



دانشکده مهندسی برق و رباتیک

گروه کنترل

پایان نامه کارشناسی ارشد

# **تعیین دوز دارو برای بهبود بیماری سرطان با استفاده از کنترل کننده‌ی فازی تطبیقی**

**هاجر نصیری**

استاد راهنما:

**دکتر علی اکبرزاده کلات**

بهمن ۱۳۹۴



ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم می‌کنم به:

آمان که مهر آسمانی‌شان آرام بخش آلام زمینی‌ام است

به استوارترین تکیه‌گاهم، دستان پر مهر پدرم

به سبزترین نگاه زندگی‌ام، چشمان سبز مادرم

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم

و هرچه بگوختم قطره‌ای از دریای بی‌کران مهربانی‌تان را سپاس توانم بگویم .

امروز هستی‌ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشت رضای شما

را آوردی گران‌سنگ‌تر از این ارزان‌نداشتم تا به خاک پایتان تبار کنم، باشد که

حاصل تلاشم نسیم‌گونه غبار هستی‌تان را بزداید .

بوسه بر دستان پرمهرتان

استاد گرامی جناب آقای دکتر علی اکبرزاده کلات:

دلسوزی، تلاش و کوشش حضرت عالی در تعلیم و تربیت و انتقال

معلومات و تجربیات ارزشمند در کنار برقراری رابطه صمیمی و دوستانه

برای کسب علم و دانش حقیقتاً قابل ستایش است. اینجانب بر خود

و نطفه میدانم در کسوت شاگردی از زحمات و خدمات ارزشمند شما استاد

گران قدر تقدیر و تشکر نمایم.

## تعهدنامه

اینجانب **هاجر نصیری** دانشجوی دوره‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی مهندسی برق دانشکده برق و رباتیک دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده‌ی پایان‌نامه تعیین دوز دارو برای بهبود بیمار سرطان با استفاده از کنترل‌کننده‌ی فازی تطبیقی تحت راهنمایی دکتر علی اکبرزاده کلات متعهد می‌شوم.

- تحقیقات در این پایان‌نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
- در استفاده از نتایج پژوهش‌های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
- مطالب مندرج در پایان‌نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ‌جا ارائه نشده است.
- کلیه‌ی حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در بدست آمدن نتایج اصلی پایان‌نامه تأثیرگذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان‌نامه رعایت می‌گردد.
- در کلیه‌ی مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت‌های آن‌ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه‌ی مراحل انجام این پایان‌نامه، در مواردی که به حوزه‌ی اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاقی انسانی رعایت شده است.

## تاریخ

## امضای دانشجو

## مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه‌ی حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان‌نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد.

## چکیده

در این پایان نامه ابتدا به بررسی سرطان و مدل های ریاضی توصیف کننده ی آن پرداخته شده است. سپس با استفاده از مدل ریاضی کریشنر-پانتا اقدام به طراحی کنترل کننده برای کنترل بیماری، تعیین دوز داروی تزریقی و حذف سلول های سرطانی شده است. در ابتدا یک کنترل کننده ی تطبیقی از نوع رگولاتور خودتنظیم برای تنظیم دوز دارو ارائه شده است. سپس دوز دارو با استفاده از یک کنترل فازی تطبیقی پس گام غیرمستقیم مقاوم، تعیین می شود. از تقریب زننده ی فازی برای غلبه بر توابع غیرخطی ناشناخته در سیستم استفاده شده است. به علاوه این کنترل کننده در برابر نامعینی ها مقاوم خواهد بود. پایداری سیستم حلقه بسته نیز براساس روش تئوری لیاپانوف نشان داده می شود. نتایج شبیه سازی حاکی از آن است که کنترل کننده کارایی لازم برای کنترل روند رشد سلول های سرطانی را با در نظر گرفتن محدودیت ها دارا می باشد.

**کلمات کلیدی:** کنترل فازی تطبیقی، ایمن درمانی، سرطان، کنترل پس گام، دوز داروی سرطان، پایداری

## فهرست مطالب

|       |                                     |    |
|-------|-------------------------------------|----|
| فصل ۱ | مقدمه                               | ۱  |
| ۱-۱   | فیزیولوژی سرطان                     | ۲  |
| ۲-۱   | انواع سرطان ها                      | ۴  |
| ۳-۱   | بیولوژی رشد سلول های سرطانی         | ۵  |
| ۱-۳-۱ | سلول سرطانی                         | ۵  |
| ۲-۳-۱ | سیکل سلولی                          | ۷  |
| ۴-۱   | روش های درمان سرطان                 | ۸  |
| ۵-۱   | اهمیت و اهداف تحقیق                 | ۹  |
| ۶-۱   | تعریف مسئله و پیشینه تحقیق          | ۱۰ |
| ۷-۱   | ساختار پایان نامه                   | ۱۳ |
| فصل ۲ | سیستم ایمنی بدن                     | ۱۵ |
| ۱-۲   | مقدمه                               | ۱۵ |
| ۲-۲   | ارگان های سیستم ایمنی               | ۱۵ |
| ۱-۲-۲ | گره های لنفاوی                      | ۱۶ |
| ۲-۲-۲ | مغز استخوان                         | ۱۶ |
| ۳-۲-۲ | تیموس                               | ۱۷ |
| ۳-۲   | سیستم ایمنی ذاتی                    | ۱۷ |
| ۴-۲   | سیستم ایمنی اکتسابی                 | ۱۷ |
| ۵-۲   | سلول های سیستم ایمنی اکتسابی        | ۱۸ |
| ۱-۵-۲ | سلول های نوع B                      | ۱۹ |
| ۲-۵-۲ | سلول های نوع T                      | ۱۹ |
| ۶-۲   | فرضیه هایی برای تشریح مرگ T-Cell ها | ۲۱ |
| ۷-۲   | سلول های عرضه کننده آنتیژن (APC)    | ۲۲ |
| ۸-۲   | تشخیص آنتیژن                        | ۲۳ |
| ۹-۲   | بلوغ سلول های نوع B و T             | ۲۳ |

|    |                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------|
| ۲۴ | ..... نقش MHC ها                                            |
| ۲۴ | ..... پاسخ اولیه و ثانویه                                   |
| ۲۵ | ..... ایمن درمانی                                           |
| ۲۸ | ..... ایمن درمانی سلول های سرطانی                           |
| ۲۸ | ..... ۱-۱۳-۲ محرک های ایمنی                                 |
| ۲۸ | ..... ۲-۱۳-۲ آنتی بادی های منوکلونال                        |
| ۳۰ | ..... ۳-۱۳-۲ سلول درمانی                                    |
| ۳۰ | ..... ۴-۱۳-۲ واکسن های ضد سرطانی                            |
| ۳۰ | ..... ۵-۱۳-۲ واکسن های سلولی                                |
| ۳۱ | ..... ۶-۱۳-۲ واکسن آنتی ایدیوتایپی                          |
| ۳۱ | ..... ۷-۱۳-۲ واکسن های حاصله از تجزیه سلولی سلول های توموری |
| ۳۱ | ..... ۸-۱۳-۲ واکسن سلول های دندریتیک                        |
| ۳۵ | <b>فصل ۳ مدل سازی</b>                                       |
| ۳۵ | ..... ۱-۳ مقدمه                                             |
| ۳۶ | ..... ۲-۳ مدل های مختلف برای توصیف رشد تومور                |
| ۳۶ | ..... ۱-۲-۳ مدل تولید پایدار                                |
| ۳۶ | ..... ۲-۲-۳ مدل مالتوس                                      |
| ۳۷ | ..... ۳-۲-۳ مدل لجستیک                                      |
| ۳۸ | ..... ۴-۲-۳ مدل گومپرتز                                     |
| ۳۸ | ..... ۵-۲-۳ مدل عمومی جمعیت تنها                            |
| ۳۹ | ..... ۶-۲-۳ مدل لوکتا ولترا                                 |
| ۳۹ | ..... ۷-۲-۳ مدل رقابتی                                      |
| ۴۰ | ..... ۸-۲-۳ مدل نیمه اشباع ثابت                             |
| ۴۰ | ..... ۹-۲-۳ مدل رشد موناد                                   |
| ۴۱ | ..... ۱۰-۲-۳ مدل جمعیت ساختار یافته با اندازه               |
| ۴۱ | ..... ۱۱-۲-۳ مدل دوره یادگیری                               |

|                                      |                                                                       |    |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| ۳-۳                                  | مروری بر مدل‌های موجود                                                | ۴۲ |
| ۴-۳                                  | مدل‌سازی ریاضی واکنش‌های بین تومور و سیستم ایمنی همراه با ایمن درمانی | ۴۲ |
| ۱-۴-۳                                | مدل دانیل نلسون                                                       | ۴۸ |
| ۲-۴-۳                                | مدل ریاضی                                                             | ۴۹ |
| ۵-۳                                  | مدل پیلایس ارائه‌شده در سال ۲۰۰۶                                      | ۵۲ |
| ۱-۵-۳                                | مدل ریاضی                                                             | ۵۳ |
| <b>فصل ۴ رگولاتور خودتنظیم</b>       |                                                                       |    |
| ۱-۴                                  | شرح مختصری از رگولاتور خودتنظیم (STR)                                 | ۵۷ |
| ۲-۴                                  | طراحی کنترل‌کننده STR برای مدل تک‌ورودی کریشنر-پانتا                  | ۵۸ |
| ۳-۴                                  | شبیه‌سازی کنترل‌کننده پیشنهادی                                        | ۶۳ |
| <b>فصل ۵ طراحی کنترل فازی تطبیقی</b> |                                                                       |    |
| ۱-۵                                  | شرح مختصری از فازی تطبیقی                                             | ۶۷ |
| ۲-۵                                  | توصیف سیستم منطق فازی                                                 | ۶۸ |
| ۱-۵                                  | طراحی کنترل‌کننده فازی پسگام فازی تطبیقی غیرمستقیم مقاوم              | ۷۰ |
| ۲-۵                                  | شبیه‌سازی                                                             | ۸۰ |
| ۳-۵                                  | بررسی اغتشاش                                                          | ۸۹ |
| ۴-۵                                  | مقایسه با سایر روش‌ها                                                 | ۹۳ |
| <b>فصل ۶ نتیجه‌گیری و پیشنهادها</b>  |                                                                       |    |
| ۱-۶                                  | نتیجه‌گیری                                                            | ۹۷ |
| ۲-۶                                  | پیشنهادها                                                             | ۹۸ |

## فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ تکثیر سلول‌های سرطانی [۱۲]..... ۴
- شکل ۱-۲ ساختمان هسته سلول [۱۲]..... ۶
- شکل ۲-۱ ارگان‌های تولیدکننده سلول‌های ایمنی [۴۲]..... ۱۶
- شکل ۲-۲ انواع سلول‌های سیستم ایمنی [۴۴]..... ۱۸
- شکل ۲-۳ تقابل CTL با سلول‌های سرطانی [۲]..... ۲۰
- شکل ۲-۴: نحوه عملکرد سیستم ایمنی در مواجهه با ویروس ..... ۲۵
- شکل ۲-۵ تشریح پیچیدگی رابطه بین سرطان و سیستم ایمنی [۵۰]..... ۲۷
- شکل ۳-۱ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 در حالت تشخیص کم..... ۴۵
- شکل ۳-۲ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 در حالت تشخیص متوسط ..... ۴۵
- شکل ۴-۱ سیستم رگولاتور خودتنظیم..... ۵۷
- شکل ۴-۲ سلول‌های سرطانی و سالم قبل از درمان ..... ۶۴
- شکل ۴-۳ پارامترهای شناسایی شده به وسیله STR ..... ۶۴
- شکل ۴-۴ نحوه ردگیری سلول‌های سالم با توجه به سیگنال مرجع معرفی شده..... ۶۵
- شکل ۴-۵ دوز داروی تزریقی برای یک دوره درمان ..... ۶۵
- شکل ۴-۶ رشد سلول‌های سرطانی بعد از تزریق دارو..... ۶۶
- شکل ۵-۱ ساختار کنترل کننده فازی تطبیقی ..... ۶۸
- شکل ۵-۲ شکل توابع عضویت متغیرهای  $x, y, z$  ..... ۸۱
- شکل ۵-۳ نحوه ردگیری سلول‌های سرطانی ..... ۸۲
- شکل ۵-۴ نحوه ردگیری سلول‌های موثر ..... ۸۲
- شکل ۵-۵ نحوه ردگیری و تغییر IL-2 ..... ۸۳
- شکل ۵-۶ خطای مربوط به ردگیری متغیرهای حالت..... ۸۳
- شکل ۵-۷ غلظت LAK یا TIL تزریقی ..... ۸۴
- شکل ۵-۸ غلظت IL-2 تزریقی..... ۸۵
- شکل ۵-۹ نحوه تغییر پارامترهای تطبیق ..... ۸۸
- شکل ۵-۱۰ اغتشاش وارد شده به ترتیب از بالا به پایین  $d_3, d_2, d_1$  ..... ۸۹
- شکل ۵-۱۱ نحوه ردگیری سلول‌های موثر ..... ۹۰
- شکل ۵-۱۲ نحوه ردگیری سلول‌های سرطانی ..... ۹۰

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| شکل ۵- ۱۳ نحوه ردگیری پروتئین IL-2                       | ۹۱ |
| شکل ۵- ۱۴ خطای ردگیری متغیرهای حالت                      | ۹۱ |
| شکل ۵- ۱۵ سیگنال کنترلی U11                              | ۹۲ |
| شکل ۵- ۱۶ سیگنال کنترلی U2                               | ۹۲ |
| شکل ۵- ۱۷ مقدار نهایی تومور با روش درمانی ارائه شده [۳۱] | ۹۴ |
| شکل ۵- ۱۸ متغیرهای حالت در روش درمانی [۳۱]               | ۹۴ |
| شکل ۵- ۲۱ غلظت متغیرهای حالت در [۳۵]                     | ۹۵ |

## فهرست جدول‌ها

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| جدول ۳- ۱ پارامترهای مدل کریشنر-پانتا در معادله (۳-۱۴) | ۴۴ |
| جدول ۳- ۲ مقادیر پارامترهای معادله (۱۴-۳)              | ۴۴ |

# فصل ۱

## مقدمه

سرطان، رشد کنترل نشده‌ی سلول‌ها است که مخل عملکرد صحیح بافت‌ها و اندام‌های بدن می‌شود. این بیماری دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان می‌باشد. هر ساله حدود ۱۲/۷ میلیون نفر در سراسر دنیا به سرطان مبتلا می‌شوند. ۷/۴ میلیون نفر از این افراد بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. [۱]. ۱۰ درصد هزینه‌های مراقبتی پزشکی را در کشورهای پیشرفته سرطان به خود اختصاص می‌دهد. جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، ایمن‌درمانی<sup>۱</sup> و ... از جمله روش‌های درمان سرطان هستند که در بیشتر موارد هر یک به دلایلی به‌طور کامل موفق نبوده‌اند و یا در صورت موفقیت عوارض جانبی شدیدی به بیمار تحمیل نموده‌اند. در مواردی نیز با وجود این که دوره‌ی درمان به‌طور کامل سپری شده است، پس از مدتی دوباره بیماری عود کرده است [۲].

با وجود مطالعات و تحقیقات فراوان در خصوص این بیماری، هنوز حقایق این مسئله مبهم است و روش درمانی کاملی برای سرطان ارائه نشده است. یکی از دلایل این امر، آزمایش‌ها پرهزینه و طولانی‌مدتی است که باید در این زمینه صورت گیرد [۳].

---

<sup>1</sup>immunotherapy

در ابتدا فقط به جنبه‌ی پزشکی سرطان و فهم چگونگی ایجاد سرطان توجه نشان داده می‌شد، اما در سال‌های اخیر فرضیه‌ی مدل‌سازی رشد یک تومور سرطانی به کمک علم ریاضی و سپس کنترل رشد سرطان و مهار آن از طریق علم کنترل توجه بسیاری از ریاضی‌دانان و مهندسين را به خود جلب کرده است [۴-۸].

استفاده از مدل‌های مختلف نظیر مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی کامپیوتری می‌تواند زمان و هزینه‌ی این آزمایش‌ها و تحقیق‌ها را از طریق پیش‌بینی برخی مسائل و هدفمند کردن آن‌ها تا حد زیادی کاهش دهد و یا حتی در مواردی راه‌های نوین و بهینه‌ای پیش روی محققین پزشکی قرار دهد. در طول دو دهه‌ی اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه‌ی تئوری‌های کنترل غیرخطی صورت گرفته است. یکی از قدیمی‌ترین روش‌های کنترل غیرخطی پس‌خورد و تقریباً یکی از کارآمدترین آن‌ها کنترل تطبیقی می‌باشد [۹]. از تئوری‌های کنترل غیرخطی می‌توان برای پیدا کردن درمان‌های مؤثر و کارآمد بهره جست.

در این پایان‌نامه سعی می‌شود با استفاده از تئوری‌های کنترل‌کننده‌ی فازی تطبیقی به دنبال یافتن درمان‌های بهتری بود که منجر به افزایش نرخ زنده ماندن و کیفیت زندگی افرادی می‌شود که با سرطان مقابله می‌کنند. به طراحی یک رگولاتور خودتنظیم پرداخته می‌شود و با شبیه‌سازی سناریوهای مختلف به‌خصوص تغییر در پارامترهای مدل و شرایط اولیه عملکرد کنترل‌کننده‌های طراحی‌شده، موردسنجش قرار می‌گیرد.

## ۱-۱ فیزیولوژی سرطان

سرطان هر ساله قربانیان بسیاری به‌خصوص در کشورهای غربی به خود اختصاص می‌دهد. امروزه درمان‌های بسیاری برای کنترل پیشرفت این بیماری ارائه شده است که باعث بهبود نسبی آن می‌شود. همچنین تحقیقات و آزمایش‌ها بسیاری برای یافتن راه‌های بهینه درمان و کنترل بیماری در حال انجام است [۱۰].

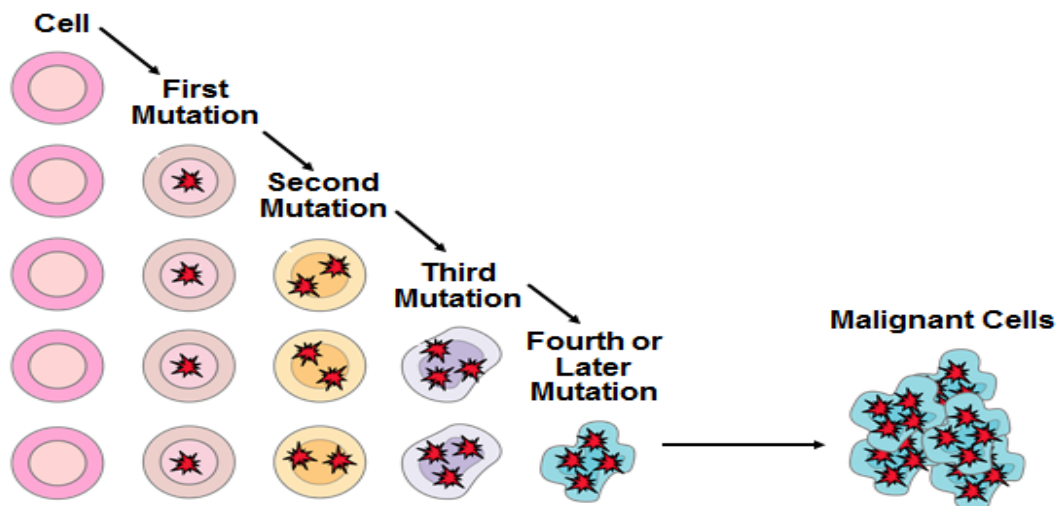
در بدن، انواع مختلف سلول‌های بالغ، طول عمر مشخص دارند و با مرگ آن‌ها، سلول‌های جدید با تکثیر و تمایز انواع مختلف سلول‌های بنیادی به وجود می‌آیند. گاهی سلول‌های ایجادشده تنها برای مدت کوتاهی به مکانیسم‌های کنترل رشد طبیعی پاسخ می‌دهند، این سلول‌ها کلون‌هایی را به وجود می‌آورند که ممکن است به صورت قابل ملاحظه‌ای از نظر تعداد و اندازه افزایش یافته و یک تومور را ایجاد می‌کند.

توموری که قادر به رشد نامحدود نبوده و نمی‌تواند به بافت‌های سالم پیرامون تهاجم یافته و گسترش یابد تومور خوش‌خیم نامیده می‌شود. توموری که به رشد خود ادامه داده و مهاجم باشد، بدخیم نامیده می‌شود. سرطان شامل همه تومورهای بدخیم می‌شود که در پزشکی آن‌ها را بیشتر با نام نئوپلاسم می‌شناسند.

سلول‌های سرطانی ساختار و عملکردشان طبیعی نیست. به صورت آنی رشد می‌کنند و به شکل تومور-هایی تکثیر می‌شوند که به بافت‌های محلی حمله می‌کنند. و گاهی در سراسر بدن پراکنده می‌شوند. بزرگ‌ترین خطر تومورهای بدخیم، توانایی آن‌ها در حمله به بافت‌های سالم و پخش شدن در بدن است. هر چه تومورها بیشتر رشد کنند و بزرگ‌تر شوند، جلوی رسیدن مواد غذایی و اکسیژن را به سلول‌های سالم می‌گیرند که در آن حالت سلول‌های سالم می‌میرند و عملکرد و سلامت بیمار از بین می‌رود [۱].

علت دقیق ایجاد سرطان هنوز ناشناخته است. یک سلول طبیعی ممکن است بدون هیچ دلیل واضحی به یک سلول سرطانی تبدیل شود. با این حال گفته می‌شود هر عاملی که بتواند تغییری در DNA ایجاد کند، منجر به ایجاد سلول سرطانی می‌شود. این تغییرات موجب بروز صفات غیرطبیعی در سلول می‌شود که نتیجه آن، تقسیم سلول‌ها به صورت غیرعادی است. از جمله عوامل سرطان‌زا می‌توان به مواد شیمیایی سرطان‌زا، عوامل فیزیکی سرطان‌زا مثل تابش اشعه‌های رادیواکتیو، ویروس‌ها و ژن‌های سرطان‌زا نام برد. به طور معمول در اثر این عوامل، تعدادی سلول جهش‌یافته بدخیم و خوش‌خیم در بدن فرد ایجاد می‌شود که باید توسط سیستم ایمنی بدن مهار شوند. در عمل گاهی رقابت سیستم

ایمنی بدن با این سلول‌ها با پیروزی سلول‌های سرطانی مواجه شده و لذا سرطان در بدن گسترش می‌یابد. شکل ظاهری و نیز عملکرد سلول‌ها سرطانی با سلول‌های طبیعی تفاوت دارد. همان‌طور که گفته شد جهش یا تغییر ایجادشده در DNA یا ماده ژنتیکی سلول اتفاق می‌افتد. DNA، مسئول کنترل شکل ظاهری و عملکرد سلول است. وقتی DNA یک سلول تغییر می‌کند، آن سلول با سلول‌های سالم کنار خود تفاوت می‌یابد و دیگر کار سلول‌ها طبیعی بدن را انجام نمی‌دهد. این سلول تغییر یافته از سلول همسایه‌اش جدا شده و نمی‌داند چه زمانی رشدش باید به پایان برسد و بمیرد. به عبارت دیگر سلول تغییر یافته از دستورها و علائم داخلی که سلول‌های دیگر با استفاده از آن‌ها در کنترل هستند، پیروی نمی‌کند و به جای هماهنگی با سلول‌های دیگر خودسرانه عمل می‌کند [۱۱]. این سلول جهش یافته‌ی تقسیم شده به دو سلول جدید جهش یافته تبدیل می‌شود. این فرایند به همین ترتیب ادامه می‌یابد تا همان یک سلول موزی به توده‌ای از سلول‌ها که تومور<sup>۱</sup> نامیده می‌شود تبدیل گردد. این فرایند در شکل ۱-۱ نشان داده شده است.



