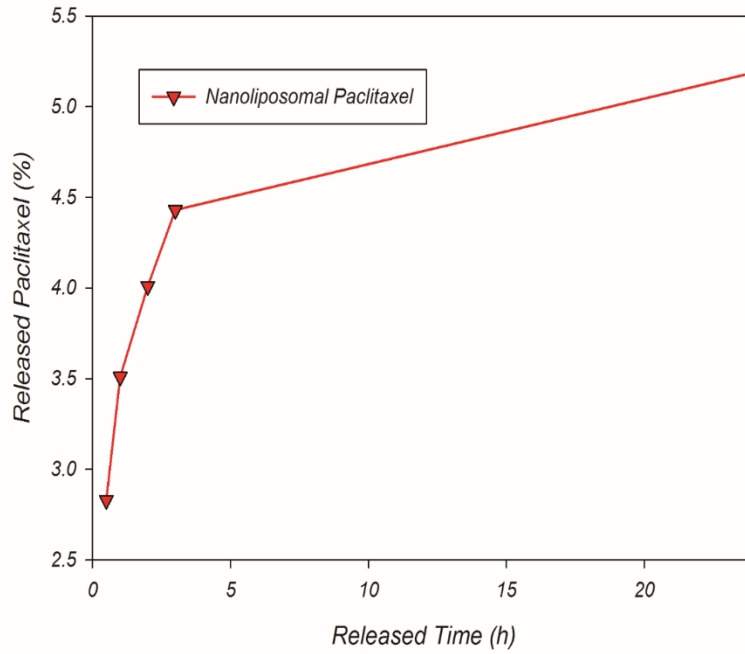
در شبکه‌های پرسپترون چند لایه، هر نرون در هر لایه، به تمامی نرون‌های لایه قبل متصل می‌باشد. به چنین شبکه‌هایی، شبکه‌های کاملاً مرتبط گویند. شبکه مذکور، عملاً از به هم پیوستن سه شبکه پرسپترون تک لایه ایجاد شده است. یکی لایه خروجی و دو قسمت دیگر لایه‌های میانی نامیده می‌شوند. خروجی‌های لایه اول، بردار ورودی لایه دوم را تشکیل می‌دهند، و به همین ترتیب بردار خروجی لایه دوم، ورودی‌های لایه سوم را می‌سازند، و خروجی‌های لایه سوم، پاسخ واقعی شبکه را تشکیل می‌دهند. به عبارتی دیگر، روند جریان سیگنالی در شبکه، در یک مسیر پیش‌خور صورت می‌گیرد (از چپ به راست از لایه‌ای به لایه دیگر). هر لایه می‌تواند از تعدادی نرون‌های مختلف با توابع تبدیل متفاوت برخوردار باشد؛ یعنی مدل‌های نرون‌ها در لایه‌ها متفاوت در نظر گرفته می‌شوند. در شبکه MLP عموماً دو نوع سیگنال استفاده می‌شوند که بهتر است از هم تمیز داده شوند؛ یک نوع سیگنال‌هایی هستند که در مسیر رفت حرکت می‌کنند (از سمت چپ به راست شبکه) و دسته دیگر سیگنال‌هایی هستند که در مسیر برگشت حرکت می‌کنند (از سمت راست به چپ). به دسته اول سیگنال‌های تابعی و به دسته دوم سیگنال‌های خطا گویند. هر نرون در شبکه MLP دو محاسبه انجام می‌دهد. در محاسبه اول سیگنال تابعی و در محاسبه دوم تخمین لحظه‌ای از گرادیان منحنی خطا را نسبت به پارامترهایی که ورودی نرون را به خود نرون متصل می‌کند، در اختیار قرار می‌دهد. این گرادیان‌ها جهت پخش سیگنال‌های خطا در شبکه مورد نیاز می‌باشند. [۲]

