



ارائه یک مدل محاسباتی برای تحلیل دینامیک تاثیر تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی بر مکانیزم ایمنولوژیک در بیماری لوپوس و استخراج پروتکل بهینه درمان

بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمی یک عارضه خودایمنی است که هم پاسخ ایمنی هومورال و هم پاسخ ایمنی سلولی در آن نقش دارند. یک بخش از پاسخ ایمنی سلولی در این بیماری فعالیت سلول های CD4+ است که در این پایان نامه مورد بررسی قرار گرفته است. فرآیند فعالیت این سلول ها هم شامل مکانیزم های التهابی است که فیدبک مثبت ایجاد می کنند و هم شامل مکانیزم های ضدالتهابی است که فیدبک منفی ایجاد می کنند. در بیماری لوپوس تعادل بین این دو نوع مکانیزم به نفع مکانیزم های التهابی به هم خورده است. در نتیجه برای درمان این بیماری به عاملی نیاز هست که بتواند فرایندهای ضدالتهابی را تقویت کند. سلول های بنیادی مزانشیمی برای این هدف پیشنهاد شده اند. اما با توجه به پیچیدگی مکانیزم بیماری و تاثیر سلول های مزانشیمی، به یک چارچوب ریاضی نیاز داریم که به طور کمی تاثیر تزریق این سلول ها بر روند پیشرفت بیماری را مشخص کند. بدین منظور یک مدل ریاضی در فضای حالت پیشنهاد گردید. البته برای تدوین مدل ابتدا مطالعاتی در حوزه ایمنولوژی صورت گرفت و بر اساس آن ها یک مدل بیولوژیک ارائه شد. سپس با الهام از کارهای پیشین در زمینه مدل سازی پاسخ ایمنی، معادلات ریاضی ای برای توصیف دینامیک کامپوننت های مدل بیولوژیک نوشته شد. متغیرهای حالت این معادلات عبارتند از: درصد سلول های CD4+ T نایبو، درصد سلول های یاور Th1، درصد سلول های تنظیمی CD4+ Treg، غلظت سایتوکاین التهابی اینترفرون گاما، غلظت سایتوکاین ضدالتهابی تی جی اف بتا، غلظت سایتوکاین رشد اینترفرون گاما، میزان آنتی ژن و جمعیت سلول های مزانشیمی تزریق شده. در ادامه برای استفاده از مدل برای پیش بینی نتیجه درمان، پارامترهای مدل با استفاده از داده های در دسترس منابع اینترنت تخمین زده شدند. در این راستا ابتدا از داده های *in vivo* موش مدل لوپوس درمان نشده استفاده شد تا پارامترهای غیر مرتبط به سلول های مزانشیمی تخمین زده شوند. سپس از داده های همین نوع موش در وضعیت درمان شده با تزریق مزانشیمی استفاده شد تا پارامترهای مربوط به کامپوننت سلولهای مزانشیمی نیز تخمین زده شوند. برای تخمین پارامترها از روش تکراری سریع ترین کاهش بهره گرفتیم و برای اینکه مدل تعمیم پذیر باشد از داده های حاصل از تزریق مزانشیمی با پروتکلی متفاوت (نسبت به پروتکل داده های یادگیری) نیز به عنوان داده تست استفاده نمودیم. سپس برای ارزیابی مدل از داده های مربوط به موش درمان شده با تزریقات متوالی استفاده کردیم که پاسخ مدل با نتیجه این نوع درمان تطبیق نسبتا خوبی داشت. در پایان ضمن آنالیز ریاضی نقاط تعادل مدل، پروتکل بهینه تزریق سلول های مزانشیمی به این نوع موش مبتلا به لوپوس پیشنهاد شد.

لوپوس اریتماتوز سیستمی، خودایمنی، سلول های یاور، سلول های تنظیمی، سایتوکاین، سلول های بنیادی مزانشیمی، نفريت كليوي، مدل سازی ریاضی، فضای حالت، تخمین پارامتر، سریع ترین کاهش، بهینه سازی

Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmunity, Helper T cells, Regulatory T cells, CD4+ T cells, Cytokine, Mesenchymal Stem Cells, Lupus Nephritis, Mathematical modeling, State space, Parameter estimation, Steepest descent, Optimization