شکل ۱-۱ تکثیر سلول‌های سرطانی [۱۲].

## ۲-۱ انواع سرطان‌ها

سرطان‌ها به سه دسته عمده تقسیم می‌شوند:

<sup>1</sup> Tomur

الف-کارسینوم<sup>۱</sup>: شامل سرطان‌های می‌شود که از سلول‌هایی که سازنده پوست هستند (مثل سرطان پوست) و یا لایه داخلی اعضا را می‌پوشانند (مثل سرطان ریه) و یا سازنده غدد هستند (مثل سرطان سینه) منشأ می‌گیرند.

ب-سارکوم<sup>۲</sup>: این دسته سرطان‌هایی هستند که از بافت همبند مثل غضروف، استخوان و ماهیچه منشأ می‌گیرند. از این‌رو سرطان‌های استخوان یا ماهیچه را در هر نقطه از بدن سارکوم می‌گویند.

ج-لوسمی و لنفوم<sup>۳</sup>: شامل سرطان‌هایی است که از سلول‌های تشکیل‌دهنده خون و سلول‌های ایمنی منشأ می‌گیرند.

## ۱-۳ بیولوژی رشد سلول‌های سرطانی

### ۱-۳-۱ سلول سرطانی

بدن موجودات زنده از سلول ساخته شده است و رشد بدن ما بیشتر ناشی از تقسیم سلولی است. واکنش‌های شیمیایی اساسی اغلب درون سلول‌ها انجام می‌گیرند و همه سلول‌ها از تقسیم سلول‌های دیگر به وجود می‌آیند.

هر سلول از سه بخش اساسی غشا، سیتوپلاسم و هسته ساخته شده است. هسته بزرگ‌ترین اندامک درون سلول است. در درون هسته رشته‌های بلند و بسیار نازکی وجود دارند که آن‌ها را کروماتین<sup>۴</sup> می‌نامند. ماده اصلی کروماتین به اختصار DNA نامیده می‌شود. DNA حاوی اطلاعات ژنتیکی مربوط به سلول است و فعالیت‌ها سلول را کنترل می‌نماید. شماتیکی از سلول در شکل ۱-۲ نشان داده شده است. هنگامی که سلول‌ها در حال تقسیم هستند هر رشته‌ی کروماتین مضاعف، فشرده و ضخیم می‌شود و به کروموزوم تبدیل می‌گردد.

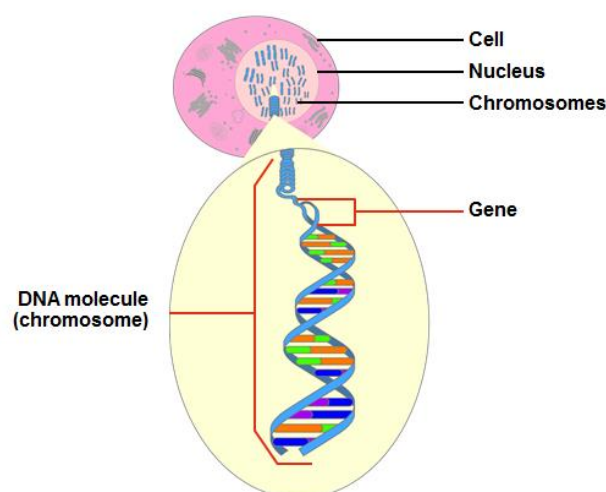
---

<sup>1</sup> Carcinoma

<sup>2</sup> Sarcoma

<sup>3</sup> Leukemia and Lymphoma

<sup>4</sup> Chromatin



شکل ۱-۲ ساختمان هسته سلول [۱۲].

تکثیر سلول‌ها با دو روش تقسیم میتوز<sup>۱</sup> و تقسیم میوز<sup>۲</sup> انجام می‌شود. آنچه در مورد سرطان اهمیت دارد تقسیم میتوز است. در تقسیم میتوز کروموزوم‌های مربوط به هسته مضاعف و به دو گروه کاملاً مشابه تبدیل می‌شوند، سپس دو نیمه کروموزوم از هم جدا می‌شوند و دو سلول دختر با کروموزوم‌های مساوی سلول مادر ایجاد می‌شود. به این ترتیب در این تقسیم، اطلاعات ژنتیکی از سلول مادر به سلول جدید منتقل می‌گردد.

درحقیقت سیگنال‌هایی در بدن مخابره می‌شوند که گیرنده‌های سطحی سلولی را تحریک می‌کنند و به این ترتیب به درون هسته سلول انتقال می‌یابند. این سیگنال‌ها می‌توانند ژن‌های موجود در هسته‌ی سلول را برای شروع فعالیت و یا توقف آن تحریک کنند. دریافت سیگنال به‌خصوصی می‌تواند سلول را به همانندسازی وادارد که به آن گسترش کلونی یا میتوز می‌گویند. برعکس آن سیگنال‌هایی هم وجود دارند که باعث مرگ از پیش برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شوند و همین امر در سلول‌ها موجب توقف روند رشد می‌شود.

در حالت طبیعی در یک بافت مقدار معمولی سلول وجود دارد. همان‌طور که بیان شد، سلول‌های فرسوده طی فرایندی از بین می‌روند و سلول‌های جدید جای آن‌ها را می‌گیرند. درنهایت تعادلی در

<sup>1</sup> Mitotic division

<sup>2</sup> Meiotic division

بافت به وجود می‌آید. سیگنال‌های کنترلی بر رشد بافتی از نظر کمی و کیفی نظارت دارند. زمانی که اختلالی در پاسخ به سیگنال‌های کنترلی به وجود بیاید، مهار بافتی مختل می‌شود و سلول‌های جوان بیش از حد تولید می‌شوند. این سلول‌ها خاصیت رشد تهاجمی دارند یعنی در مجاورت بافت‌های دیگر بدن می‌توانند در آن‌ها نفوذ کرده و تکثیر یابند.

در فرایند رشد سلول‌های سرطانی چون سلول‌های واقع در نقاط مرکزی دچار کمبود مواد غذایی و اکسیژن می‌شوند این سلول‌ها نوعی ماده شیمیایی ترشح می‌کنند که بافت میزبان را وادار به عروق-سازی کنند، به این پدیده رگ‌زایی<sup>۱</sup> می‌گویند. این مسئله نقش اساسی در رشد تومور دارد. هنگامی که سلول‌های سرطانی تکثیر پیدا می‌کنند و روی هم انباشته می‌شوند، غلظت مواد غذایی و اکسیژن کم شده و باعث کاهش رشد و مرگ سلول‌ها می‌شود. پس از پدیده‌ی رگ‌زایی آهنگ رشد سریع‌تر می‌شود. در حالت‌های پیشرفته‌تر، سلول‌های سرطانی از طریق عروق لنفاوی و سیستم گردش خون به مناطق دیگر بدن می‌روند و در آنجا تکثیر می‌شوند. این پدیده را رشد متاستاتیک<sup>۲</sup> می‌گویند.

### ۱-۳-۲ سیکل سلولی

از زمانی که یک سلول متولد می‌شود تا زمانی که همان سلول تقسیم شده و به دو سلول جدید تقسیم می‌گردد، یک سلسله تغییرات شیمیایی، فیزیولوژیکی و هندسی در سلول ایجاد می‌شود که به مجموعه-ی آن‌ها دوره سیکل سلولی گفته می‌شود.

با توجه به تغییر و تحولات شیمیایی درون سلول و تغییرات ظاهری سلول، سیکل سلولی به چند مرحله تقسیم می‌شود که این مراحل عبارت‌اند از [۱۳]:

الف: فاز G1 (GAP1): این مرحله فاصله‌ی بین آخرین تقسیم سلولی و شروع مرحله‌ی سنتز DNA است. سنتز مولکول‌های RNA و سنتز انواع پروتئین در این فاز انجام می‌شود.

---

<sup>1</sup>Angiogenesis

<sup>2</sup> Metastatic

ب: فاز S (سنتز DNA): در این مرحله مولکول DNA ساخته می‌شود و سلول برای اضافه شدن مهیا می‌گردد. در خاتمه این مرحله مقدار DNA سلول دو برابر می‌شود.

پ: فاز G2 (GAP1): این مرحله فاصله‌ی بین توقف سنتز DNA و شروع تقسیم سلول است. در این فاز سلول به سنتز پروتئین و RNA می‌پردازد.

ت: فاز M (Mitosis): در این مرحله تقسیم سلول انجام می‌شود و سلول مادر که دارای  $4n$  کروموزوم شده است تبدیل به دو سلول دختر هرکدام با  $2n$  کروموزوم می‌شود.

تنها در فاز M تغییرات ظاهری در سلول قابل مشاهده است. از شکل سلول نمی‌توان مراحل G2، S و G1 را از هم تفکیک کرد. تفکیک این سه مرحله تنها با توجه به پدیده‌های بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی سلول و با استفاده از روش‌های پرتونگاری ذره‌ای میسر است. در پایان فاز M سیکل سلولی نیز پایان می‌یابد.

ث: فاز استراحت (فاز G0): در این مرحله، سلول به زندگی خود ادامه می‌دهد اما رشد و تکثیر آن متوقف می‌شود. یک سلول می‌تواند از این فاز به سیکل سلولی برگردد.

در تمامی این مراحل، مرگ سلولی وجود دارد. بعضی از سلول‌ها به علت‌های مختلف بلافاصله پس از تقسیم، از سیکل سلولی خارج شده و به فاز استراحت می‌روند.

پس هر سلول یا در سیکل سلولی قرار دارد و در حال تکثیر می‌باشد که به آن دوره‌ی فعالیت (فاز p) گفته می‌شود و یا در فاز G0 در حال سکون و استراحت به سر می‌برد.

#### ۴-۱ روش‌های درمان سرطان

روش‌های درمان سرطان متنوع بوده و به فاکتورهای مانند نوع سرطان، مکان، درجه‌ی بیماری و وضعیت سلامتی بیمار بستگی دارد و درمان طوری طراحی می‌شود که باعث کشتن و برداشت مستقیم سلول سرطانی یا موجب مرگ آن از طریق حذف سیگنال‌های موردنیاز برای تقسیم سلولی و یا برانگیختن سیستم ایمنی شود. برای این کار اغلب چهار روش برای درمان وجود دارد:

الف-جراحی: در صورتی که پدیده متاستاز<sup>۱</sup> رخ نداده باشد و محل تومور ثابت باشد می‌توان از جراحی استفاده نمود.

ب-روش پرتودرمانی: در این روش، اشعه‌ی ایکس یا گاما روی محل تومور تابانده می‌شود. پرتودرمانی باعث ایجاد زنجیره واکنش‌های شیمیایی-فیزیکی می‌شود که در نتیجه‌ی آن DNA سلول آسیب می‌بیند و موجب مرگ سلولی می‌شود.

ج- شیمی‌درمانی: در این روش از مواد شیمیایی ضدسرطان استفاده می‌شود. این مواد علاوه بر بافت ناسالم، بافت سالم را هم هدف قرار می‌دهند که این امر، باعث محدودیت کاربرد آن می‌شود.

د- ایمن‌درمانی: راه‌حل دیگری است که در آن با تحریک سیستم ایمنی بدن، سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند.

## ۱-۵ اهمیت و اهداف تحقیق

در موارد عملی ممکن است فرد مبتلا به بیماری سرطان از نوسانات ناشی از تغییرات ناگهانی در سلول‌های توموری، تغییرات حرارت، تغییر پارامتر متغیر با زمان در طول درمان و اختلالات خارجی ناشی از تغییرات محیط، زیان ببیند [۱۴]. در این وضعیت، دسترسی به پاسخ مطلوب، تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در صورتی که تغییرات پارامترهای ایجادشده در نظر گرفته نشود، طرح درمان بهینه به اندازه‌ی کافی مقاوم نخواهد شد و از این رو ارائه‌ی یک روش کنترل مطلوب موردنیاز می‌باشد [۱۵]. در این پایان‌نامه ابتدا به کمک روش جایابی قطب به طراحی یک رگولاتور خودتنظیم برای سیستم تک‌ورودی ایمن‌درمانی پرداخته می‌شود، در روش دوم بر اساس روند طراحی کنترل‌کننده پس‌گام و خاصیت تقریب زندگی جامع سیستم‌های فازی یک کنترل‌کننده جدید برای مدل چندورودی- چندخروجی ایمن‌درمانی ارائه شده است. کنترل‌کننده‌ی فازی تطبیقی ارائه‌شده به مدل وابسته نیست و همچنین در برابر عدم قطعیت‌ها نیز مقاوم است. با توجه به پیچیده بودن سرطان، غلبه بر عدم قطعیت‌ها شامل عدم قطعیت

---

<sup>1</sup> Metastasis

پارامتری، دینامیک مدل نشده و اغتشاش خارجی از اهمیت خاصی برخوردار است؛ که کنترل کننده فازی توانایی غلبه بر این مشکلات را دارا می باشد. سپس تحلیل پایداری سیستم حلقه بسته با وجود عدم قطعیت انجام می شود و مقاوم بودن آن نشان داده می شود. نتایج مربوط به کنترل کننده ی پیشنهادی، حاکی از درمان و حذف سلول های سرطانی می باشد.

#### ۱-۶ تعریف مسئله و پیشینه تحقیق

امروزه گروهی از تحقیقات روی بیماری سرطان انجام شده و مدل های بیولوژیکی و روش های کنترلی متفاوتی در این زمینه ارائه شده است؛ و مدل های ارائه شده توسط نتایج کلینیکی تحلیل شده است. عنصر اساسی در مدل سازی سیستم ایمنی بدن می باشد که درک رشد و فروپاشی یک تومور را توضیح می دهد.

مدل های ریاضی و تئوری کنترل برای ارتقا کیفیت درمان و یافتن روش های هوشمند برای تعیین دوز داروی تزریقی بکار گرفته می شوند. تا به حال مدل های زیادی برای درک رفتار سلولی سرطان ارائه شده است. در اکثر این مدل ها، هدف بدست آوردن معادلاتی بوده است که توانایی توصیف و پیش بینی رشد سرطان و استخراج عوامل مناسب بر آن را داشته باشند.

در این راه، مدل های گوناگونی با در نظر گرفتن عوامل مختلفی نظیر رقابت سلول ها توموری با سلول های سالم بر سر منابع غذایی و یا تأثیر سیستم ایمنی بدن بر رشد سلول های تومور و همچنین در برخی موارد روش ها درمان مختلفی نظیر شیمی درمانی و ایمن درمانی ارائه شده اند.

این مدل ها معمولاً بر اساس رفتار سیستم ایمنی بدن و با استفاده از پارامترهایی که به صورت آزمایشی و یا تخمینی بدست آمده اند پایه گذاری می شوند.

مدل کردن سیستم ایمنی بدن به صورت کامل کار بسیار بغرنج و پیچیده ای می باشد [۱۶]؛ بنابراین مدل های ارائه شده که پاسخ سیستم ایمنی را در مقابل تومور شبیه سازی می کنند تنها روی دسته ی خاصی از المان های سیستم ایمنی بسته به نوع مدل تمرکز کرده اند.

اولین مطالعات دقیق شامل تحلیل مدل سازی همراه با نتایج بالینی در سال ۱۹۹۹ نشان داده است که فاز اولیه ابتلا به این بیماری ممکن است با استفاده از مدل غیرخطی بیان گردد. بسیاری از محققین برای توصیف جمعیت سلول های ایمنی و سلول های سرطانی از معادلات دیفرانسیل معمولی استفاده کردند [۲۲-۱۷]. بعضی از این مدل ها بر اساس اتوماتای سلولی و برخی بر اساس معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی و اتوماتای سلولی بدست آمده اند. می توان روش های کنترل غیرخطی را در کنار شیوه های پزشکی برای پیدا کردن درمان های بهینه بکار برد.

دوز داروهای درمان باید با دقت تنظیم شوند تا کمترین آسیب به بافت های سالم و بیشترین اثربخشی روی سلول های سرطانی حاصل شود. در اولین تلاش ها در این زمینه سوان<sup>۱</sup> از یک مدل رشد منطقی برای بهینه سازی دوز داروی تزریقی استفاده کرد [۲۳]. شبکه های عصبی توسط فلوئزر<sup>۲</sup> برای یافتن دوز دارو بهینه بر اساس خطی سازی فیدبکی بکار گرفته شد [۲۴].

حداکثرسازی تعداد سلول های مؤثر و تمرکز اینترولوکتین-۲ در بهینه سازی داروی تزریق شده توسط بردن در نظر گرفته شد [۲۵]. منطق فازی برای بهینه سازی دوز دارو توسط خالوزاده به کار گرفته شد [۲۶]؛ که در آن از مدل رشد سلولی کامپرتزین برای بهینه سازی یک تابع هزینه که همزمان تعداد سلول های سالم و سرطانی را مدنظر قرار می داد استفاده شد.

در [۲۷] با استفاده از یک سری تیلور تقریبی حول نقطه تعادل، برای یک مدل خطی شده، یک کنترل کننده ی پس خورد طراحی شده است. باوجود سادگی این روش، یک سری ایرادات نیز دارد. به عنوان نمونه مدل بدست آمده، مدل تقریب است. شرایط اولیه باید به نقطه تعادل نزدیک باشد و علاوه بر این، دستیابی به پایداری بسیار سخت می باشد. همچنین اگر سیستم خط شده کنترل پذیر نباشد، طراح پس خورد مناسب ممکن نیست. در این روش خطی سازی، نقطه تعادل متناظر با افراد سالم باید در نظر گرفته می شود؛ اما باید توجه نمود که خط سازی باید حول نقطه تعادل متناظر با شدت بیماری

---

<sup>1</sup> Swan

<sup>2</sup> Floares

انجام گیرد و کنترل کننده پس خورد حالت، باید حالات سیستم را به نقاط دور از نقطه تعادل هدایت کند. با این ریسک که سیستم به خاطر در نظر نگرفتن ترم‌های مرتبه‌های بالا در مدل سازی به سمت ناپایداری حرکت می کند. در برخی تحقیقات اولیه، خطی سازی باهدف حذف غیرخطی های موجود در سیستم با استفاده از پس خورد استاتیک محقق شده است.

از روش های کنترل بهینه در بهینه سازی بسیاری از روش های درمان استفاده می شود [۲۸ و ۲۹]. هدف کنترل بهینه، ریشه کن کردن جمعیت توموری است به طوری که مقدار تزریق دارو مینیمم شود و کمترین اثرات جانبی را داشته باشیم.

به عنوان مثال، [۳۰] از کنترل بهینه برای بدست آوردن زمان مناسب برای شیمی درمانی و هم تحویل داروی سم زدایی استفاده کرده است. در مرجع [۳۱] از تئوری های بهینه برای بدست آوردن زمان بهینه برای تزریق عامل های ایمنی مقابله با سرطان استفاده می شود. مدیریت دارو در کنترل بهینه ی درمان سرطان چیزی است که به عنوان کمینه کردن مقدار دارو در طول درمان شرح داده شده است. در این روش، مقدار مدیریت شده ی دارو و شیمی درمانی به عنوان ورودی کنترل به سیستم در نظر گرفته می شود که تعادل بین سلول های نرمال، توموری و سلول های مقاوم را برقرار می سازد.

مرجع [۳۲] نیز نتیجه ی خوبی برای را شیمی درمانی با استفاده از NNFB<sup>۱</sup> نشان می دهد و [۳۳، ۳۴] از شبکه عصبی خطی سازی پس خورد برای تعیین دوز دارو استفاده کرده است. [۳۵] با استفاده از کنترل خطی ساز پس خور موفق به کنترل رشد تومور شده و بیماری نیز دوباره عود نکرده است. در مرجع [۳۶] یک کنترل کننده ی مقاوم  $H^\infty$  برای مهار رشد تومور طراحی شده است. در نمونه های دیگر از مقالات تحقیقاتی، روش درمان با استفاده از تکنیک های کنترلی شامل کنترل تطبیقی [۳۷] کنترل غیر خطی بر اساس روش های لیاپانوف [۳۸] و کنترل پیش بین طراحی شده است [۳۹]. در مرجع [۴۰] کنترل بهینه ی رشد سرطان با استفاده از نانوذرات خودگردان PID مبتنی بر رهیافت تکاملی ارائه

---

<sup>1</sup> Neural Network Feedback Linearization

می‌دهد. در [۴۱] کنترل بهینه‌ای برای مهار رشد تومور ارائه کرده است که نتایج نشان می‌دهد که مقدار سلول‌های تومور به صفر نرسیده است.

## ۷-۱ ساختار پایان‌نامه

در این پایان‌نامه پس از مقدمه، در فصل ۲ مروری کوتاه بر فیزیولوژی سرطان و سیستم ایمنی پرداخته می‌شود. در فصل ۳ به صورت خلاصه مدل‌سازی ریاضی سیستم‌های بیولوژیکی ارائه می‌شود و مدل‌هایی که به عنوان مدل پایه می‌باشند در این فصل به اختصار معرفی می‌شوند. در فصل ۴ ابتدا مختصری از روش رگولاتور خودتنظیم (STR)<sup>۱</sup> بیان می‌شود سپس دوز داروی تزریقی را به وسیله STR تعیین می‌شود. در فصل ۵ ابتدا مختصری از کنترل‌کننده‌ی فازی تطبیقی شرح داده می‌شود و سپس کنترل‌کننده‌ی فازی تطبیقی مقاوم را طراحی می‌کنیم و قانون کنترل بدست آمده را به سیستم اصلی اعمال خواهیم کرد. نتایج روش‌های ارائه شده را با نتیجه ۲ روش دیگر ارائه شده در این زمینه مقایسه می‌گردد و در انتها نیز نتایج و پیشنهادها برای کنترل و پیدا کردن روش‌های درمان مؤثرتر بیان می‌شود.