نتیجه گیری

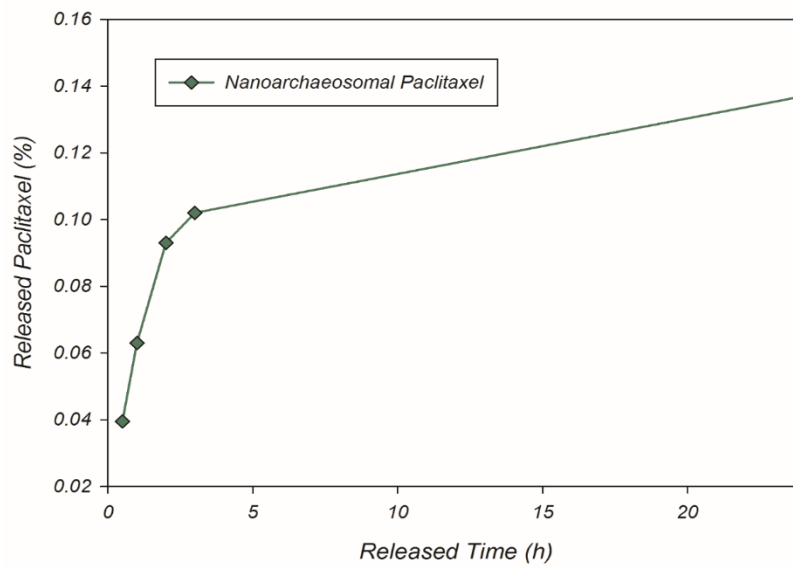
مقادیر پیش بینی شده آزادسازی دارو با مقادیر تجربی (داده‌ها ارائه نشده‌اند) در نمودارهای زیر نشان داده شده است. مقادیر پیش بینی شده برای داروی لیپوزومال و آرکئوزومال پاکلی تاکسل به ترتیب $R=0.9721$ و $R=0.9157$ می‌باشد. جدول زیر آنالیز آماری و مدل کردن را نشان می‌دهد.

جدول ۱: آنالیز آماری شبکه عصبی

	Sum of Squares Error	Sum of Squares Regression	MSE	R
Liposomal	0.1768	86.4293	0.0589	0.9721
Archaeosomal	0.0013	0.0413	0.0004	0.9157