---

<sup>1</sup> Self Tuning Regulator



## فصل ۲

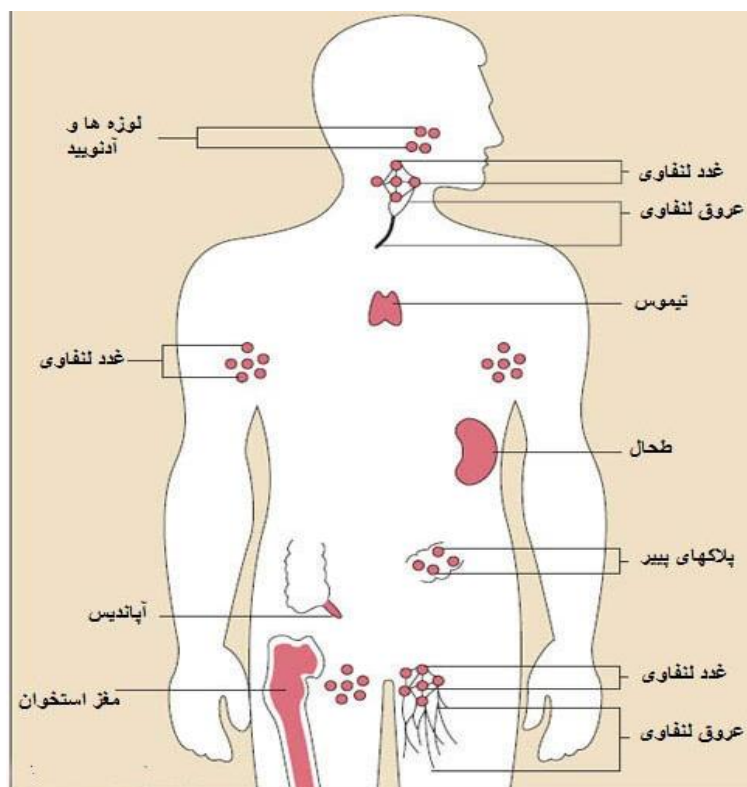
# سیستم ایمنی بدن

### ۲-۱ مقدمه

سیستم ایمنی شامل تعداد زیادی مکانیسم حفاظتی است که با کمک یکدیگر ما را در برابر میکروارگانیسم‌ها و ویروس‌ها محافظت می‌کند. در این فصل به معرفی مفاهیم مهم در سیستم ایمنی پرداخته شده و در انتهای فصل روش‌های درمانی و نحوه کمک کردن آن‌ها به سیستم ایمنی به‌طور مختصر توضیح داده شده است.

### ۲-۲ ارگان‌های سیستم ایمنی

سیستم ایمنی شامل تعداد زیادی از ارگان‌هاست که هر یک عملکرد خاص خود را در سیستم ایمنی به عهده دارند. مهم‌ترین این ارگان‌ها عبارت‌اند از: گروه‌های لنفاوی، مغز استخوان و تیموس که به جهت اهمیت ویژه آن‌ها را در این قسمت به تشریح مختصر عملکرد آن‌ها پرداخته می‌شود. در شکل ۲-۱ ارگان‌های سیستم ایمنی به‌صورت شماتیک در نقاط مختلف بدن نشان داده شده‌اند.



شکل ۱-۲-۱ ارگان‌های تولیدکننده سلول‌های ایمنی.

## ۱-۲-۲ گره‌های لنفاوی

گره‌های لنفاوی ارگان‌های لوبیا شکلی می‌باشند که شامل یک شبکه از لنفوسیت‌ها و <sup>۱</sup>APC می‌باشد و اولین ساختارهای لمفوئیدی هستند که در هنگام بروز یک عفونت با آنتی‌ژن روبرو می‌شوند. واکنش بین لنفوسیت‌ها و سلول‌های عفونی یا آنتی‌ژن‌ها و به دنبال آن تشخیص آنتی‌ژن مخصوص از جمله کارهایی است که در این گره‌ها اتفاق می‌افتد. همچنین تحریک و تقسیم لنفوسیت‌ها به سلول‌های حافظه‌ای و اجرایی و پردازش‌های کلیدی سیستم ایمنی نیز در این گره‌ها صورت می‌گیرد.

## ۲-۲-۲ مغز استخوان

مغز استخوان میزان ثابتی از لنفوسیت‌های جدید را تولید می‌نماید. سلول‌های B در مغز استخوان بالغ شده و در پی آن وارد سیستم گردش خون می‌شوند. سلول‌های T نیز در مغز استخوان تولید شده اما در تیموس به بلوغ می‌رسند.

<sup>1</sup> Antigen Presenting Cell

## ۳-۲-۲ تیموس

تیموس در بالای قلب قرار گرفته و نقش اصلی در بلوغ سلول‌های T را داراست. تیموس در طول بلوغ جنسی به بیشترین اندازه خود رسیده و از آن زمان به بعد به آرامی شروع به کوچک شدن می‌کند و بالاخره در نسبتی از بیشترین اندازه خود باقی می‌ماند.

## ۳-۲ سیستم ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی را می‌توان به دو بخش سیستم ایمنی ذاتی<sup>۱</sup> و سیستم ایمنی<sup>۲</sup> اکتسابی تقسیم کرد. سیستم ایمنی ذاتی یا غیر ویژه در حقیقت سیستم دفاعی پایه‌ای است که شخص با آن به دنیا می‌آید و شامل تعدادی مکانیسم حفاظتی است که در برابر گستره وسیعی از آنتی‌ژن‌ها<sup>۳</sup> مؤثر است. این سیستم اولین خطوط دفاعی در برابر آنتی‌ژن‌های مهاجم را تشکیل می‌دهد و از ابتدایی‌ترین موانعی که به وسیله سیستم ایمنی ذاتی ایجاد می‌شود، لایه ضخیم پوستی است که از ورود میکروارگانیسم‌ها به بدن جلوگیری می‌کند. رشد آن‌ها را به وسیله طبیعت اسیدی خود به تأخیر می‌اندازد. محیط معده که با PH پایین آنتی‌ژن‌ها را می‌کشد و تب که از رشد برخی پاتوژن‌ها جلوگیری می‌کند نیز از دیگر مثال‌های این سیستم به شمار می‌روند.

از مهم‌ترین سلول‌هایی که در این بخش فعالیت می‌کنند می‌توان سلول‌های کشنده طبیعی<sup>۴</sup> (NK) را نام برد. این سلول‌ها از طرق سیستم لنفاوی و گردش خون در تمام بافت‌های بدن پخش می‌شوند و هر ماده خارجی و غیر خودی را که پیدا کنند به آن حمله نموده و آن را نابود می‌کنند [۴۲ و ۴۳].

## ۴-۲ سیستم ایمنی اکتسابی

سیستم ایمنی اکتسابی به وسیله یافتن آنتی‌ژن جدید و تطبیق با آن‌ها بدن ما را محافظت می‌کند و به وسیله چهار مشخصه زیر توصیف می‌شود:

---

<sup>1</sup> Innate immunity

<sup>2</sup> Adaptive immunity

<sup>3</sup> Antigen

<sup>4</sup> Natural Killer

**اختصاصی بودن آنتی ژن:** اختصاصی بودن آنتی ژنی بدین معناست که مصونیت در برابر یک بیماری به معنی مصونیت در برابر سایر بیماری‌ها نیست. با این وجود، سیستم ایمنی قادر به تشخیص تعداد زیادی از آنتی ژن‌های مختلف به وسیله مولکول‌های آنتی ژن می‌باشد.

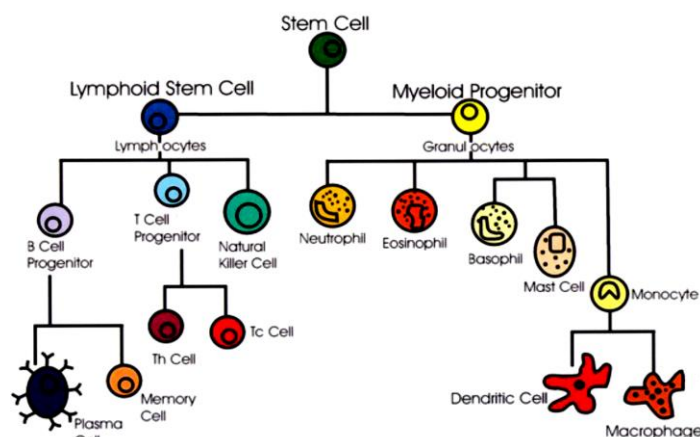
**گوناگونی:** گوناگونی بدین معناست که تنوع مولکول‌های تشخیصی بسیار زیاد است به طوری که به سیستم ایمنی اجازه می‌دهد توانایی تشخیص هر بیماری را داشته باشد.

**حافظه مصونیتی:** هنگامی که یک بیماری مغلوب شد حافظه سیستم ایمنی، مصونیت در برابر آن بیماری را به وجود می‌آورد و اگر شخصی برای بار دوم با همان آنتی ژن آلوده شود، سیستم ایمنی با یک پاسخ سریع از پیشرفت هرگونه علائم بیماری جلوگیری می‌کند.

**تشخیص خودی و غیر خودی:** این نوع سیستم ایمنی فقط در برابر مواد خارجی واکنش نشان می‌دهد و قادر خواهد بود بین سلول‌های خودی و غیر خودی تمایز قائل شود.

## ۲-۵ سلول‌های سیستم ایمنی اکتسابی

دو نوع گلبول سفید مسئول سیستم ایمنی اکتسابی هستند: لنفوسیت‌ها و APC ها در بدن یک فرد بالغ، حدود  $10^{10}$  تا  $10^{12}$  لنفوسیت وجود دارد که از نظر جرم با وزن مغز و یا جگر برابری می‌کند. لنفوسیت‌ها از مغز استخوان تولید می‌شوند و در دو نوع B و T یافت می‌شوند. در شکل ۲-۲ انواع سلول‌های سیستم ایمنی بدن که از مغز استخوان منشأ می‌گیرند و زیرشاخه‌های آن‌ها آورده شده است.



شکل ۲-۲ انواع سلول‌های سیستم ایمنی [۴۴].

## ۲-۵-۱ سلول‌های نوع B

روی غشا این سلول‌ها، مولکول‌های آنتی‌بادی<sup>۱</sup> ترشح می‌شود. این مولکول‌ها به‌عنوان گیرنده عمل می‌کنند و توانایی تشخیص آنتی‌ژن‌های ویژه‌ای را دارند. یک سلول B فقط توانایی تشخیص یک نوع آنتی‌ژن خاص را داراست. یک فرد سلول‌های B بسیار زیادی دارد که هر یک گیرنده‌های متفاوتی دارند. بدین‌وسیله سیستم ایمنی به‌عنوان یک مجموعه، توانایی شناختن آنتی‌ژن‌های گوناگون را دارا می‌باشد.

در صورتی که سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها فعال نشوند بعد از ۴-۸ هفته خواهند مرد. هرگاه یک سلول B به‌وسیله گیرنده‌اش یک آنتی‌ژن را شناسایی کند، شروع به تکثیر شدن می‌کند و به کلون‌هایی<sup>۲</sup> از سلول B حافظه‌ای تبدیل می‌شود و یک آنتی‌بادی به نام سلول‌های پلاسما تولید می‌کند. سلول‌های B حافظه‌ای عملکردی شبیه سلول‌های دست‌نخورده B دارند با این تفاوت که عمر طولانی‌تری دارند. گیرنده‌های سلول‌های حافظه‌ای و آنتی‌بادی‌های تولید شده (سلول‌های پلاسما) با گیرنده‌های سلول‌های مولدشان یکسان و همانند می‌باشند [۴۵].

سلول‌های پلاسما فقط چند روز می‌توانند زنده بمانند ولی در همین مدت مولکول‌های آنتی‌بادی فروانی تولید می‌کنند که در سیستم لنفاوی رها می‌شوند. مدت طولانی بعد از اینکه سلول‌های پلاسما ناپدید شدند یک کلون از سلول‌های B حافظه‌ای که مخصوص یک آنتی‌ژن خاص هستند، هنوز در سیستم ایمنی وجود دارد و در صورت سرایت دوباره همان آنتی‌ژن فقط زمان بسیار کوتاهی نیاز خواهد بود تا جمعیت زیادی از این سلول‌های پلاسمای مخصوص آن آنتی‌ژن تشکیل شود. [۱۹].

## ۲-۵-۲ سلول‌های نوع T

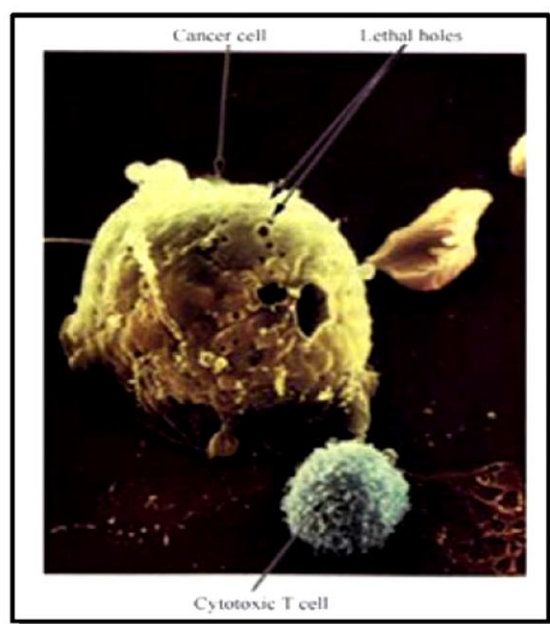
جمعیت مهم دیگر لنفوسیت‌ها سلول‌های T هستند. این سلول‌ها نیز مانند سلول‌های B از مغز استخوان تولید می‌شوند.

<sup>1</sup> Antibody

<sup>2</sup> Clone

سلول‌های T دارای دو گروه مهم سلول‌های T کمک‌کننده<sup>۱</sup> و سلول‌های T کشنده<sup>۲</sup> می‌باشند. قبل از این‌که این سلول‌ها وارد سیستم ایمنی شوند در غده تیموس بالغ می‌شوند. در طول بلوغ، هر سلول T دارای یک گیرنده خاص می‌شود. این گیرنده، آنتی‌ژنی که با پروتئین غشا سلولی (MHC<sup>۳</sup>) ترکیب‌شده را شناسایی می‌کند. اگر یک سلول T با یک آنتی‌ژن ترکیب‌شده با MHC مواجه شود شروع به تکثیر سلول‌های حافظه‌ای T و سلول‌های اجرایی T می‌کند.

یک سلول Th وقتی فعال می‌شود که یک مولکول کمپلکس آنتی‌ژن MHC از نوع کلاس I را شناسایی کند. سلول Th فعال‌شده سیتوکین تولید می‌کند که نقش مهمی در فعال‌سازی سلول‌های B و سلول‌های Tc بازی می‌کند. در شکل ۳-۴ تقابل CTL با سلول‌های سرطانی نشان داده شده است.



شکل ۳-۲ تقابل CTL با سلول‌های سرطانی [۲].

اگر سلول‌های Tc یک کمپلکس آنتی‌ژن MHC از نوع کلاس I را شناسایی کنند، تحت سیتوکین<sup>۴</sup> تولیدشده به‌وسیله‌ی سلول‌های T به (CTL<sup>۵</sup>) ارتقا می‌یابند. CTL‌ها، به عنوان قاتل سلول‌هایی که توسط عامل خارجی آلوده می‌شوند محسوب می‌شوند.

<sup>۱</sup> T helper Cell (Th)

<sup>۲</sup> T Cytotoxic cell (Tc)

<sup>۳</sup> Major histocompatibility complex

<sup>۴</sup> Cytokine

<sup>۵</sup> Cytotoxic T Lymphocyte

## ۲-۶ فرضیه‌هایی برای تشریح مرگ T-Cell ها

فرضیه‌های زیادی برای توجیه مرگ جمعیت سلول‌های T پس از عفونی شدنشان وجود دارد ولی هیچ‌یک به‌طور مسلم کامل نیست. برخی از فرضیه‌های معروف در زیر دیده می‌شوند.

**الف- مرگ مستقیم سلول توسط عامل عفونت:** عامل عفونت به‌طور مستقیم اعمال عادی سلول هدف را مختل کرده و حتی باعث ازهم‌گسیختگی آن می‌شود.

**ب- تولید ژن‌های سمی ویروس:** محصولات ژنی ویروس از قبیل پروتئین‌ها و آنزیم‌ها به‌طور مستقیم باعث آلودگی سلول میزبان و در نتیجه مرگ آن می‌شوند.

**پ- ساختار چند هسته‌ای:** وقتی یک سلول آلوده به یک سلول که دارای آنتی‌ژن CD4 است، می‌رسد می‌تواند توسط پروتئین GP120 به آن متصل گردد و در نتیجه دو سلول تبدیل به یک سلول دو هسته‌ای شود. این فرایند می‌تواند ادامه داشته باشد تا حدوداً پنجاه سلول به یکدیگر متصل شوند که همگی این سلول‌ها می‌توانند در یک‌زمان و باهم نابود شوند.

**ت- فعالیت ضد ویروسی آنتی‌بادی‌ها:** سلول‌های T سالم می‌توانند سلول‌های T آلوده را یافته و نابود کنند. متأسفانه پروتئین G120 به‌صورت یک پروتئین آزاد در خون گردش می‌یابد و به CD4 بر روی سلول T سالم می‌چسبد، این عمل باعث می‌شود تا سلول به‌ظاهر آلوده به نظر آید و باعث فعال شدن سیستم ایمنی از طریق آنتی‌بادی‌ها گردند.

**ث- مرگ برنامه‌ریزی شده<sup>۱</sup>:** با فعال شدن گیرنده‌هایی بر روی سلول‌های T سالم توسط ویروس، سلول به‌طور از پیش تعیین‌شده خود را نابود می‌کند.

**ج- خود ایمنی:** آلودگی توسط ویروس باعث می‌شود تا سیستم ایمنی دست به اقدام پیشگیری کننده بزند، یعنی خود سلول‌های سالم را قبل از آلودگی نابود کند.

---

<sup>1</sup> Apoptosis

چ- تغییر الگوی چرخش خون: سلول‌های T سالم به‌طور تصاعدی و اشتباهاً توسط ذرات خون به سیستم لنفاوی منتقل می‌شوند و در نتیجه جمعیت آن‌ها در خون کم می‌شود.

ح- گسیختگی ساختار لنفاوی: عفونت توسط ویروس باعث تغییر ساختار گره‌های لنفاوی می‌گردد. این امر باعث تضعیف پاسخ ایمنی و حساس شدن سلول‌های T نسبت به ویروس می‌گردد.

## ۲-۷ سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC)

مهم‌ترین APC ها سلول‌های B ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک هستند. این سلول‌ها با استفاده از دو ویژگی، قابلیت تنظیم سلول‌های T را دارند. اول اینکه دارای MHC کلاس II در غشا خود هستند در صورتی که سلول‌های نرمال فقط MHC کلاس I را دارند. دوم این که این سلول‌ها یک سیگنال کمکی تحریکی لازم برای فعال‌سازی Th را ایجاد می‌کنند.

سلول‌های دندریت به‌عنوان قوی‌ترین و کارآمدترین سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن در بافت‌های مختلف بدن مستقر هستند و پس از جذب و پردازش آنتی‌ژن با مهاجرت به بافت‌های لنفاوی آن را به سلول‌های T بکر<sup>۱</sup> مستقر در گره‌های لنفی عرضه کرده و آن‌ها را تحریک می‌نمایند. امروزه شناخت دقیقی از وقایع سلولی که منجر به ایجاد پاسخ‌های مؤثر ایمنی سلولی می‌گردند بدست‌آمده و سلول‌های دندریت در مرکز این فرآیند قرار دارند. جهت مقابله با سلول‌های سرطانی، القا پاسخ سلولی Th1 ضروری است، بنابراین شناخت نقش سلول‌های دندریتیک در القا این‌گونه پاسخ‌ها موجب شده است که این سلول‌ها در تهیه واکسن علیه انواع سرطان‌ها که به‌دلیل نقص در عملکرد سیستم ایمنی خصوصاً سلول‌های T کشنده به‌وقوع می‌پیوندند، مورد استفاده قرار گیرند. سلول‌های دندریتیک از طریق مورفولوژی منحصر بفرد، مارکرهای سطحی و ظرفیت ویژه آن‌ها در جذب سلول‌های T دست‌نخورده و ایجاد پاسخ ایمنی مؤثر مورد شناسایی قرار می‌گیرند.

---

<sup>1</sup> Naive

مطالعات یک دهه گذشته بر روی سلول‌های دندریتیک نشان می‌دهد که این سلول‌ها از انواع متفاوتی سلول‌های پیش‌ساز در مغز استخوان (سلول‌های بنیادی با منشأ میلوئیدی یا لنفوئیدی) مشتق می‌شوند و از نظر فتوتیپی به صورت بالغ و نابالغ وجود دارند. سلول‌های دندریتیک نابالغ سطوح بالایی از مارکر CD68 و در برخی CD1a و طیفی از رسپتورهای کموکاین (CCR1، CCR5، CCR6) را بروز می‌دهند. رسپتورهای در مهاجرت این سلول‌ها از مغز استخوان به بافت‌های محیطی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

## ۲-۸ تشخیص آنتی‌ژن

لنفوسیت‌ها روی غشاء خود گیرنده‌هایی دارند که به وسیله آن‌ها محل‌های گسسته روی آنتی‌ژن که مشخصه آنتی‌ژن نام دارد را شناسایی می‌کنند. گیرنده‌های سلول B به‌طور مستقیم این مشخصه‌های آنتی‌ژن را تشخیص می‌دهند. درحالی‌که گیرنده‌های سلول T این مشخصه را فقط در صورتی تشخیص می‌دهند که به وسیله سلول‌های خودی نشان‌دار شده باشند.

در حقیقت، گیرنده، یک پروتئین است که به غشاء لنفوسیت‌ها متصل شده است و می‌تواند پروتئین‌هایی را که تشخیص می‌دهد در برگرد. اگر گیرنده، پروتئینی را در برگرد، لنفوسیت یک سیگنال دریافت کرده و فعال می‌شود. چنین در برگرفتنی تنها در شرایط به‌وجود می‌آید که وابستگی شدیدی بین گیرنده و پروتئین هدف وجود داشته باشد. در صورت وجود این وابستگی گیرنده و پروتئین همانند کلیدی که در قفل جا می‌گیرد در هم قرار می‌گیرند؛ بنابراین لنفوسیت‌ها تنها پروتئین‌هایی را در برمی‌گیرند که کاملاً با یکدیگر مطابقت داشته باشند.

## ۲-۹ بلوغ سلول‌های نوع B و T

سلول‌های یک موجود زنده در غشا خود دارای پروتئین هستند. پروتئین‌هایی که در سلول‌های یک فرد وجود دارند به مجموعه کوچکی که پروتئین‌های خودی نام دارد متعلق است؛ بنابراین اگر یک لنفوسیت پروتئین‌های خود را شناسایی کند باز همان واکنشی که در برابر آنتی‌ژن از خود نشان می‌دهد را بروز می‌دهد؛ اما در یک سیستم سالم ایمنی، لنفوسیت‌هایی برای تشخیص پروتئین‌های خودی وجود ندارد.

این مسئله باعث شده است تا سیستم ایمنی قادر باشد بین سلول‌های خودی و سلول‌های خارجی، سلول‌های سالم و مریض خودی تمایز قائل شود.

سلول‌های تازه متولد شده B و T در یک پروسه به نام بلوغ قرار می‌گیرند. طی این دوره سلول‌های B و T گیرنده‌های ویژه آنتی‌ژنی را دریافت می‌کنند. این عمل نتیجه ترکیب مجدد تعدادی از ژن‌هاست که نوع خاصی از گیرنده را کد می‌کنند. سلول‌های B در مغز استخوان و سلول‌های T در غده تیموس بالغ می‌شوند.

## ۲-۱۰ نقش MHC ها

MHC I و MHC II نقش مهمی در تمایز بین سلول‌های خودی و غیرخودی ایفا می‌کنند. هر فردی مجموعه‌ای از انواع MHC دارد که فقط می‌تواند در سلول‌های بدن آن فرد خاص یافت شود. سلول‌های یک بدن نرمال و سالم پروتئین‌های خود را جمعاً به وسیله *MHC I* روی غشاء سلول بیان می‌کند. هرگاه سلول‌های یک بدن نرمال دچار عفونت می‌شوند (مانند ویروس، سرطان) آن‌ها مشخصه آنتی‌ژنی را به وسیله *MHC I* روی غشاء سلول‌شان ایجاد می‌کنند. چنین کمپلکس آنتی‌ژن *MHC I* روی غشاء سلول‌شان ایجاد می‌کنند. چنین کمپلکس آنتی‌ژنی *MHC I* می‌تواند به وسیله سلول‌های cytotoxic T شناسایی می‌شود.

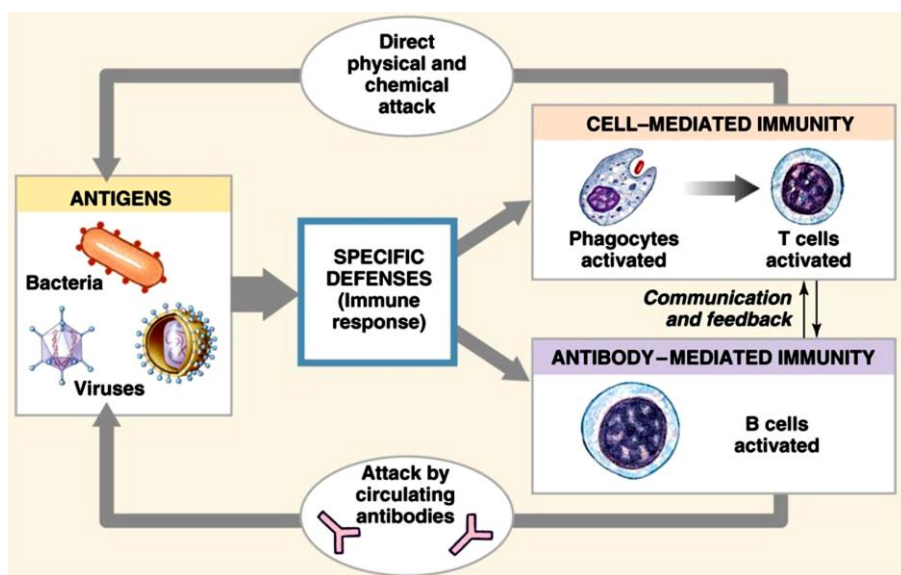
اگر سلول‌های Tc پیتبدهایی را که به وسیله *MHC I* نمایش داده می‌شود شناسایی کنند به CTL های ویژه برای این آنتی‌ژن می‌شوند CTL تنها قادر به حذف سلول‌های آلوده هستند زیرا غده تیموس T-cell هایی که سلول‌های سالم را شناسایی می‌کند حذف می‌کند و این سلول‌ها تنها قادر به شناسایی سلول‌های خودی تغییر یافته نظیر سلول‌های آلوده و یا سلول‌های تومور می‌باشند.

## ۲-۱۱ پاسخ اولیه و ثانویه

لنفوسیت‌های مخصوص پس از شناسایی یک آنتی‌ژن، فعال شده و شروع به تکثیر شدن به یک کلونی از سلول‌های حافظه و مجری می‌کنند. اگر این اولین برخورد لنفوسیت‌ها با این نوع آنتی‌ژن باشد تعداد

لنفوسیت‌ها با این نوع گیرنده خاص خیلی کم خواهد بود بنابراین رسیدن به بیشترین مقدار این واکنش زمان زیادی طول می‌کشد.

طی رسیدن به بیشترین مقدار پاسخ، سلول‌های پلاسمای ویژه، مقدار زیادی آنتی‌بادی تولید می‌کنند که همان‌طور که قبلاً هم گفته شد این سلول‌ها فقط چند روز زنده می‌مانند و پس از گذشت چند هفته، هیچ آنتی‌بادی از این نوع در بدن یافت نمی‌شود. با این وجود یک کلون از لنفوسیت‌های حافظه‌ای برای مدت خیلی طولانی در بدن باقی می‌مانند. در صورتی که این آنتی‌ژن فرد را برای بار دوم آلوده کند لنفوسیت‌های ویژه این آنتی‌ژن به مقدار زیاد در بدن وجود داشته و گفته می‌شود پاسخ ثانویه اتفاق می‌افتد. این پاسخ خیلی سریع‌تر از پاسخ اولیه (۱ تا ۲ روز) اتفاق می‌افتد و مدت بیشتری باقی می‌ماند و سطح قله آنتی‌بادی‌ها ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بیشتر از پاسخ اولیه است.



شکل ۲-۴: نحوه عملکرد سیستم ایمنی در مواجهه با ویروس

## ۲-۱۲ ایمن درمانی

دستیابی به روش‌های مؤثر درمان یا بهبود بیماری در انواع بدخیمی‌ها همواره مورد توجه دانشمندان و محققین قرار داشته است. ایمن درمانی به عنوان نوعی درمان بیولوژیک، امروزه یک روش جدید و نوظهور در درمان انواع سرطان‌ها، بیماری‌های خود ایمن، بیماری‌های آلرژیک و ازدیاد حساسیت و نیز جلوگیری از رد پیوند به شمار می‌رود.

ایمن‌درمانی به‌عنوان یک‌راه کار نوین در درمان سرطان‌ها اولین بار توسط ویلیام کلی<sup>۱</sup> (۱۸۶۲-۱۹۳۶) پایه‌گذاری شد. این جراح آمریکایی با تزریق باکتری استرپتوکوک<sup>۲</sup> پیوژن به یک بیمار سرطانی موجب پیشرفت کامل تومور به‌دنبال دو حمله باد سرخ به‌دلیل عفونت حاد و تب در بیمار گردید. از آن‌پس کل با تزریق کشت‌های استرپتوکوکی به چند بیمار سرطانی و مشاهده پیشرفت تومور در اکثر موارد، اولین مقاله خود را در زمینه‌ی ایمن‌درمانی سرطان در سال ۱۸۹۳ منتشر نمود. کلی با تهیه سم معروف خود بنام سم کلی از کشت‌های استرپتوکوکی و استافیلوکوکی<sup>۳</sup> و استفاده از روش تب درمانی در طول ۴۳ سال حدود ۹۰۰ بیمار سرطانی را درمان نمود؛ اما باوجود موفقیت‌های بدست آمده نظریات وی موردقبول جوامع علمی و پزشکی آن زمان قرار نگرفت.

باگذشت بیش از یک قرن پس از کشف و اعلام نظرهای مخالف و موافق فراوان جامعه علمی در زمینه ایمن‌درمانی، سرانجام برنت<sup>۴</sup> در سال ۱۹۶۰ ضمن ارائه نظریه نظارت ایمنی<sup>۵</sup>، حذف سلول‌های بدخیم را یکی از وظایف مهم سیستم ایمنی به شمار آورد. در همان زمان مطالعات انجام‌گرفته بر روی مدل‌های حیوانی نشان داد که سیستم ایمنی قادر به شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی تومور (TAA<sup>۶</sup>) می‌باشد. بدین ترتیب ادامه مطالعات در زمینه ایمن‌درمانی سرطان فراهم گردید؛ اما چرا باوجود حفاظت بدن، تومورهای بدخیم شکل می‌گیرند؟ یکی از دلایل مهم آن ناپایداری ژنتیکی تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های توموری و فرار از سیستم ایمنی و مقابله فعال با سیستم ایمنی است. عوامل متعدد دیگری نیز در ایجاد تحمل ایمونولوژیک<sup>۷</sup> سلول‌های T نسبت به تومور دخالت دارند که یکی از آن موارد در سال ۱۹۹۰ مطرح شد [۴۷] این عامل مربوط به عدم حضور و یا کمبود مولکول‌های کمک تحرکی بر روی سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCs) می‌باشد که موجب تلورانس محیطی و یا فلج شدن سلول‌های T می‌گردد.

---

<sup>1</sup> William Coley

<sup>2</sup> Streptococcus

<sup>3</sup> Staphylococcus

<sup>4</sup> Burnet

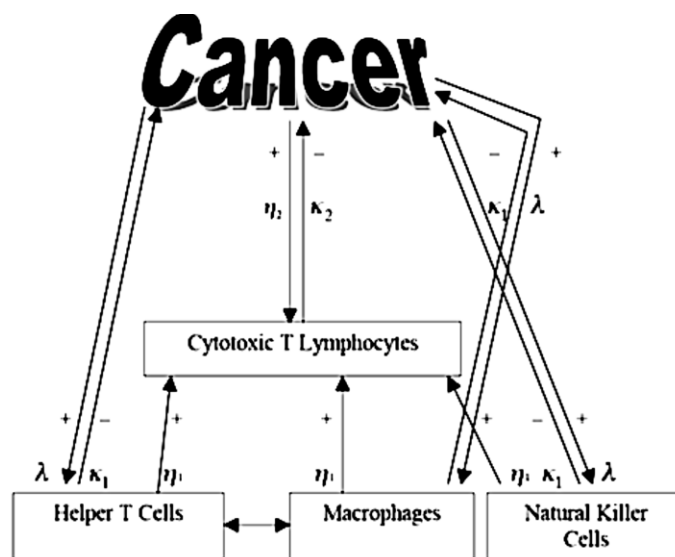
<sup>5</sup> Immunosurveillance

<sup>6</sup> Tumor Associated Antigens

<sup>7</sup> Immunological tolerance

با توجه به اهمیت سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در سیستم ایمنی و شناسایی سلول‌های دندریتک به‌عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، از سال ۱۹۹۵ تاکنون مطالعات گسترده‌ای در زمینه استفاده از این سلول‌ها در جهت عرضه مناسب آنتی‌ژن توموری و تحریک مؤثر سلول‌های T اختصاصی تومور به‌عنوان بازوی قوی سیستم ایمنی اکتسابی صورت گرفته است [۴۸،۴۹].

بر طبق تئوری نظارت ایمنی<sup>۱</sup> تومور، اجزا مختلف سیستم ایمنی به‌طور دائم بدن را برای یافتن تومور تازه اسکن می‌کنند و به‌وسیله حذف اکثریت آن‌ها و یا کند کردن نرخ رشد آن‌ها، پاسخ می‌دهند. چهار نوع از سلول‌ها ایمنی CTL ها، ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های کمک‌کننده T مهم‌ترین نقش را در ایمنی علیه تومور بازی می‌کنند. برای درک پیچیدگی رابطه بین سلول‌های سیستم ایمنی و سلول‌های توموری شکل ۲-۵ آورده شده است.



شکل ۲-۵ تشریح پیچیدگی رابطه بین سرطان و سیستم ایمنی [۵۰].

می‌توان دید، سلول‌های سرطانی با سلول‌های کمک‌کننده T، ماکروفاژها و سلول‌های کشنده طبیعی ارتباط دارند. هر یک از سلول‌های ذکرشده با CTL ها نیز در ارتباطند. تمامی سلول‌های مطرح شده در دو جهت مثبت و منفی در رشد و یا جلوگیری سلول‌های توموری تأثیر دارند. این موضوع باعث پیچیدگی هرچه بیشتر روابط بین سلول‌های توموری و سلول‌های سیستم ایمنی می‌شود.

<sup>1</sup> Immunosurveillance

## ۲-۱۳ ایمن درمانی سلول‌های سرطانی

روش‌های درمانی متداول در اغلب سرطان‌ها عبارت‌اند از جراحی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی، در دو مورد اخیر به دلیل تخریب سلول‌های سالم به موازات سلول‌های سرطانی اثرات نامطلوب فراوانی نیز بروز می‌یابد.

ایمن‌درمانی به عنوان یکی از روش‌های نوین درمانی با عوارض جانبی بسیار محدود، یکی از امیدهای آینده درمان سرطان به شمار می‌رود. روش‌های مختلف ایمن‌درمانی سرطان که تاکنون مورد استفاده قرار گرفته‌اند در ادامه بررسی می‌شوند.

### ۲-۱۳-۱ محرک‌های ایمنی<sup>۱</sup>

محرک‌های ایمنی عبارت‌اند از عوامل غیراختصاصی تنظیم و تقویت‌کننده سیستم دفاعی بدن که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

فاکتورهای شبه ادجونت (*Adjuvant*) مانند BCG در درمان سرطان مثانه

برخی داروها مانند داروی ضد انگل Levamisole در درمان سرطان کلیه

برخی سیتوکین‌ها مانند اینترلوکیتین ۲ (IL-2)

برخی اینترفرون‌ها مانند اینترفرون آلفا (IFN- $\alpha$ )

فاکتورهای رشد خون‌ساز مانند Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

### ۲-۱۳-۲ آنتی‌بادی‌های منوکلونال

از این آنتی‌بادی‌ها عمدتاً در درمان سرطان گلبول‌های سفید خون مانند انواع لوسمی‌ها<sup>۲</sup> و لمفوماها<sup>۳</sup> استفاده می‌شود. انواع آن عبارت‌اند از:

---

<sup>۱</sup> Immunostimulants

<sup>۲</sup> Leukemia

<sup>۳</sup> Lymphoma

## الف: انواع آنتی‌بادی‌های منوکلونال<sup>۱</sup> مورد استفاده ایمن درمانی

۱. ریتوکسی‌مب<sup>۲</sup> با نام تجاری ریتوکسان<sup>۳</sup>

۲. آنتی‌بادی ضد مولکول CD20 جهت درمان لمفاوی سلول‌های B

۳. هرسپتین<sup>۴</sup>، آنتی‌بادی ضد مولکول گیرنده EGF,HER2 عمدتاً جهت درمان لمفوما، سرطان پستان و توده‌های توموری.

۴. آلمتوزومب<sup>۵</sup> با نام تجاری مبکمپس<sup>۶</sup>: آنتی‌بادی ضد CD52

۵. لیم-۱ با نام تجاری انکولیم<sup>۷</sup>: آنتی‌بادی ضد HIA-DR جهت درمان لمفوما

۶. بواسیزومب<sup>۸</sup> با نام تجاری آواستین<sup>۹</sup>: آنتی‌بادی ضد VEGF جهت مهار عملکرد این فاکتور و عدم خون‌رسانی به بافت توموری.

**ب: ایمونوتوکسین‌ها:** از مشکلات شیمی‌درمانی تخریب بافت‌های سالم شامل سلول‌های تکثیرشونده می‌باشد. با اتصال ترکیبات شیمیایی مخرب به آنتی‌بادی‌های متوکلونال اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری و نشانه‌گذاری سلول‌های هدف، اثرات مخرب شیمی‌درمانی به حداقل می‌رسد. برخی از ایمونوتوکسین‌ها با اتصال به سطح سلول توموری و برخی پس از ورود به درون سلول توموری آن‌ها را مورد تهاجم قرار می‌دهند.

**ج: رادیوایمن‌درمانی:** اتصال اتم‌های رادیواکتیو مانند ایندیوم-۱۱۱<sup>۱۰</sup> و یا یتریوم-۱۱۹۰<sup>۱۱</sup> به آنتی‌بادی-

های منوکلونال جهت هدف‌گیری و تخریب سلول‌های توموری را گویند.

---

<sup>1</sup> Lymphoma

<sup>2</sup> Rituximab

<sup>3</sup> Rituxan

<sup>4</sup> Herceptin

<sup>5</sup> Almetuzumab

<sup>6</sup> Mabcampath

<sup>7</sup> Oncolym

<sup>8</sup> Bevacizumab

<sup>9</sup> Avastin

<sup>10</sup> Indium111

<sup>11</sup> Yttrium 90

## ۲-۱۳-۳ سلول درمانی<sup>۱</sup>

با بررسی بیوپسی<sup>۲</sup> توده‌ای توموری و مشاهده لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری در آن، روزنبرگ<sup>۳</sup> و همکارانش در موسسه ملی سرطان آمریکا، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه بکارگیری این سلول‌ها در درمان سرطان انجام دادند. ابتدا سلول‌های T کمکی CD4+ و سلول‌های T کشنده CD8+ از نمونه بافت توموری جدا شده و پس از بررسی خاصیت کشندگی و در حضور مقادیر مناسبی از IL-2 کشت داده می‌شوند. سپس به همراه IL-2 به بیمار تزریق می‌گردند. به این سلول‌ها TIL<sup>۴</sup> و به این روش “TIL Therapy” گفته می‌شود. در روش دیگر سلول‌های NK از توده توموری جدا شده و در مجاورت IL-2 فعال می‌شوند که در این حالت به آن‌ها LAK<sup>۵</sup> و به این روش “LAK Therapy” گفته می‌شود.

## ۲-۱۳-۴ اکسن‌های ضد سرطانی

واکسیناسیون به‌عنوان یک روش مؤثر در القای پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و اختصاصی علیه آنتی‌ژن موجود در واکسن‌ها، سال‌های متمادی جهت پیشگیری از بیماری‌های واگیردار مورد استفاده قرار می‌گرفته است؛ اما امروزه از واکسن‌های نسل جدید در ایمن‌درمانی سرطان نیز استفاده می‌شود.

## ۲-۱۳-۵ واکسن‌های سلولی

در این نوع واکسن‌ها از سلول‌های کامل توموری جدا شده از توده توموری بیمار استفاده می‌شود. سلول‌های توموری در آن روش به طرق مختلف بخصوص از طریق دوزهای بالای اشعه، غیرفعال شده و به‌عنوان منبع آنتی-ژنی برای تحریک سیستم ایمنی علیه تومور بکار می‌روند.

---

<sup>1</sup> Cell Therapy

<sup>2</sup> Biopsy

<sup>3</sup> Rosenberg

<sup>4</sup> Tumor Infiltrating Lymphocyte

<sup>5</sup> Lymphokine Activated Killer Cell

## ۶-۱۳-۲ واکسن آنتی ایدیوتایپی

آنتی بادی‌هایی که علیه آنتی بادی‌های نسل اول ضد آنتی ژن توموری ساخته می‌شوند، آنتی ایدیوتایپ آنتی بادی نامیده می‌شوند و به دلیل ساختار مکمل آن‌ها با آنتی ژن، ساختار آنتی ژن توموری موردنظر را تقلید می‌کنند؛ بنابراین ایجاد پاسخ ایمنی علیه آن‌ها موجب هدف‌گیری سلول‌های توموری نیز می‌گردد. استفاده از این نوع واکسن‌ها در ملانوما، کارسیتوما پستان و کلون موجب بروز پاسخ‌های سلول T و هومورال علیه آنتی ژن‌های موردنظر می‌گردد.

## ۷-۱۳-۲ واکسن‌های حاصله از تجزیه سلولی<sup>۱</sup> سلول‌های توموری

این واکسن‌ها حاوی تمامی پروتئین‌ها و آنتی ژن‌های موجود در عصاره حاصل از لیز تومور می‌باشند که ممکن است اختصاصی تومور نبوده و در سطح نرمال نیز بیان شوند.

## ۸-۱۳-۲ واکسن سلول‌های دندریتیک<sup>۲</sup>

سلول‌های دندریتیک، سلول‌های عرضه‌کننده حرفه‌ای آنتی ژن هستند که ظرفیت خارق‌العاده‌ای در تحریک سلول‌های T بکر و آغاز و جهت‌دهی پاسخ‌های ایمنی دارند. این سلول‌ها قوی‌ترین سلول عرضه‌کننده آنتی ژن بود (APC) هستند. قدرت یک سلول دندریتیک از لحاظ تکثیر سلول T، ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سلول B و یا ماکروفاژ است. از لحاظ مرفولوژی DC نابالغ دارای شکل نامنظم با زوایای سیتوپلاسمی کم است. در صورتی که DC های بالغ دارای زوایای ظریف زیاد با طول بیش از 10µm بوده و هسته آن‌ها خارج از مرکز است. از آنجاکه ماکروفاژها و لنفوسیت B نیز دارای مرفولوژی دندریفرم<sup>۳</sup> هستند، خصوصیات مرفولوژیک به‌تنهایی برای شناسایی DC کافی نبوده و خصوصیات عملکردی برای شناسایی DC از خواص مرفولوژیک مهم‌تر است. تغییر در مرفولوژی DC شامل کاهش مولکول‌های چسبان متصل‌شونده به ماتریکس خارج سلولی و ایجاد پاهای کاذب است که باعث مهاجرت آن می‌شود.

<sup>1</sup> Lyse

<sup>2</sup> DC Vaccines

<sup>3</sup> Dendriform

این پاهای کاذب باعث افزایش سطح DC و کمک با آن در تماس بهتر به سلول T می‌شود. میزان بیان MHC-II هم در سطح DC بالغ افزایش می‌یابد. با بلوغ DC ها، مولکول‌های کمک محرک و مولکول‌های چسبان موردنیاز برای تحریک سلول‌های T افزایش و رسپتورها و مولکول‌های که DC نابالغ بری جذب آنتی‌ژن از آن استفاده می‌کند، کاهش می‌یابد.

ترکیبات باکتریایی نظیر CpG و LPS سبب فعال‌سازی و همچنین بلوغ DC ها می‌شوند. DC ها محصولات ترشحی و متابولیزه شد توسط میکروب‌ها را از طریق گیرنده‌های شناسایی کننده الگو یا PRR ها شناسایی می‌کنند. یکی از رسپتورها TLR ها هستند. شناسایی عوامل میکروبی از این طریق موجب ترشح سایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌ها و بروز مولکول‌های کمک محرک و MHC و درنهایت موجب القاء پاسخ لنفوسیتی Th1/Th2 می‌شوند. باکتری‌های ازجمله لیستریامونوسایتوژنر<sup>۱</sup> می‌توانند سبب بلوغ DC ها شوند. لیستریامونوسایتوژنر نوعی باکتری درون‌سلولی است که احتمالاً از طریق TLR2 و TLR9 شناسایی می‌شود. پاسخ ایمنی علیه این باکتری، پاسخ لنفوسیتی Th1 است. درحالی‌که باکتری‌های خارج سلولی یا سم آن‌ها مانند سم و با قادر به القاء پاسخ لنفوسیتی Th2 می‌باشد.