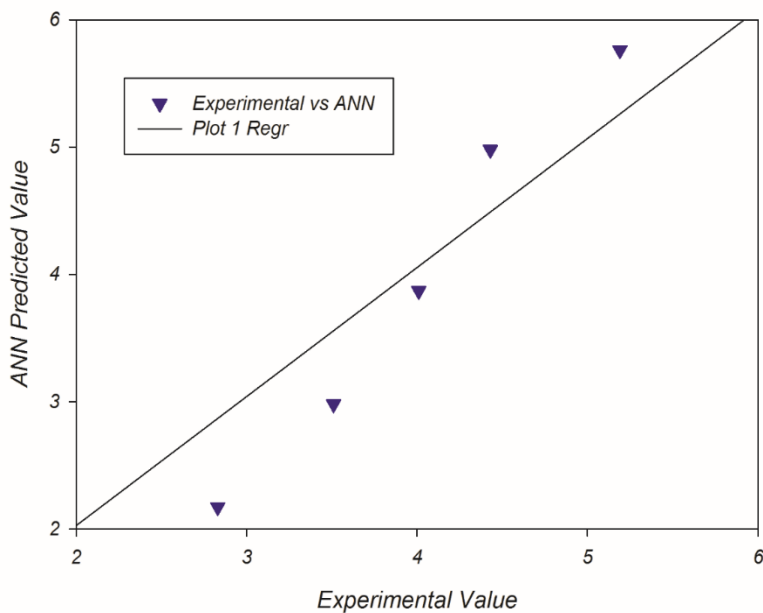


شکل ۱: آزادسازی پاکلی تاکسل نانولیپوزومال

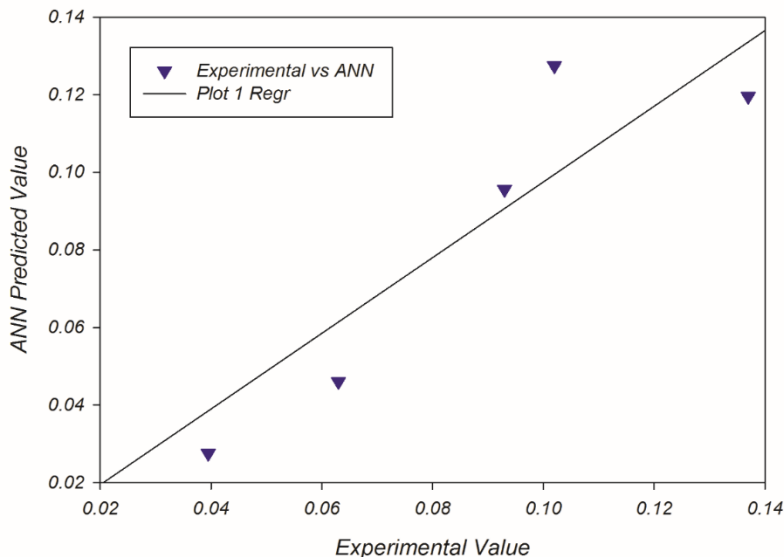


شکل ۲: آزادسازی پاکلی تاکسل آرکئوزومال

در مدل سازی از طریق شبکه عصبی برای پاکلی تاکسل لیپوزومال و پاکلی تاکسل آرکئوزومال نتایج زیر برای مقدار داروی آزاد شده هر فرمولاسیون به دست آمده است.



شکل ۳: مقادیر پیش بینی شده از طریق شبکه عصبی برای نانولیپوزومال پاکلی تاکسل



شکل ۴: مقادیر پیش بینی شده برای نانوارکنوزومال پاکلی تاکسل با شبکه عصبی

بر اساس مدل سازی شبکه های عصبی و مقایسه آن نتیجه گیری میشود که میزان آزادسازی پاکلی تاکسل از فرمولاسیون لیپوزومال بیشتر می باشد. به همین جهت از طریق بارگذاری روی لیپوزوم مدت زمان تاثیر دارو و رسانش آن بیشتر بوده و حذف سلول سرطانی بهتر صورت می گیرد، شبکه های عصبی مصنوعی در تخمین آزادسازی هدفمند دارو نقش مهمی دارن، زمان محاسبه کوتاه و صحت و دقت آن بالا می باشد.

قدردانی و تشکر

از همکاری و مساعدت مدیریت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت قدردانی می شود.

منابع و مراجع

[۱] شعاع کاظمی، مهرانگیز. جاوید، مهرآور. فصلنامه بیماری های پستان، شماره ۱ و ۲، بهار و تابستان ۹۰، صفحات ۱-۹.

[۲] منهای محمد باقر، (۱۳۸۸) مبانی شبکه های عصبی، انتشارات دانشگاه صنعتی امیرکبیر، صفحات ۱-۴۵، ۱۴۰-۱۰۰ و ۵۰۴-۴۹۳.

[3] Bhardwaj,A., Tiwari A., (2015). Breast Cancer diagnosis using genetically Optimizaed Neural network Model. *Expert Systems with Applications*, P4611-4620.

[4] A.Dinda., Biswal,I, (2013). Formulation Development and Evaluation of paclitaxel loaded Lipid Nanoparticles using Glycerol Monostearate. *Journal of Pharmaceutical science*, P133-138.

[5] Gluck S. (2014). Nab-Paclitaxel for the treatment of Aggressive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol14, P221-227.



[۶] Hussein.A., (2002). An evoloutional neural networks for breast cancer diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*, P261-286.

[۷] Menedez I.A., Cos Jues F.A., Lasheraz S.A., Riesgo L., (2010). Artificial Neural Network applied to Cancer Detection in a breast cancer program. *Mathematical and Computer Modeling* (25)- P983-991.

[۸] Mozafari. R., (2006). Nanocarrier Technology Book, Chapter 2-4, ISBN-13 978-1-4020-5041-1

[۹] Mumat A.M., (2012). Hazel and other sources of Paclitaxel and related compounds. *Phytochem Rev.* P 211-225. Doi10.1007/S.