استفاده از سلول‌های دندریتیک در تهیه واکسن‌های ضد سرطانی یک نوآوری مهم در ایمن‌درمانی سرطان به شمار می‌رود [۵۱] سلول‌های دندریتیک به‌دلیل توانایی منحصربه‌فرد در راه‌اندازی پاسخ سلول‌های T و تحریک مجدد آن‌ها در برخورد با آنتی‌ژن به‌عنوان یک یاری‌کننده<sup>۲</sup> خاص در تهیه واکسن‌های ضد سرطانی بکار می‌رود. ویژگی این گونه واکسن‌ها آن است که:

۱. با مکانیسم‌های فرار ایجادشده توسط تومور مقابله می‌کنند.
۲. زیرگروه‌هایی از سلول‌های سیستم ایمنی را جهت مقابله با سلول‌های سرطانی فعال می‌نمایند.

<sup>1</sup> *Listeria monocytogenes*

<sup>2</sup> Adjuvant

۳. باعرضه فعال آنتی‌ژن توموری به سلول‌های T بر تحمل ایمنولوژیک ایجادشده علیه آن آنتی‌ژن غلبه می‌کنند.

۴. امروزه مطالعات گسترده‌ای در زمینه استفاده از واکسن‌های سلول‌های دندریتیک در درمان سرطان انجام می‌شود به‌منظور هدفمند ساختن و طبقه‌بندی نتایج بدست‌آمده از این مطالعات وجود ملاک‌های استاندارد مشترک جهت کنترل کیفی تکنیک‌های تهیه سلول‌های دندریتیک نوع سلول‌های دندریتیک تجویز شده، انتخاب آنتی‌ژن مناسب، روش‌های اتصال آنتی‌ژن به سلول‌های دندریتیک، نحوه بلوغ سلول‌های دندریتیک، نحوه فعال‌سازی آن سلول‌ها، دوز و نحوه تزریق واکسن، برنامه منظم جهت واکسیناسیون و ارزیابی کلینیکی و ایمنولوژیک بیماران پس از واکسیناسیون، بسیار ضروری است.



## فصل ۳

# مدل سازی

### ۳-۱ مقدمه

بیشتر پدیده‌های طبیعی نظیر حرکت پرتابه‌ای، فلوی جریان الکتریکی و پیشرفت واکنش‌های شیمیایی به خوبی توسط معادلاتی که وابسته به تغییرات کمی هستند توصیف می‌شوند. مشتق یک تابع نرخ تغییرات تابع را با توجه به متغیرهای مستقل توصیف می‌کند. معادلاتی که این پدیده‌ها را تشریح می‌کنند معمولاً شامل یک یا چند مشتق بوده که از آن‌ها به عنوان معادلات دیفرانسیل یاد می‌شود. در بیولوژی معمولاً از این گونه معادلات به عنوان ابزاری برای تشریح و پیش‌بینی پدیده‌های طبیعی استفاده می‌شود. با استفاده از این مدل‌ها می‌توان از نظریات مختلف را با حاشیه امنیت خوبی مورد آزمایش قرار داد. به عنوان مثال می‌توان درمان با داروهای مختلف را آزموده و آن‌ها رد یا قبول نمود. همچنین از این مدل‌ها برای پیش‌بینی رفتار سیستم تحت شرایط آزمایش نشده و یا غیرقابل آزمون استفاده می‌شود.

همیشه در مدل‌های مذکور عوامل محدودکننده‌ای وجود دارد که در حقیقت گونه‌ای از مصالحه بوده و با بدست آوردن یک چیز، جز دیگری را از دست خواهیم داد. به عنوان مثال در صورت استفاده از مدل‌های ساده از شرایط واقعی تومور دور می‌شویم و یا اگر بخواهیم به یک مدل واقعی دست پیدا

کنیم پارامترهای زیادی را باید در نظر بگیریم که مدل را بسیار پیچیده می‌کند، بنابراین پیچیدگی همیشه برای مدل حسن نبوده و به‌طور کلی می‌توان گفت که همیشه بهترین مدل، مدلی است که در عین سادگی بتواند نیازهای لازم را تأمین نماید.

### ۲-۳ مدل‌های مختلف برای توصیف رشد تومور

جمعیت به مجموعه‌ای از اشیاء یا موجودات گفته می‌شود که قابل شمارش باشند مانند حیوانات، سلول‌های بیولوژیک و ... . مدل‌سازی جمعیت‌های مختلف به وسیله معادلات دیفرانسیل هرچند زیاد دقیق نیست ولی می‌تواند در حیطه‌هایی نظیر کنترل اپیدمیک و درمان‌های پزشکی مفید واقع شوند. در این بخش برخی از مهم‌ترین و اساسی‌ترین این‌گونه مدل‌ها را به اختصار شرح می‌دهیم. در طول این قسمت  $p(t)$  نشان‌دهنده تعداد کل اعضا جمعیت در لحظه  $t$  می‌باشد.

#### ۱-۲-۳ مدل تولید پایدار<sup>۱</sup>

این نوع مدل برای پدیده‌هایی استفاده می‌شود که جمعیت به صورت ثابت افزایش می‌یابد، مانند ماشین‌های تولیدی یک کارخانه و یا سلول‌های  $T$  تولیدی توسط مغز استخوان.

$$\frac{dp}{dt} = C \quad ; P(0) = P_0 \Rightarrow P(t) = Ct + P_0 \quad (۱-۳)$$

زمانی استفاده از این مدل معقول است که جمعیت موردنظر توسط یک منبع خارجی تولید شود که در این معادله  $C$  ضریب ثابت نرخ تغییر جمعیت است.

#### ۲-۲-۳ مدل مالتوس<sup>۲</sup>

این مدل فرض می‌کند که هم نرخ تولید جمعیت و هم نرخ مرگ و میر به اندازه جمعیت در آن لحظه بستگی دارد، مثلاً یک جمعیت دوفره نمی‌تواند سریع رشد کند ولی یک جمعیت شش میلیونی رشد

<sup>۱</sup> Steady Production

<sup>۲</sup> Malthusian

سریعی خواهد داشت، اگر نرخ تولد را با  $b$  و نرخ مرگومیر را با  $d$  نشان دهیم آنگاه خواهیم داشت:

$$\frac{dp}{dt} = bp - dp = rp \quad ; \quad p(0) = p_0 \quad P(t) = pe^{rt} \quad (2-3)$$

که در آن  $r$  معمولاً عدد مثبتی می باشد و نرخ رشد جمعیت نام دارد.

### ۳-۲-۳ مدل لجستیک<sup>۱</sup>

اشکال اصلی مدل قبل آن بود که برای رشد جمعیت هیچ محدودیت ذاتی در نظر گرفته نشده بود، در صورتی که در عمل، بیشتر جوامع یک سبب نهایی<sup>۲</sup> یا ظرفیت حامل دارند که محیط آن ها بیشتر از آن نمی تواند آن ها را حمایت و تحمل کند، اگر این ظرفیت حامل را با  $k$  نمایش دهیم، رابطه این مدل به صورت زیر در خواهد آمد [۵۲].

$$\frac{dp}{dt} = rp \left(1 - \frac{p}{k}\right) \quad ; \quad p(0) = p_0 \quad \Rightarrow \quad P(t) = \frac{P_0 K}{(K - P_0)e^{-rt} + P_0} \quad (3-3)$$

در شروع، یک تومور اغلب به شکل کروی رشد می کند. اگر تومور قادر نباشد پروتئین های لازم نظیر (VEGF<sup>۳</sup>) را جهت عروق دهی تأمین کند آنگاه فقط می تواند تا اندازه ای مشخصی بسته به منابع غذایی در دسترس رشد کند، بیشتر تومورها در مراحل اولیه ی رشد از یک تابع سیگموئید پیروی می کنند. به همین دلیل بیشتر مدل ها از معادلات لجستیک شناخته شده به عنوان مدل ساده رشد تومور استفاده می کنند:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) = rN - \frac{rN^2}{K} \quad (4-3)$$

در اینجا  $N$  سبب تومور است که معمولاً به صورت تعداد سلول ها و یا حجم، اندازه گیری می شود.  $r$  نرخ رشد است در حالی که  $rN/K$  می تواند به عنوان نرخ مرگومیر وابسته به چگالی تفسیر شود. در این

<sup>۱</sup> logistic

<sup>۲</sup> carrying capacity

<sup>۳</sup> VascularEndothelial Growth Factor

حالت اندازه تومور یک تابع افزایشی است که به سمت ظرفیت حامل  $k$  میل می‌کند. با تعمیم مدل لجستیک، در سال ۱۹۵۷ وان برتالانفی<sup>۱</sup> معادله (۵-۳) را جهت نمایش رشد تومور معرفی کرد [۵۳].

$$\frac{dN}{dt} = f(N) = \alpha N^{\lambda} - \beta N^{\mu} \quad (5-3)$$

در این مدل سائز تومور یک تابع افزایشی است که به سمت ظرفیت حامل  $(\alpha/\beta)^{1/(\mu-\lambda)}$  میل می‌کند. تومورها در شرایط محدودیت مواد غذایی به سمت یک اندازه پایدار میل می‌کنند (در شرایطی که مواد غذایی فقط به وسیله دیفیوژن تأمین شود). یک مورد خاص از مدل وان برتالانفی مدل قانون سطح است که بیان می‌کند رشد تومور متناسب با سطح آن است زیرا مواد غذایی باید از سطح وارد شوند. در حالی که مرگومیر با سائز متناسب است ( $\mu=1$ ). در این مورد خاص  $\beta$  نرخ مرگومیر است.

### ۳-۲-۴ مدل گومپرتز<sup>۲</sup>

یکی دیگر از مدل‌هایی که معمولاً برای مطالعه رشد تومور استفاده می‌شود مدل زیر است که بسیار شبیه مدل لجستیک می‌باشد [۵۴].

$$\frac{dp}{dt} = -rp \ln\left(\frac{P}{K}\right) \quad (6-3)$$

مدل گومپرتز تطبیق خیلی خوبی با داده‌های آزمایشی مربوط به رشد تومورهای متعدد دارد. فرض کلیدی در این مدل آن است که نرخ رشد سلول به صورت نمایی و تابعی از زمان کاهش می‌یابد.

### ۳-۲-۵ مدل عمومی جمعیت تنها<sup>۳</sup>

هر دو مدل لجستیک و گومپرتز موارد خاصی از این دو مدل هستند. در اینجا  $a$  به صورت موردی بر داده‌ها منطبق می‌شود.

$$\frac{dP}{dt} = \frac{r}{a} P \left( 1 - \left( \frac{P}{K} \right)^a \right) \quad (7-3)$$

<sup>1</sup> Von Bertalanffy

<sup>2</sup> Gompertz

<sup>3</sup> General Single Population

در این مدل اگر  $a=1$  باشد آنگاه تبدیل به مدل لجستیک و اگر  $a=0$  باشد آنگاه تبدیل به مدل گومپرتز خواهد شد.

### ۳-۲-۶ مدل لوکتا ولترا<sup>۱</sup>

این مدل حقیقت واکنش بین یک شکارچی (غارتگر) با جمعیت  $y(t)$  و شکار (تغذیه) با جمعیت  $x(t)$  را نشان می‌دهد به گونه‌ای که در غیاب مهاجم (شکارچی) شکار به رشد طبیعی خود ادامه می‌دهد ولی در غیاب شکار، مهاجم (شکارچی) خواهد مرد [۵۵].

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax - bxy & x(0) &= x_0 \\ \frac{dy}{dt} &= ry + cxy & y(0) &= y_0\end{aligned}\quad (۸-۳)$$

### ۳-۲-۷ مدل رقابتی<sup>۲</sup>

علاوه بر رابطه شکار و شکارچی گاهی اوقات دو گونه مختلف مانند خرگوش و آهو که برای یک منبع غذایی همانند رقابت می‌کنند مدل می‌شوند. در پدیده‌هایی که هر گونه دقیقاً مقدار یکسانی از محیط را مصرف می‌کنند، می‌توان با استفاده از رابطه زیر به صورت مدل درآورد.

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= r_1x \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) \\ \frac{dy}{dt} &= r_2y \left(1 - \frac{x+y}{k}\right)\end{aligned}\quad (۹-۳)$$

همان‌طور که در معادلات بالا مشخص است در اینجا فرض شده است در صورتی که مجموع دو جمعیت از ظرفیت حامل بیشتر شود هر دو جمعیت شروع به مرگ و میر می‌کنند

برای عمومیت بیشتر مدل فرض می‌کنیم که هر جمعیت ظرفیت حامل مختلف واکنش مختلف با محیطشان داشته باشند و فقط این ایده عمومی را اگر هر یک از جوامع به اندازه کافی بزرگ شوند جامعه دیگر نیز شروع به مرگ خواهد کرد را نگه می‌داریم. با این فرضیات مدل زیر را خواهیم داشت.

<sup>1</sup> Lokta Volterra

<sup>2</sup> Competition model

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= r_1 x \left( 1 - \frac{x + s_1 y}{k_1} \right) \\ \frac{dy}{dt} &= r_2 y \left( 1 - \frac{x + s_2 y}{k_2} \right)\end{aligned}\quad (10-3)$$

### ۸-۲-۳ مدل نیمه اشباع ثابت<sup>۱</sup>

در مدل شکار-شکارچی رشد مهاجم بسته به شکار شکل " $+cxy$ " به خود می‌گیرد (حتی اگر فقط یک شکارچی باقیمانده باشد) و بیان‌کننده این مسئله است که اگر شکار به میزان کافی وجود داشته باشد مهاجم‌ها به سرعت به رشد ادامه می‌دهند یا به عبارت دیگر هر چه شکار بیشتری وجود داشته باشد رشد مهاجرین نیز افزایش خواهد یافت که این فرض کاملاً صحیح نمی‌باشد و از یک حد آستانه به بالا دیگر رشد مهاجم وابستگی چندانی به شکار ندارد. در این صورت شاید یک بیان بهتر برای این مسئله فرم

$$\frac{cxy}{x + M}$$

باشد.

در این حالت یک محدودیت ذاتی برای آنکه جمعیت شکارچی وقتی با شکار اشباع شده روبرو می‌شود حداکثر با چه سرعتی می‌تواند رشد کند، وجود دارد.

### ۹-۲-۳ مدل رشد مونا<sup>۲</sup>

این مدل رشد ارگانیزم‌هایی را تشریح می‌کند که به وسیله مواد غذایی با مقدار  $n$  تغذیه می‌شوند. اگر  $p(t)$  بیانگر جمعیت ارگانیزم‌ها باشد آنگاه [۵۶]:

$$\frac{dp}{dt} = \frac{m}{M + n} \quad (11-3)$$

بدیهی است با افزایش میزان مواد غذایی نرخ رشد نیز افزایش می‌یابد و سرانجام اشباع اتفاق می‌افتد به طوری که افزایش در میزان مواد غذایی تأثیر بسیار ناچیزی در رشد ارگانیزم پیدا می‌کند.

<sup>1</sup> Half Saturation Constant

<sup>2</sup> Monod Growth

### ۳-۲-۱۰ مدل جمعیت ساختار یافته با اندازه<sup>۱</sup>

در برخی موارد به خصوص مواقعی که منابع محدود هستند همان طور که جمعیت رشد می کند اندازه میانگین افراد در یک جامعه شروع به کوچک شدن می کند این مورد در بین سبزیجات بیشتر قابل توجه است. در اینجا مدل جمعیتی را در نظر می گیریم که در آن میانگین افراد جمعیت  $S(t)$  در دینامیک جمعیت نقش اساسی بازی می کند [۵۷]:

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= rP \left( 1 - \frac{ps}{K} \right) \\ \frac{ds}{dt} &= \left( \frac{s}{M_1} - 1 \right) \left( 1 - \frac{s}{M_2} \right) \left( 1 - \frac{ps}{L} \right) \end{aligned} \quad (۱۲-۳)$$

در اینجا فرض می کنیم که حتی اگر  $ps$  از  $K$  بیشتر شود آنگاه جمعیت به مرور از بین خواهد رفت. همچنین  $M_1$  کمترین سبزیجات افراد جامعه است (اگر  $M_1 < S$  شروع به از بین رفتن خواهد کرد).  $M_2$  تعداد بیشترین افراد در جامعه است (اگر  $S > M_2$  سبزیجات جمعیت کاهش خواهد یافت). همچنین فرض می کنیم اگر  $ps$  از یک آستانه  $L$  بیشتر شود آنگاه اندازه، شروع به افت خواهد کرد.

### ۳-۲-۱۱ مدل دوره یادگیری<sup>۲</sup>

بعضی مواقع هدف نشان دادن این است که یک گونه کمتر یا بیشتر باگذشت زمان طی تابعی با شرایط وفق پیدا می کند. برای مثال در مدل شکار و شکارچی ممکن است شکار در طول زمان نحوه فرار از دست شکارچی را یاد بگیرد. در این حالت نرخ رشد و کاهش جمعیت به متغیر مستقل  $t$  بستگی خواهد داشت به طور نمونه ای اگر این تغییرات را آهسته فرض کرده و از تابع لگاریتمی استفاده کنیم، در مدل شکار-شکارچی به مدل زیر می رسیم.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax - \frac{b}{[\ln(e+t)]^k} xy \quad x(0) = x_0 \\ \frac{dy}{dt} &= -ry + \frac{c}{[\ln(e+t)]^k} xy \quad y(0) = y_0 \end{aligned} \quad (۱۳-۳)$$

<sup>۱</sup>Size Structured Population

<sup>۲</sup>Learning terms

### ۳-۳ مروری بر مدل‌های موجود

مدل کردن سیستم ایمنی به صورت کامل و لحاظ تمامی حالات، کار بسیار بغرنج و پیچیده‌ای می‌باشد؛ بنابراین مدل‌هایی که پاسخ سیستم ایمنی در مقابل تومور را شبیه‌سازی می‌کنند باید فقط روی دسته خاصی از المان‌های سیستم ایمنی بسته به نوع مدل تمرکز کنند. در سال ۱۹۸۶ دی بوئر<sup>۱</sup> و همکارانش مدلی را از رابطه متقابل سیستم ایمنی - تومور ارائه کردند [۵۸] و توسط آن نشان دادند که دوز پایین آنتی‌ژن می‌تواند منجر به نهفتگی تومور شود. در سال ۱۹۹۴ کورنتسوف<sup>۲</sup> مدلی از دینامیک غیرخطی تومورهای ایمونولوژیک ارائه نمود [۵۸] و در آن حرکت نوسانی رشد تومور را به اضافه نهفتگی تومور نشان داد. در سال ۱۹۹۸ کریشنر و پانتا<sup>۳</sup> که روی رابطه متقابل تومور و سیستم ایمنی و سایتوکیتین اینترلوکتین ۲ را تشریح نمایند [۲۱]. در سال ۲۰۰۴ آرسریو<sup>۴</sup> و همکارانش مدلی را بر پایه معادلات دیفرانسیل غیرخطی ارائه نمودند و در آن یک روش جدید درمانی به نام سیرنا<sup>۵</sup> را معرفی نمودند [۵۹]. در سال ۲۰۰۵ دنیل نلسون<sup>۶</sup> پدیده عروق دهی را نیز در رابطه تومور-سیستم ایمنی وارد نمود و تأثیر ایمن درمانی را به وسیله مدل‌های ریاضی مدل کردند. البته لازم به ذکر است که در طول این سال‌ها مدل‌های بسیاری از رابطه بین سیستم ایمنی و تومور هر یک با رویکرد خاصی ارائه شده‌اند [۶۰-۶۲].

### ۳-۴ مدل‌سازی ریاضی واکنش‌های بین تومور و سیستم ایمنی همراه با ایمن درمانی

این مدل توسط کریشنر و پانتا در سال ۱۹۹۸ ارائه شده است [۲۱] برخی شواهد حاکی از آن است که ایمن درمانی به وسیله IL-2 سیستم ایمنی را برای مبارزه با تومور یاری می‌نماید. از آنجایی که سلول‌های تومور در ابتدا شبیه سلول‌های خودی می‌باشند سیستم ایمنی ممکن است نتواند به طور مؤثری آن‌ها را تشخیص داده و از بین ببرد؛ بنابراین ایمن درمانی سلول انتخابی می‌تواند این اثر را ارتقاء ببخشد. در

<sup>1</sup> De Boer

<sup>2</sup> kuzentsov

<sup>3</sup> Kirischner

<sup>4</sup> Arecerio

<sup>5</sup> siRNA

<sup>6</sup> Danial Nelson

مدل زیر دینامیک بین سلول‌های تومور، سلول‌های مجری سیستم ایمنی و IL-2 تشریح می‌گردد. این مدل می‌تواند هم نوسان‌های کوچک از لحاظ اندازه و هم عود کردن تومور را در درازمدت تشریح کند. معادله اول نشان‌دهنده نرخ تغییرات سلول‌های فعال شده سیستم ایمنی و یا مؤثر می‌باشند. معادله دوم بیانگر تغییرات سلول‌های توموری و معادله سوم بیانگر نرخ تغییرات غلظت در اینترلوکین-۲ می‌باشد.

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EI_L}{g_1 + I_L} + s_1 \\ \frac{dT}{dt} &= r_2(T)T - \frac{aET}{g_2 + T} \\ \frac{dI_L}{dt} &= \frac{p_2 EI_L}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + s_2\end{aligned}\quad (14-3)$$

معادله‌ی اول ۱۴-۳ بیانگر نرخ تغییرات سلول‌های سالم فعال شده سیستم ایمنی و به عبارتی سلول‌های مؤثر است.

در این معادله T بیانگر سلول‌های توموری و  $I_L$  معرف اینترلوکیتین-۲ می‌باشد. پارامتر  $\frac{1}{\mu_2}$  بیانگر متوسط روزهای زنده ماندن سلول‌های مؤثر می‌باشد. پارامتر  $P_1$  نماینده بیشترین مقدار تولید از سلول‌های مؤثر در غیاب سایتوکاین  $TGF-\beta$  می‌باشد. پارامتر  $g_1$  بیانگر ثابت نیمه اشباع می‌باشد که تولید سلول‌های مؤثر را در غیاب سایتوکاین  $TGF-\beta$  نشان می‌دهد. پارامتر  $s_1$  بیانگر درمان خارجی توسط سلول‌های ایمنی سیستم ایمنی مانند LAK می‌باشد. پارامتر c به عنوان ضریب تشخیص غیرخودی<sup>۱</sup> معرفی شده است. این ویژگی بیان می‌دارد که تومور چه قدر با سلول خودی تفاوت دارد و نشان‌دهنده توانایی سلول‌های ایمنی درمانی در شناخت و تشخیص این سلول‌ها می‌باشد. هر چه مقدار این پارامتر بیشتر باشد تشخیص تومور راحت‌تر است.

معادله‌ی دوم ۱۴-۳ بیانگر نرخ تغییرات سلول‌های توموری می‌باشد. در این معادله  $r_2(T)$  نماینده یک ترم خطی برای محدود کردن رشد تومور می‌باشد. پارامتر a بیانگر نرخ کم شدن سلول‌های توموری

---

<sup>1</sup> antigenicity

توسط سلول‌های مؤثر می‌باشد.  $g_2$  بیانگر ثابت نیمه اشباع است که رشد سلول‌های توموری را نشان می‌دهد.

معادله‌ی سوم ۳-۱۴ تغییرات غلظت در اینترلوکتین-۲ را بیان می‌کند. در این معادله  $\mu_3$  نرخ کم شدن اینترلوکتین-۲ را نشان می‌دهد. پارامتر  $s_2$  بیانگر تزریق اینترلوکتین-۲ به صورت خارجی می‌باشد. پارامتر  $g_3$  بیانگر ثابت نیمه معین می‌باشد که رشد سایتوکاین  $TGF-\beta$  و سلول‌های توموری را محدود می‌کند. پارامتر  $P_2$  بیانگر بیشترین مقدار اینترلوکتین-۲ می‌باشد.

جدول ۳-۱ پارامترهای مدل کریشمر-پانتا در معادله (۳-۱۴)

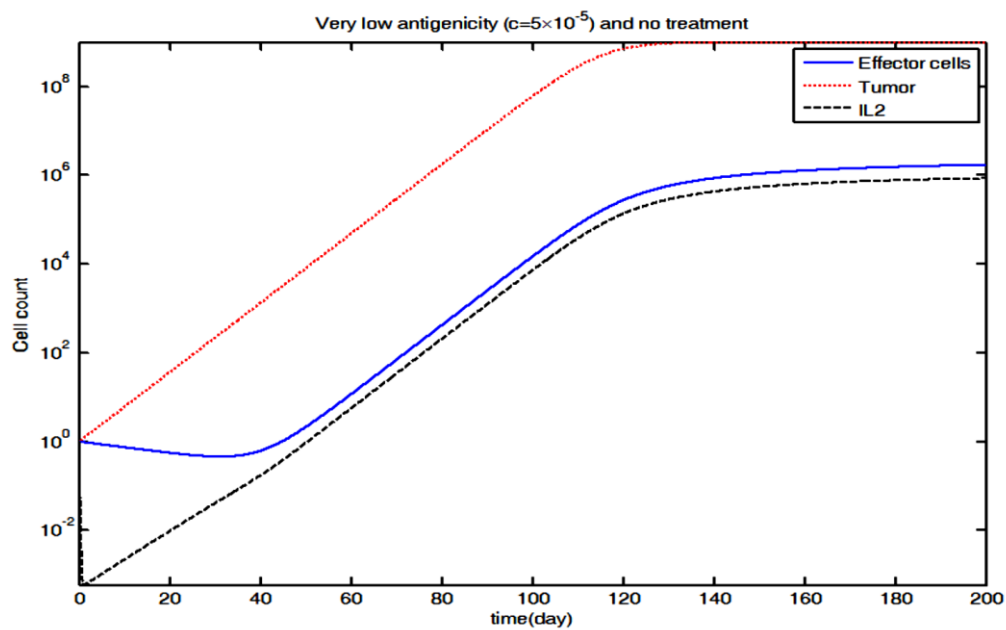
|                                            |                                                    |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| $\mu_2$ (نرخ مرگ سلول‌های ایمنی)           | C (ضریب تشخیص غیرخودی)                             |
| ثابت نیمه اشباع رشد سلول‌های سرطانی) $g_2$ | $P_1$ (نرخ تکثیر سلول‌های ایمنی)                   |
| b (نرخ تکثیر سلول‌های ایمنی)               | $r_2$ (نرخ رشد سرطان)                              |
| $P_2$ (بیشترین مقدار اینترولوکتین)         | $\mu_3$ (نرخ کم شدن اینترولوکتین-۲)                |
| a (نرخ کاهش سلول‌های سرطانی)               | $g_1$ (نرخ تکثیر سلول‌های ایمنی در غیاب سایتوکاین) |
| t (زمان)                                   | $g_3$ (ثابت اشباع تولید سایتوکاین)                 |

جدول ۳-۲ مقادیر پارامترهای معادله (۳-۱۴)

|            |                      |                |                   |                  |
|------------|----------------------|----------------|-------------------|------------------|
| معادله (۱) | $0 \leq c \leq 0.05$ | $\mu_2 = 0.03$ | $p_1 = 0.1245$    | $g_1 = 2 * 10^7$ |
| معادله (۲) | $g_2 = 1 * 10^5$     | $r_2 = 0.18$   | $b = 1 * 10^{-9}$ | $a = 1$          |
| معادله (۳) | $\mu_3 = 10$         | $p_2 = 5$      | $g_3 = 1 * 10^3$  |                  |

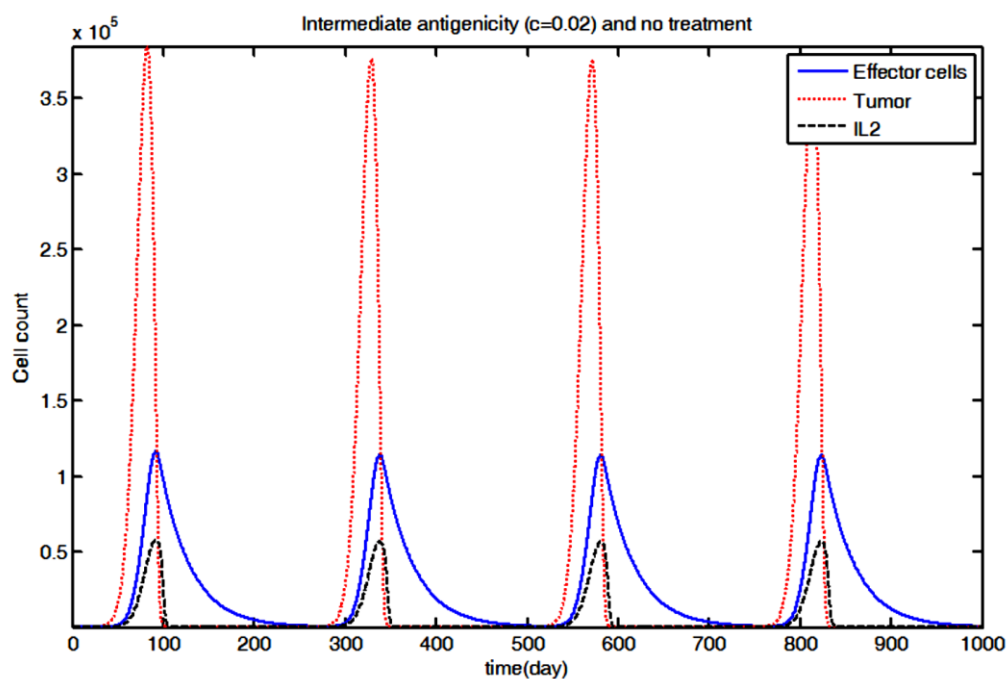
در صورتی که میزان آنتی‌ژن تومور (پارامتر  $c$ ) کم در نظر گرفته شود ( $c = 0.0005$ ) که به این حالت تشخیص کم<sup>۱</sup> گفته می‌شود تومور قادر خواهد بود به دلیل عدم توانایی سیستم ایمنی در تشخیص آن به سرعت رشد کرده و به ظرفیت نهایی خود در یک حالت پایدار دست یابد. (شکل ۳-۱)

<sup>1</sup> Low Antigenicity



شکل ۳-۱ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 در حالت تشخیص کم.

در صورتی که  $c=0.02$  در نظر گرفته شود رشد تومور دارای نوسانات با پریود طولانی و دامنه زیاد خواهد شد که در این حالت تومور به صورت ناپایدار به ظرفیت نهایی خود دست می یابد (شکل ۳-۲).



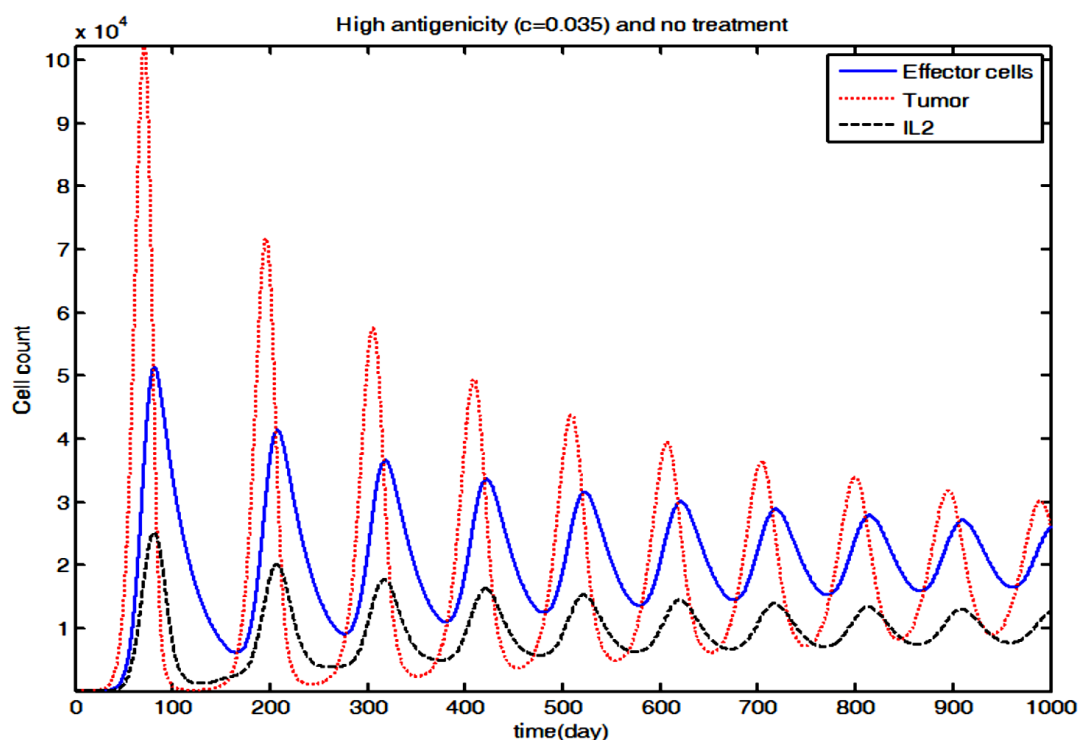
شکل ۳-۲ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 در حالت تشخیص متوسط<sup>۱</sup>

<sup>1</sup> Intermediate Antigenicity

اگر  $c=0.035$  قرار گیرد رشد تومور بازهم به صورت نوسانی خواهد بود ولی این بار با دامنه‌های کوتاه و پریودهای کوتاه و هیچ‌گاه تومور به حد نهایی خود نخواهد رسید (شکل ۳-۳).

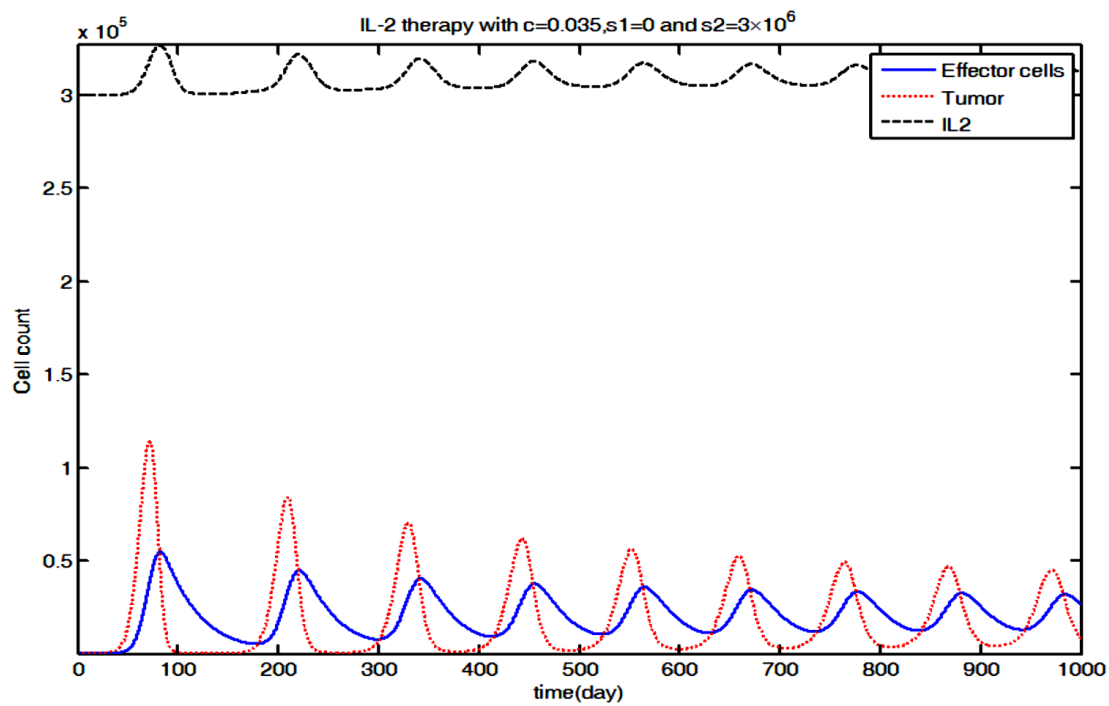
در این دو مدل دو پارامتر  $S_1$  و  $S_2$  به منظور نشان دادن مکانیزم درمانی نیز در نظر گرفته شده‌اند که  $S_1$  نشان‌دهنده واحد درمانی است که منبع خارجی سلول‌های مجری مانند LAK و یا TIL و  $S_2$  درمانی است که منبع خارجی IL-2 در سیستم است.

در این مدل نشان داده شده است اگر جهت درمان فقط اینترلوکین ۲ به مریض داده شود ( $S_2=3 \times 10^6$ ) درمان نمی‌تواند زیاد مؤثر باشد و تومور روند قبلی خود را دنبال می‌کند. (شکل ۳-۴). ولی اگر این درمان همراه با درمان LAK یا TIL (تزریق سلول‌های مجری) به میزان کافی باشد می‌تواند به بهبود کامل تومور کمک نماید (شکل ۳-۵ و شکل ۳-۶).

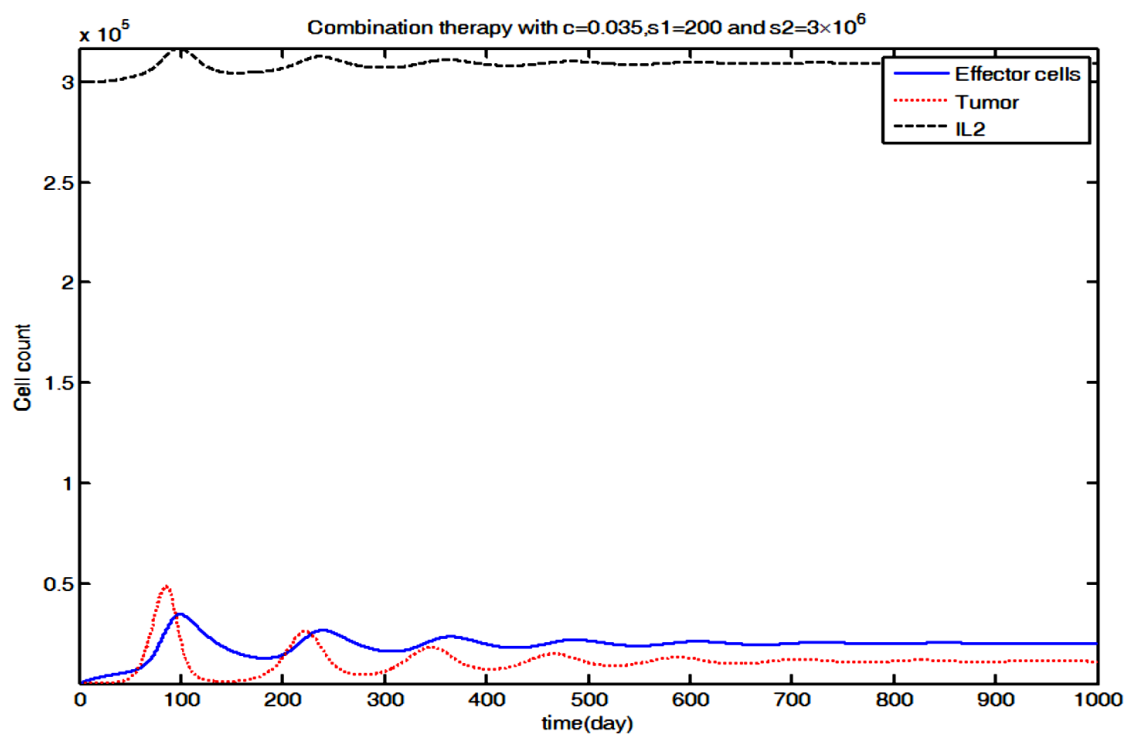


شکل ۳-۳ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 در حالت تشخیص زیاد<sup>۱</sup>

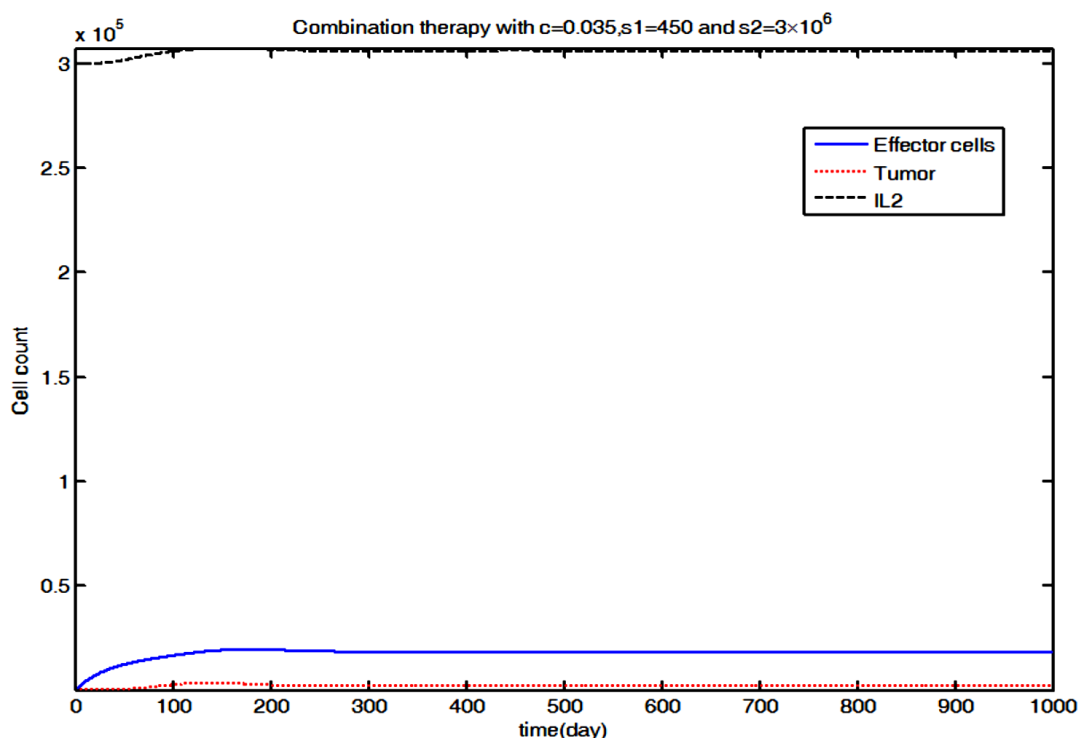
<sup>1</sup> High Antigenicity



شکل ۳-۴ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 همراه با درمان IL2



شکل ۳-۵ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 با حضور همزمان دو درمان



شکل ۳-۶ دینامیک رشد تومور، سیستم ایمنی و IL2 با حضور هم‌زمان دو درمان و بهبود بیماری

### ۳-۴-۱ مدل دانیل نلسون

تئوری مراقبت ایمنی تومور بیان می‌کند که اجزاء مختلف سیستم ایمنی به‌طور دائم بدن را برای یافتن تومورهای تازه اسکن می‌کند و به‌وسیله حذف بیشتر آن‌ها و یا کند کردن نرخ رشد آن‌ها با آن‌ها پاسخ می‌دهند [۶۳]. چهار نوع از سلول‌های ایمنی CTL، ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th مهم‌ترین نقش را در ایمنی علیه تومور بازی می‌کنند. هر یک از این سلول‌های ایمنی به‌طور مستقیم سلول‌های سرطانی را تشخیص داده و می‌کشد. به‌علاوه، شواهد بیانگر این مسئله است که ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th، سلول‌های CTL را تحریک کرده و بدین‌وسیله پاسخ‌های ایمنی مؤثری آزاد می‌کنند. این مطالعه به دنبال یافتن یک مدل ریاضی برای مدل‌سازی نقش سیستم ایمنی در مقابله با سرطان بوده به‌خصوص این مدل روی حوزه‌های تمرکز می‌کند که مکانیسم‌های تحریکی با استفاده از ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th، CTL ها را تحریک کرده و موجب به هم ریختن دینامیک رشد تومور می‌شود.

این مدل این فرضیه را نیز دنبال می‌کند که توانایی نفوذ سلول‌های ایمنی به بستر تومور بستگی به وجود سیستم عروقی دارد؛ زیرا رابطه بین سرطان و سیستم ایمنی به سیستم عروقی تومور وابسته است. سیستم عروقی علاوه بر تغذیه تومور به وسیله خون، مواد غذایی، اکسیژن و همچنین دفع مواد زائد آن‌ها، حامل سلول‌های سیستم ایمنی به بستر تومور به منظور حمله به سلول‌های سرطانی نیز می‌باشد. در این مقاله یک مدل از نگی<sup>۱</sup> به عنوان مدل پایه انتخاب شده و تا حدودی بسط داده شده است. این مدل یک تومور همگن عروق دهی شده را شرح می‌دهد که شامل یک مختصر سازی مکانیسم‌های استفاده شده به وسیله سلول‌های ایمنی برای حمله به سلول‌های سرطانی است. این مدل به صورت عددی تحلیل شده و نتایج، تئوری‌های پیشنهادی را که بیان می‌کند بیشترین ایمنی آنتی تومور به هر چهار نوع سلول ایمنی به اضافه تحریک CTL ها بستگی دارد را نیز تأیید می‌کند. به علاوه، این مدل، رفتارهای مختلف دینامیک شامل رشد یا زوال نمایی تومور، رفتارهای نوسانی و بی‌نظم را پیش-بینی می‌کند. این نتایج همچنین ممکن است پیش‌بینی‌های قابل آزمایشی از دینامیک رشد تومور در سازه‌های که به صورت کلینیکی قابل تشخیص نیستند فراهم نماید.

### ۳-۴-۲ مدل ریاضی

معادلات ریاضی ارائه شده در این مدل به صورت زیر می‌باشد:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \Phi(v)x - (k_1m + k_2n)zx \\ \frac{dy}{dt} &= \psi(v)y, \quad \psi(v) = \alpha h(v) - \beta \\ \frac{dz}{dt} &= \gamma y - \sigma vz \\ \frac{dm}{dt} &= \lambda mx - \mu_1 m \\ \frac{dn}{dt} &= \eta_1 mn + \eta_2 nx - \mu_2(x)n\end{aligned}\tag{۱۵-۳}$$

<sup>1</sup>Nagy

معادله اول دینامیک رشد تومور را نشان می‌دهد که شبیه مدل ارائه شده در نگی است. با این تفاوت که در این مدل نرخ مرگومیر سلول‌های تومور ناشی از دو گروه سیستم ایمنی است. گروه اول شامل ماکروفاژها، سلول‌های NK و سلول‌های Th است و گروه دوم شامل CTL ها می‌باشد.

جرم سلول‌های تومور (گرم) در زمان  $t$  به وسیله متغیر  $x(t)$  نشان داده می‌شود. جرم  $VEC^1$  ها با متغیر  $y(t)$  و مویرگ‌های بالغ تومور با  $z(t)$  نمایش داده شده است. متغیر  $v(t)$  عروق دهی تومور (واحد مویرگ در هر گرم از سلول‌های سرطانی) را بیان می‌کند.

$$v = \frac{z}{x} \quad (۱۶-۳)$$

متغیر  $m(t)$  جرم ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th را در تومور و  $n(t)$  بیانگر جرم CTL تومور می‌باشد. پارامترهای  $k_1$  و  $k_2$  نشان‌دهنده نرخ است که ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th به عنوان یک گروه و CTL ها به عنوان گروه دیگر سلول‌های سرطانی را می‌کشند. این نرخ‌ها وابسته به طول مویرگ‌های موجود در تومور،  $z(t)$  می‌باشد. طبق مقاله نگی یک واحد مویرگی برابر با میانگین طول مویرگ‌ها در یک گرم بافت سالم می‌باشد.

متغیر  $m$  نشان‌دهنده سلول‌های تحرکی سیستم ایمنی است که قابلیت حمله به سلول‌های سرطانی و فعال‌سازی CTL ها را داراست. متغیر  $n$  نشان‌دهنده CTL ها می‌باشد [۲۱].

تابع  $\phi(v)$  نرخ رشد سلول سرطانی را به عنوان تابعی از میزان خون نشان می‌دهد که به صورت زیر می‌باشد و شبیه معادله استفاده شده توسط نگی می‌باشد.

$$\Phi(v) = \frac{AC^p}{\hat{C}_1^p + C^p} - B \left( 1 - \frac{C^q}{\hat{C}_2^q + C^q} \right) \quad (۱۷-۳)$$

به طوری که  $C(v)$  بیانگر فشار جزئی اکسیژن بوده و پارامترهای  $A$  و  $B$  به ترتیب بیانگر ماکزیمم نرخ تولید مثل و مرگومیر سلول‌های تومور می‌باشد. پارامتر  $\hat{C}_1$  تأثیر حساسیت نرخ تولیدمثل سلول‌های

<sup>1</sup> Vascular Endothelial Cell

سرطانی به اکسیژن و پارامتر  $\hat{C}_2$  تأثیر حساسیت نرخ مرگومیر سلول‌های سرطانی به اکسیژن را نشان می‌دهد. در این مدل وابستگی غلظت اکسیژن به عروق‌دهی به صورت زیر فرض می‌شود:

$$C(\nu) = \frac{C_m \nu}{k + \nu} \quad (18-3)$$

به طوری که  $C_m$  ماکزیمم فشار جزئی اکسیژن ممکن در بافت بیمار را نشان می‌دهد که در شرایط معمول تقریباً برابر با ۹۵ میلی‌متر جیوه می‌باشد. پارامتر  $k$  نشان می‌دهد که با چه سرعتی فشار جزئی اکسیژن به عروق‌دهی جواب می‌دهد.

معادله دوم دینامیک VEC بالغ را بیان می‌کند. واحد  $\alpha h(\nu)$  نرخ تکثیر VEC ها را مدل می‌کند. پارامتر  $\alpha$  پاسخ ماده اولیه VEC به فاکتور عروق‌دهی تومور را نشان می‌دهد. تابع  $h(\nu)$  سیگنال عروق‌دهی تولیدشده به وسیله سلول‌های تومور را تشریح نموده و به وسیله معادله زیر مدل می‌شود.

$$h(\nu) = rC(\nu)e^{\varsigma C(\nu)} \quad (19-3)$$

پارامتر  $r$  سیگنال تولیدشده به وسیله سلول سرطانی را اندازه می‌گیرد و  $\varsigma$  نشان می‌دهد که چگونه تولید سیگنال عروق‌دهی به وسیله تغییرات منبع اکسیژن تحت تأثیر قرار می‌گیرد. نرخ ناپدید شدن VEC تا به وسیله بالغ شدن مویرگ‌ها و یا مردن آن‌ها با  $\beta y$  نشان داده شده است.

دینامیک مویرگ‌های بالغ به وسیله معادله سوم مدل شده است.  $\gamma y$  که در آن  $\gamma$  یک عدد ثابت است بیانگر نرخ تبدیل VEC های فعال شده به مویرگ‌های جدید می‌باشد.

معادله چهارم فعال شدن و غیرفعال شدن ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th در پاسخ به حضور تومور را بررسی می‌کند. بخش اول سمت راست این معادله، فعال‌سازی ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th را که متناسب با تعداد واکنش‌های بین تومور و سلول‌های ایمنی می‌باشد را مدل می‌کند و بخش دوم، غیر فعال شدن ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th را نشان می‌دهد.

فعال‌سازی و خنثی شدن CTL ها به وسیله معادله پنجم نشان داده شده پارامتر  $\eta_1$  نرخ فعال‌سازی CTL ها را به وسیله ماکروفاژها، NK ها و سلول‌های Th بیان نموده و پارامتر  $\eta_2$  نرخ فعال‌سازی CTL

ها را در نتیجه واکنش با سلول‌های سرطانی تشریح می‌کند. در این معادله  $\mu_2(x)$  نرخ از بین رفتن یا غیرفعال شدن CTL ها را به عنوان تابعی از جرم تومور مدل می‌کند.

$$\mu_2(x) = ae - bx + \dot{\mu}_2 \quad (20-3)$$

این تابع به چند دلیل به صورت کاهش در نظر گرفته شده است. اول آنکه هنگامی که جرم تومور افزایش می‌یابد انتظار می‌رود که مرگومیر یا غیرفعال شدن CTL ها نیز به منظور پاسخ قوی تر سیستم ایمنی کاهش یابد. ولی مواقعی که تومور نابود شود درصد بالایی از CTL های فعال شده در محل باقی می‌مانند؛ بنابراین خنثی شدن برای تنظیم میزان CTL باید افزایش یابد. پارامتر  $a + \mu_2$  در حقیقت نشانگر نرخ مرگومیر CTL ها بوده و پارامتر  $b$  نیز نشانگر حساسیت مکانیسم مرگومیر نسبت به حضور سلول‌های تومور است.

### ۳-۵ مدل پیللیس<sup>۱</sup> ارائه شده در سال ۲۰۰۶

شواهد کلینیکی که نشان دهنده‌ی پتانسیل سیستم ایمنی در حذف تومورهای سرطانی می‌باشد، باعث شد تحقیقات گسترده‌ای در زمینه ایمن درمانی و واکسن درمانی سرطان در سطح دنیا صورت پذیرد. ایمن درمانی را می‌توان به سه گروه تقسیم بندی کرد: ۱- اصلاح کننده‌ی پاسخ ایمنی، ۲- آنتی بادی مونوکلونال، ۳- واکسن‌ها

گروه اول شامل مواردی هستند که پاسخ سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ مانند اینترکولین (IL2)<sup>۲</sup>، اینترفرون‌ها، فاکتورهای مرگومیر تومور (TNF) و فاکتورهای رشد سلول نوع B. در گروه دوم آنتی بادی مونوکلونال به منظور آنتی ژن خاص یک نوع سرطان تهیه می‌شوند. این آنتی بادی‌ها می‌توانند بین سلول‌های سالم و سرطانی تمیز قائل شوند.

<sup>1</sup> de Pillis

در گروه سوم واکسن‌ها هستند که معمولاً کاربرد درمانی دارند و از سلول‌های سرطانی تهیه و تولید می‌شوند. در این مدل سعی شده است تا علاوه بر شیمی‌درمانی، درمانی از نوع اول را به شکل یک واحد ریاضی که نشان‌دهنده‌ی IL-2 و تزریق<sup>1</sup> TIL است مدل گردد.

### ۳-۵-۱ مدل ریاضی

این مدل دینامیک چهار جمعیت مختلف سلول‌های توموری- سه نوع سلول سیستم ایمنی به‌علاوه غلظت دو دارو در خون را بر پایه مدلی که در ادامه می‌آید، متغیرهای این مدل عبارت‌اند از:

- $T(t)$ : جمعیت سلول‌های تومور
- $N(t)$ : جمعیت آل سلول‌های NK
- $L(t)$ : جمعیت آل سلول‌های CD+8
- $C(t)$ : جمعیت لنفوسیت‌های چرخشی (گلبول‌های سفید)
- $M(t)$ : غلظت داروی شیمی‌درمانی
- $I(t)$ : غلظت داروی ایمن‌درمانی

در این مدل سعی شده از ساده‌ترین اصلاحات برای واحدهای مختلف استفاده گردد. به‌صورتی که مدل، صحت و دقت خود را حفظ نماید. درنهایت معادلات ریاضی این مدل به‌صورت زیر ارائه گردیده است.

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= aT(1-bT) - cNT - DT - K_r(1-e^{-M})T \\ \frac{dN}{dt} &= eC - fN + g \frac{T^2}{h+T^2}N - pNT - K_N(1-e^{-M})N \\ \frac{dL}{dt} &= -mL + j \frac{D^2T^2}{k+D^2T^2}L - qLT + (r_1N + r_2C)T \\ &\quad - uNL^2 - K_L(1-e^{-M})L + \frac{p_1LI}{g_1+l} + v_L(t) \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha - \beta C - K_c(1-e^{-M})C \\ \frac{dM}{dt} &= -\gamma M + v_M(t) \\ \frac{dI}{dt} &= -\mu_1 I + v_1(t) \\ D &= d \frac{\left(\frac{L}{I}\right)^l}{s + \left(\frac{L}{I}\right)^l} \end{aligned} \quad (21-3)$$

<sup>1</sup> Tumor Infiltrating Lymphocyte

معادله اول نشان‌دهنده دینامیک رشد تومور می‌باشد که در آن از تابع رشد لاجستیک استفاده است. همچنین مرگ‌ومیر تومور در اثر واکنش با سلول‌های NK و سلول‌های  $CD+T$  در نظر گرفته شده است عبارت آخر نحوه اثر شیمی‌درمانی بر روند رشد سلول‌های تومور را نشان می‌دهد.

معادله دوم رشد سلول‌های NK را نشان می‌دهد که در اینجا فرض شده است سلول‌های NK به‌صورت درصدی از لنفوسیت‌های گردشی می‌باشند و پس از مدتی و با نرخ ثابت از بین می‌روند.

معادله سوم دینامیک رشد سلول‌های  $CD+8$  را بیان می‌کند. این معادله شبیه مدل پایه در نظر گرفته شده است با این تفاوت که عبارت چهارم و هشتم به آن اضافه شده است. این عبارت به ترتیب بیان‌گر تحریک سلول‌های  $CD8+T$  توسط سلول‌های تومور کشته شده به‌وسیله سلول‌های NK و سایر اجزاء سیستم ایمنی و تولید این سلول‌ها با تحریک اینترلوکین ۲ می‌باشد.

معادله چهارم که نشان‌دهنده لنفوسیت‌های گردشی خون می‌باشد، بیان‌کننده آن است که این سلول‌ها با نرخ ثابتی تولید شده و هر یک از این سلول‌ها دارای عمر محدودی می‌باشند.

معادلات پنجم و ششم، دینامیک داروهای مورد استفاده در مکانیزم‌های درمانی مختلف را نشان می‌دهد که در هر دو فرض شده است که این داروها به‌صورت نمایی کاهش پیدا کنند و توابع  $V_M(t)$  و  $V_L(t)$  نشان‌دهنده پروتکل‌های درمانی مورد استفاده می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

در این فصل تعدادی از مدل‌های موجود برای توصیف سیستم‌های بیولوژیکی را مورد بررسی قرار دادیم. در این‌گونه مدل‌ها برای تجزیه تحلیل مدل و آنالیز رفتار المان‌های مختلف پارامترهای مربوطه را تغییر می‌دهند و نتایج حاصل را بررسی می‌نمایند که برخی از این تغییر پارامترها جهت ارزیابی مدل و صحت آن صورت می‌پذیرند و برخی دیگر به‌منظور بررسی نظریات جدید تغییر داده می‌شوند.

نکته‌ای که در اکثر این مدل‌ها مشترک به نظر می‌رسد، آن است که هیچ‌یک سعی نکرده‌اند مدلی کامل که تمام جوانب را در نظر گرفته باشد، ارائه نمایند. بلکه هریک بر اساس اصول فیزیولوژیک

موجود، تنها آن قسمتی را که مدنظر داشته‌اند، تشریح و مدل‌سازی نموده‌اند. به‌عنوان مثال در مدل کریشنر، کلیه سلول‌های سیستم ایمنی در غالب سلول‌های اجرایی مدل شده‌اند، ولی در مدل پیلایس سلول‌های سیستم ایمنی در دو گروه مدل شده‌اند و یا در مدل نلسون سیستم ایمنی با دینامیک ساده‌تری مدل شده است. در عوض عروق‌دهی نیز برای تومور در نظر گرفته شده است. دلیل عمده این امر آن است که پیچیدگی مدل همیشه برای مدل حسن به شمار نمی‌آید و باید حتی‌الامکان تلاش نمود تا در عین سادگی خواست‌های مدل تأمین گردد.

نکته دیگری که در این مدل‌ها به چشم می‌خورد، آن است که در برخی از آن‌ها تلاش گردیده است مکانیسم‌های درمانی مختلف را نیز بررسی کرده و تأثیر روش‌های درمانی مختلف بر روند رشد تومور و سلول‌های ایمنی آشکار گردد.

این مسئله در دهه اخیر بسیار موردتوجه قرار گرفته است؛ زیرا مدل‌های ریاضی می‌توانند به‌عنوان ابزار مهمی در بررسی روش‌های درمانی مختلف و نشان دادن مسیرهای تحقیقاتی صحیح به محققین به‌منظور صرفه‌جویی در وقت و هزینه مورد استفاده قرار گیرند. در این پایان‌نامه از مدل کریشنر-پانتا استفاده شده است.

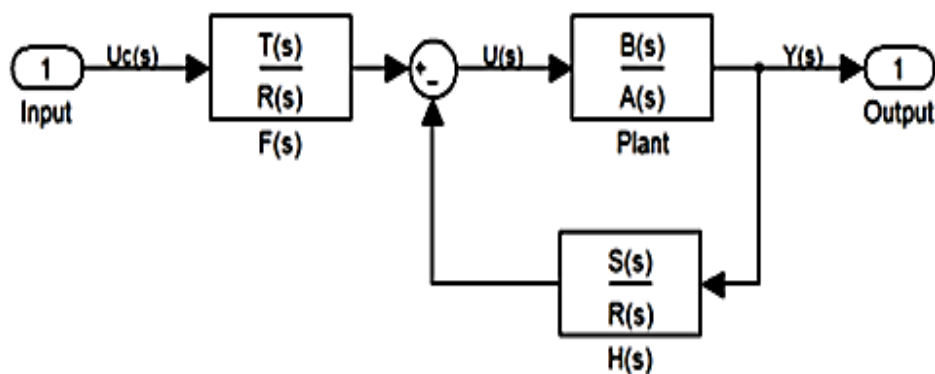


## فصل ۴

# رگولاتور خودتنظیم

### ۴-۱ شرح مختصری از رگولاتور خودتنظیم (STR)

اولین روش کنترل تطبیقی بکار گرفته شده در این پایان نامه رگولاتور خودتنظیم است که با استفاده از فیدبک خروجی امکان جابجایی قطبهای مطلوب را فراهم می‌سازد. در شکل ۴-۱ این سیستم کنترلی نمایش داده شده است.



شکل ۴-۱ سیستم رگولاتور خودتنظیم

رگولاتور خودتنظیم (STR) یکی از روش‌های کنترل تطبیقی است که خود شامل دو روش مستقیم و غیرمستقیم می‌شود.

در طراحی رگولاتورهای خودتنظیم تطبیقی غیرمستقیم ابتدا پارامترهای سیستم به صورت روی خط شناسایی شده و سپس پارامترهای کنترل کننده بر اساس شناسایی مدل محاسبه می شوند در روش غیرمستقیم ابتدا پارامترهای سیستم شناسایی شده و سپس از روی پارامترهای تخمین زده شده، پارامترهای کنترل کننده بدست می آیند. اما در روش مستقیم بدون تخمین پارامترهای سیستم، پارامترهای کنترل کننده به صورت مستقیم شناسایی می شوند.

رگولاتور خود تنظیم بر اساس مدل خطی طراحی می گردد که می توان آن را برای سیستم های غیرخطی نیز استفاده کرد. در روش غیرمستقیم یک مدل با پارامترهای نامعلوم فرض می شود که قرار است سیستم را نمایندگی کند. اصل مطلب در این است که درواقع یک بلوک موجود است که از دید ورودی-خروجی سیستم را بررسی می کند و با توجه به آن سیستم را شناسایی می کند و با توجه به بلوک شناسایی شده قانون کنترل طراحی می شود. آنچه در اینجا اهمیت دارد این است که این مدل باید نسبت به پارامتر خطی باشد، بدین ترتیب ابتدا سیستم با یکی از روش های شناسایی نظیر حداقل مربعات بازگشتی شناسایی شده و سپس به وسیله جابجایی قطب کنترل می شود.

در ابتدا لازم به ذکر است که مدل کریشنر-پانتا که در فصل قبل به تفصیل درباره آن توضیح داده شد یک سیستم چند متغیره است اما در مواردی نیز تنها با استفاده از یک ورودی نیز می توان بیماری را کنترل کرد در مرجع [۶۴] برای مدل تک ورودی یک کنترل کننده عصبی طراحی کرده است و دوز داروی تزریقی را به دست آورده است. ما نیز در اینجا برای مدل تک ورودی و در نظر گرفتن  $S_1$  به طراحی STR می پردازیم.

#### ۴-۲ طراحی کنترل کننده STR برای مدل تک ورودی کریشنر-پانتا

در ابتدا سیستم را حول نقطه کار خطی کرده، سپس معادلات خطی سازی شده را جهت طراحی بکار گرفته می شود که برای این کار نقطه یا نقاط کار سیستم را به دست آورده (در اینجا با در نظر گرفتن ورودی نقطه کار را بدست می آوریم).

(۱-۴)

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + S_1$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2(T)T - \frac{aET}{g_2 + T_1}$$

$$\frac{dI_L}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T_1} - \mu_3 I_L$$

نقطه کار سیستم به صورت زیر می باشد.

$$E_0 = \frac{S_1}{\mu_2} \quad T_0 = 0 \quad I_{L0} = 0 \quad (۲-۴)$$

$$A = \begin{bmatrix} -\mu_2 & c & \frac{p_1 S_1}{\mu_2 g_1} \\ 0 & r_2 - \frac{a S_1}{\mu_2 g_2} & 0 \\ 0 & \frac{p_2 S_1}{\mu_2 g_3} & -\mu_3 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad C = [1 \quad 0 \quad 0] \quad (۳-۴)$$

با توجه به سیستم خطی سازی شده ماتریس کنترل پذیری و رؤیت پذیری را تشکیل داده با، توجه به آن ها می توان فهمید تمامی حالات سیستم رؤیت پذیر است. با توجه به نقاط تعادل سیستم، اگر متغیر  $x$  را به سمت نقطه تعادل برود سلول های سرطانی نیز کنترل شده و به صفر می رسند.

رگولاتور خودتنظیم براساس سیستم خطی سلول های سالم طراحی می شود. با توجه به ماتریس های انتقال حالت و نقطه تعادل، تابع تبدیل خطی سیستم به صورت زیر می باشد.

$$G(s) = C(SI - A)^{-1}B + D \quad (۴-۴)$$

که در نتیجه خواهیم داشت:

$$G(s) = \frac{s^2 + 5431s + 5.43543}{s^3 + 10.03s^2 + 0.31s + 0.0003} \quad (۵-۴)$$

STR معمولاً به صورت گسسته ارائه می شود، بنابراین باید برای طراحی از فرآیند تحت کنترل نمونه-برداری نمود. روش های مختلفی برای گسسته سازی وجود دارند که در اینجا از نگاه دار مرتبه ی صفر استفاده شده است که در حقیقت تبدیل Z ای به فرم زیر است:

$$G_D(z) = Z \left[ \frac{1 - e^{-Ts}}{s} G(s) \right] \quad (۴-۶)$$

و زمان نمونه برداری برابر ۶ در نظر گرفته شده است.

تابع تبدیل سیستم گسسته به صورت زیر می باشد:

$$G(q) = \frac{2937q^2 - 2874q - 4.54}{q^3 - 1.8293q^2 + .08303q + .000001} \quad (۴-۷)$$

آنچه در طراحی کنترل کننده رگولاتور خود تنظیم به وسیله جایابی قطب بدون حذف صفر و قطب در دست است  $A_o$ ،  $A_m$  و  $B_m$  می باشد، که در آن  $A_o(q)$  چند جمله ای رؤیت گر،  $A_m(q)$  و  $B_m(q)$  (دینامیک مطلوب سیستم از ورودی مرجع  $u_c$  به خروجی) می باشد که توسط طراح تعیین می شوند. در گام اول پارامترهای سیستم را به روش بازگشتی حداقل مربعات (RLS)<sup>۱</sup> تخمین زده می شود، زیرا پارامترهای سیستم های عملی در هر لحظه ممکن است تغییر کنند. استفاده از روش RLS، به خوبی می تواند سیستم را به صورت بازگشتی شناسایی نماید؛

**تخمین پارامترها با استفاده از RLS:**

$\hat{y}(t)$  را به صورت زیر نوشته می شود

$$\hat{y}(t) = \hat{\phi}^T(t) \hat{\theta}(t) \rightarrow \begin{cases} \phi^T(t) = [-y(t-1) \quad \dots \quad y(t-n) \quad u(t+m-n-1) \quad u(t-n)] \\ \theta^T(t) = [a_1 \quad \dots \quad a_n, \quad b_0 \quad \dots \quad b_m] \end{cases} \quad (۴-۸)$$

برای الگوریتم بازگشتی باید خطا را بدست آورده شود.

$$e(t) = y(t) - \hat{\phi}^T(t) \hat{\theta}(t-1) \quad (۴-۹)$$

<sup>1</sup> recursive least square

$\hat{\theta}(t_0)$ , and  $P(t_0)$  given

مقدار اولیه‌ای که به ماتریس پارامترها و ماتریس کواریانس  $P$  اختصاص می‌دهیم، می‌تواند در حاصل یا سرعت همگرایی تأثیرگذار باشد.

$$\hat{\theta}(t) = \hat{\theta}(t-1) + K(t)[y(t) - \phi^T(t)\phi(t-1)] \quad (10-4)$$

$$K(t) = P(t-1)\phi(t)[I + \phi^T(t)P(t-1)\phi(t)]^{-1} \quad (11-4)$$

$$P(t) = [I - K(t)\phi^T(t)]P(t-1) \quad (12-4)$$

$K(t)$  بهره فلتر کالمن می‌باشد. بعد از تخمین پارامترهای سیستم، ضرایب کنترل‌کننده با حل معادله‌ی دیوفانتین بدست آورده و مراحل در هر زمان نمونه‌برداری تکرار می‌شود. سیگنال کنترلی در هر گام با استفاده از قانون زیر بدست می‌آید: [۶۵]

$$AR + BS = A_o A_m \quad (13-4)$$

$$T = \beta A_o$$

که  $\beta = \frac{A_m(1)}{B_m(1)}$  می‌باشد معادله سیستم به صورت زیر می‌باشد:

$$A(q)y(t) = B(q)u(t) \quad (14-4)$$

و با توجه به شکل معادله کنترل‌کننده به صورت زیر است:

$$Ru = Tu_c - Sy \quad (15-4)$$

اگر قانون کنترل را در رابطه بالا جایگزین کنیم خواهیم داشت

$$u(t) = \frac{T(q)}{R(q)}u_c(t) - \frac{S(q)}{R(q)}y(t) \quad (16-4)$$

$$A(q)y(t) = B(q)\left(\frac{T(q)}{R(q)}u_c(t) - \frac{S(q)}{R(q)}y(t)\right) \quad (17-4)$$

$$(A(q)R(q) + B(q)S(q))y(t) = (B(q)T(q))u_c(t) \quad (18-4)$$

$$\frac{y(t)}{u(t)} = \frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q) + B(q)S(q)} \quad (19-4)$$

از آنجایی که برای ما مطلوب این است که سیستم رفتار مدل مرجع را دنبال کند داریم:

$$\frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q) + B(q)S(q)} = \frac{B_m(q)}{A_m(q)} \quad (20-4)$$

در حالت ماندگار داریم:

$$B_m(1) = A_m(1) \quad (21-4)$$

اگر در صورت و مخرج طرف دوم رابطه (۲۰-۴) یک چندجمله‌ای مشاهده‌گر ضرب کنیم رابطه از معادل به تساوی تبدیل خواهد شد.

$$\frac{B(q)T(q)}{A(q)R(q) + B(q)S(q)} = \frac{B_m(q)A_o(q)}{A_m(q)A_o(q)} \quad (22-4)$$

در نتیجه از این تساوی در رابطه (۲۰-۴) به اتحاد دیوفانتین در روابط زیر می‌رسیم:

$$B(q)T(q) = B_m(q)A_o(q) \quad (23-4)$$

$$A(q)R(q) + B(q)S(q) = A_m(q)A_o(q) \quad (24-4)$$

و T نیز به واسطه رابطه زیر تعیین می‌شود:

$$T = \beta A_o \quad (25-4)$$

سپس از طریق روابط زیر کنترل‌کننده طراحی می‌شود:

$$AR + BS = A_o A_m \quad (26-4)$$

$$T = \beta A_o \quad (27-4)$$

$$y = \frac{BT}{AR + BS} u_c \quad (28-4)$$

در انتها پس از تعیین چندجمله‌ای‌های T ، R و S کنترل‌کننده از طریق رابطه زیر به سیستم اعمال می‌شود.

$$u = \frac{AT}{AR + BS} u_c \quad (29-4)$$

برای شبیه‌سازی سیستم معرفی شده در شکل ۱-۴ با روش پیشنهادی، زمان نمونه‌برداری ۶ روز و سیستم مرجع به صورت زیر انتخاب می‌شود.

$$G_r(s) = \frac{-0.009052s^2 + 0.0003663s + 0.0007552}{s^3 + 0.3s^2 + 0.0284s + 0.0006761} \quad (30-4)$$

$$G_m(q) = \frac{0.0986q - 0.0163}{q^3 - 1.6680q^2 + 0.9157q - 0.1653} \quad (31-4)$$

$$G(q) = \frac{5.4910q^{-1} - .9045}{1 - 1q^{-2} + 0.1376q^{-1} - 0.00001} \quad (32-4)$$

تعداد مطلوب سلول‌های سالم را ۱۹۰۰ در نظر گرفته می‌شود.

با اجرای الگوریتم گفته شده در بالا پارامترهای کنترل کننده به صورت زیر بدست می‌آید.

$$R = q^2 - q - 33820 \quad (33-4)$$

$$S = 6159.1q^2 - 5144.5q$$

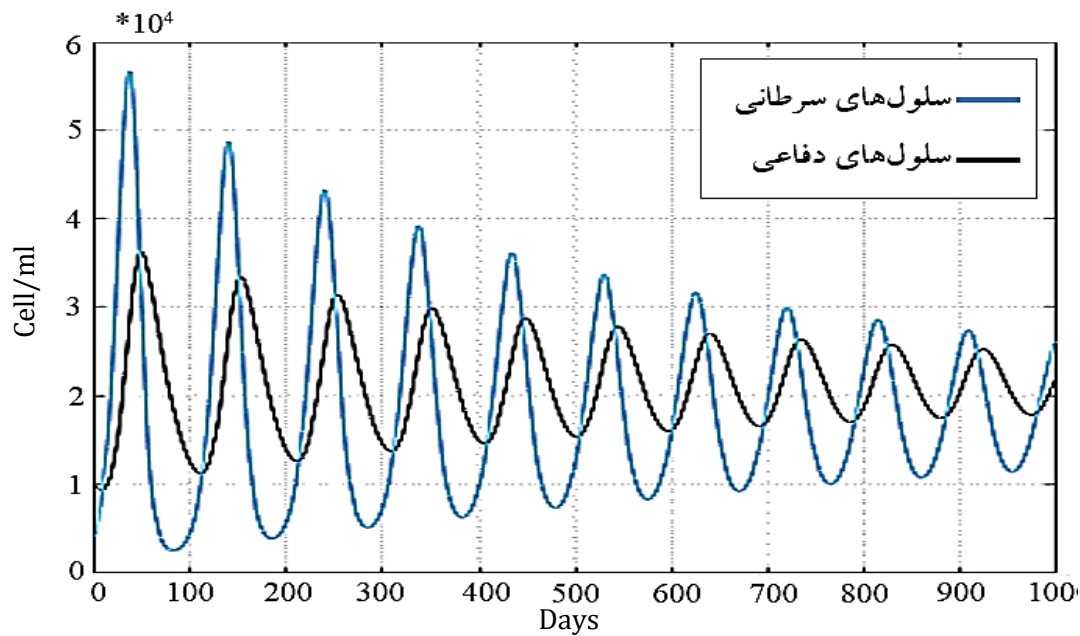
$$T = .0180q^2 + .0022q + .0001$$

#### ۳-۴ شبیه‌سازی کنترل کننده پیشنهادی

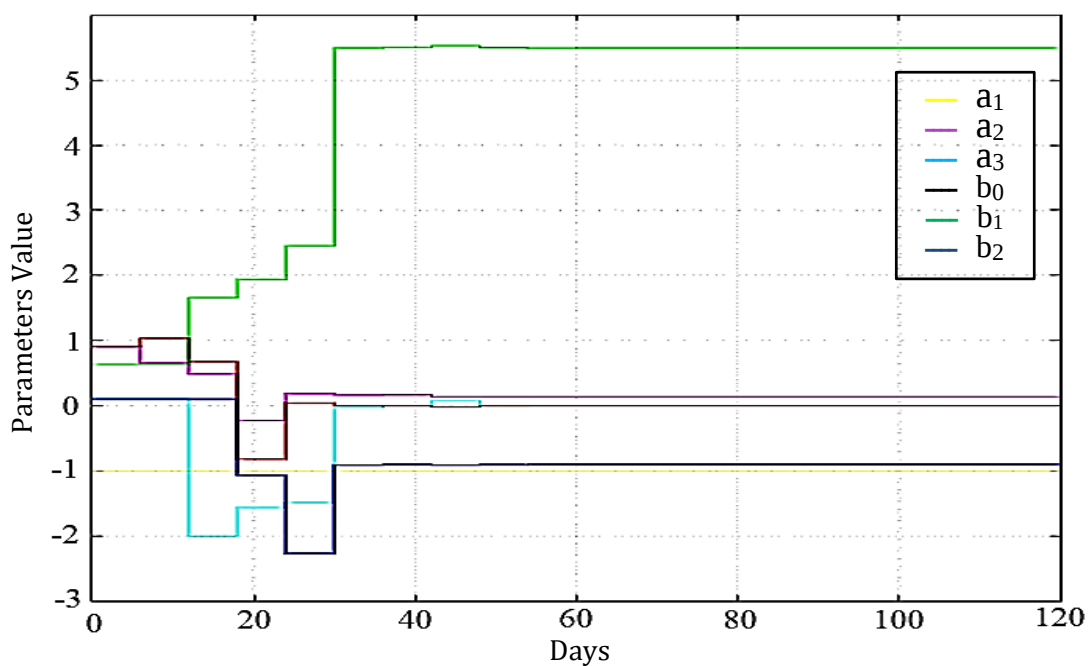
در این بخش، مدل پیشنهادی برای کنترل سرطان شبیه‌سازی شده است با تعریف دو سناریوی مختلف، نحوه عملکرد کنترل کننده STR مورد بررسی قرار می‌گیرد. در شکل ۲-۴ به بررسی پاسخ سیستم بدون کنترل (بدون مصرف دارو) پرداخته شده است. محور طول بر حسب روز و محور عرض متغیرهای حالت می‌باشند. مشاهده می‌گردد که بدون مصرف دارو سلول‌های توموری بسیار سریع رشد کرده و سلول‌های نرمال را نابود می‌کند.

همان‌طور که مشخص است خروجی به خوبی توانسته است ورودی مرجع را ردیابی کند و نوساناتی که در ابتدای شبیه‌سازی مشاهده می‌شود به این دلیل است که هنوز شناسایی پارامترها و همگرایی‌شان صورت نگرفته و بعد از همگرایی پارامترها نوسانی نداریم. سیگنال کنترلی وضعیت خوبی دارد و تنها

در لحظاتی که تغییر در نقطه‌ی کار داریم بالازدگی شدیدی دارد. پارامترها هم بعد از مدتی به مقادیر اصلی‌شان همگرا شده‌اند که این زمان به مقدار اولیه‌ی پارامترها بستگی دارد.



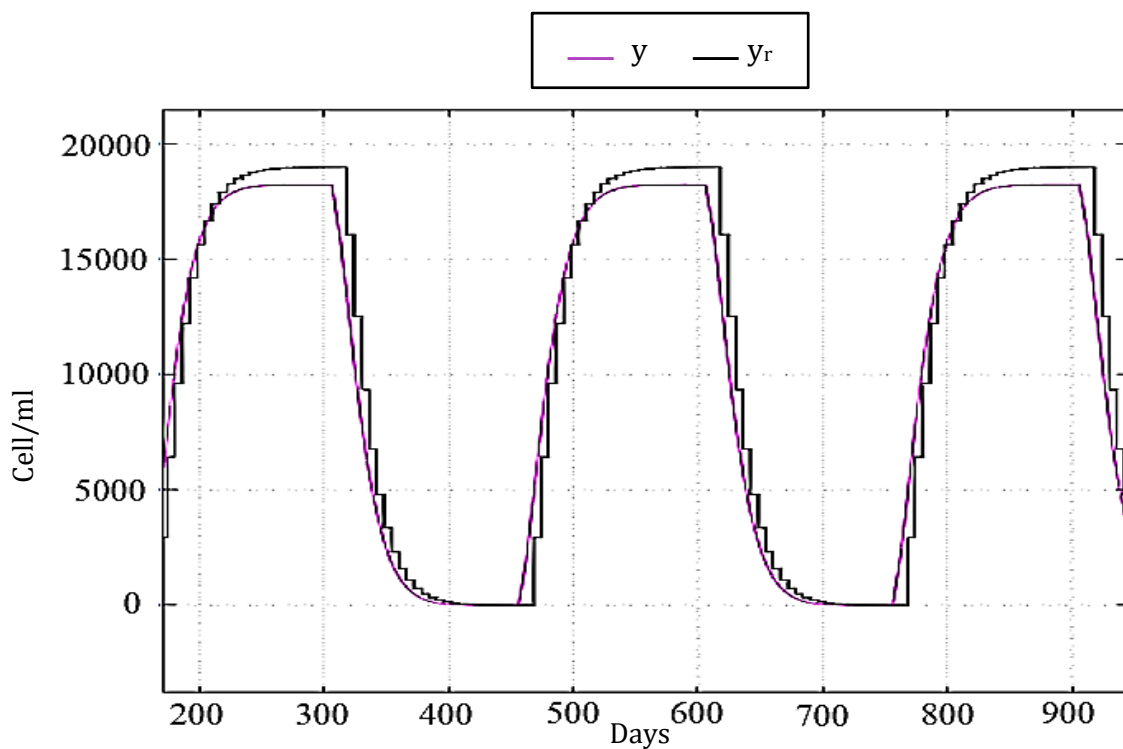
شکل ۴-۲ سلول‌های سرطانی و سالم قبل از درمان



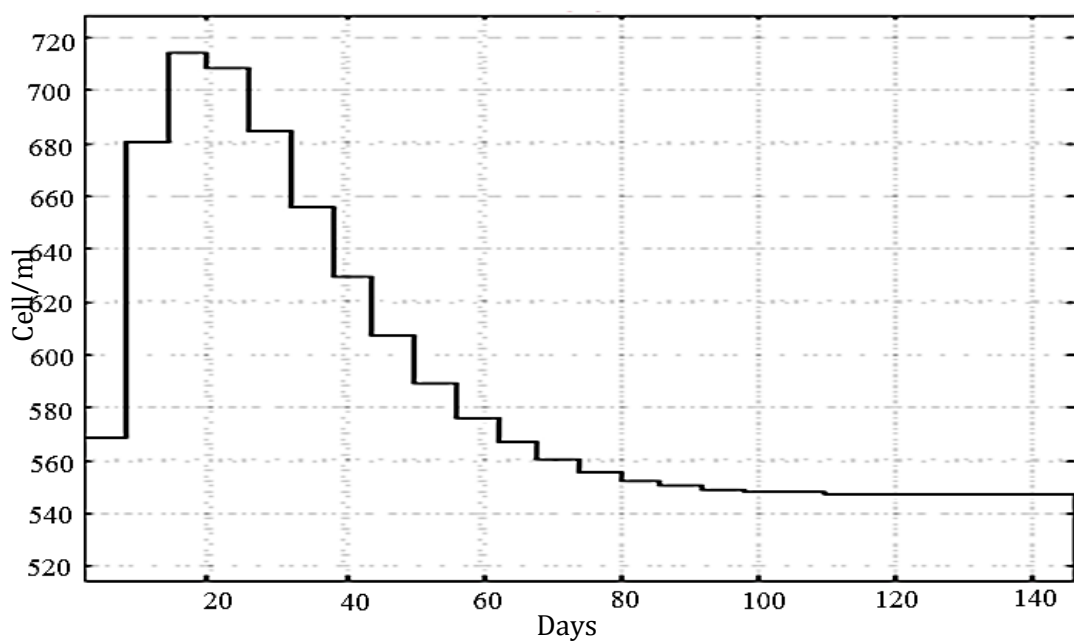
شکل ۴-۳ پارامترهای شناسایی شده به وسیله STR

مقدار واقعی پارامترها به صورت زیر می‌باشد:

$$[a_1 \ a_2 \ a_3 \ b_0 \ b_1 \ b_2] = [-1.0000 \ 0.1376 \ 0 \ 0 \ 5.4910 \ -0.9045]$$

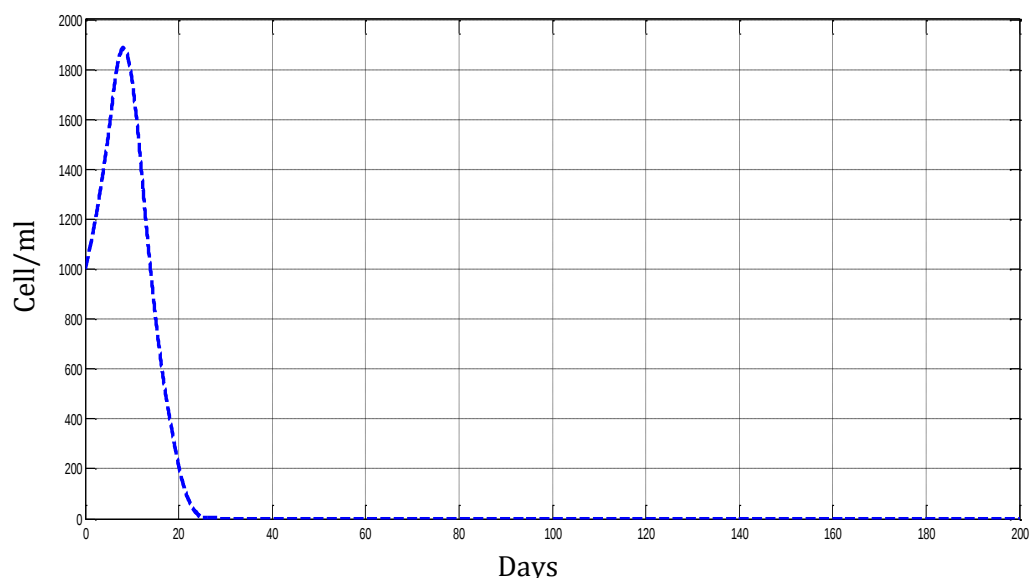


شکل ۴-۴ نحوه ردگیری سلول‌های سالم با توجه به سیگنال مرجع معرفی شده



شکل ۴-۵ دوز داروی تزریقی برای یک دوره درمان

با توجه به شکل ۴-۵ می‌توان دریافت که دوز واکسن تزریقی در ابتدای درمان حداکثر بوده و سپس با دوز پایین‌تری تا آخر دوره، درمان ادامه پیدا می‌کند.



شکل ۴-۶ رشد سلول‌های سرطانی بعد از تزریق دارو

مشاهده می‌شود با اعمال ورودی و دارو، تعداد سلول‌های توموری تا روز دوم افزایش می‌یابد و بعد از ۲۷ روز به صفر می‌رسد و تأثیر دارو و تعداد سلول‌های نرمال بعد از ۲۰۰ روز تقریباً مقدارشان ثابت می‌گردد. از آنجاکه در اولین روز، تعداد سلول‌های سرطانی زیاد می‌باشد پس غلظت داروی تزریقی در روزهای اول بالا می‌باشد.

همان‌طور که مشخص است خروجی به‌خوبی توانسته است ورودی مرجع را ردیابی کند و نوساناتی که در ابتدای شبیه‌سازی مشاهده می‌شود به دلیل این است که هنوز شناسایی پارامترها و همگرایی‌شان صورت نگرفته و بعد از همگرایی پارامترها نوسانی نداریم. سیگنال کنترلی در محدوده تغییرات مجاز بوده و تنها در لحظاتی که تغییر در نقطه‌ی کار داریم بالازدگی شدیدی دارد. پارامترها هم بعد از مدتی به مقادیر اصلی‌شان همگرا شده‌اند که این زمان به مقدار اولیه‌ی پارامترها بستگی دارد. این کنترل‌کننده به نسبت کنترل‌کننده‌های دیگر دارای عملکردی محدودی است.

## فصل ۵

# طراحی کنترل فازی تطبیقی

### ۵-۱ شرح مختصری از فازی تطبیقی

کنترل فازی تطبیقی یکی از روش‌های قدرتمند در کنترل سیستم‌ها است. در برخی موارد به علت تغییراتی که در مدل سیستم به وجود می‌آید نیازمند تغییر پارمترهای کنترل‌کننده می‌باشیم. یکی از روش‌های کنترل غیرخطی تطبیقی، کنترل فازی است. در مراجع [۶۶] - [۶۷] چند نمونه از کنترل‌های فازی تطبیقی ارائه شده آمده است. این روش کنترلی از نظر ساختار پایه و اصول و همچنین ابزارهای ریاضی مورد استفاده در تحلیل و طراحی مشابه کنترل تطبیقی است. کنترل فازی کننده فازی تطبیقی را می‌توان در سه دسته عمده تقسیم‌بندی کرد:

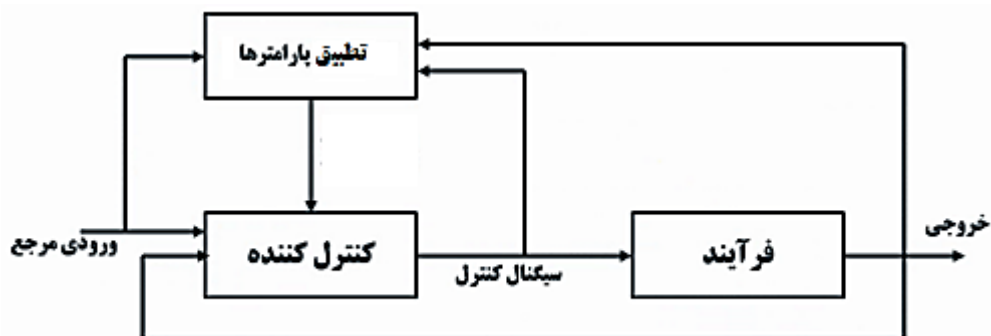
کنترل فازی تطبیقی غیرمستقیم: در اینجا از یک سیستم فازی برای تقریب مدل سیستم استفاده می‌شود سپس کنترل‌کننده بر اساس مدل فازی طراحی می‌شود.

کنترل فازی تطبیقی مستقیم: در اینجا کنترل‌کننده بدون مدل کردن سیستم به طور مستقیم با یک سیستم فازی ساخته می‌شود.

کنترل فازی تطبیقی مستقیم/غیرمستقیم: این کنترل شامل یک بخش مبتنی بر دانش سیستم و یک بخش مبتنی بر دانش کنترل است. به عبارت دیگر کنترل کننده یک متوسط وزن دارپ از کنترل کننده های فازی تطبیقی مستقیم و غیرمستقیم می باشد.

در تمامی این روش ها پارامترهای کنترل کننده بر اساس قوانین تطبیق به هنگام می شوند. در این فصل از کنترل کننده فازی تطبیقی غیرمستقیم برای کنترل سیستم استفاده می کنیم که در ادامه به توضیح آن می پردازیم.

ساختار اصلی یک سیستم کنترل فازی تطبیقی غیر مستقیم در شکل ۵-۱ نشان داده شده است. مدل مرجع به منظور مشخص نمودن پاسخ ایده آل که سیستم کنترل فازی بایستی پیروی نماید، استفاده می گردد. فرض می شود که سیستم تحت کنترل دارای اجزایی ناشناخته باشد. کنترل کننده های فازی تطبیقی از سیستم های فازی ساخته می شوند که در آن پارامترهای سیستم قابل تنظیم می باشند. سپس قاعده تعدیل، پارامترهای سیستم فازی را به صورت بر خط چنان تنظیم می کند که خروجی سیستم تحت کنترل یعنی  $y(t)$ ، خروجی مدل مرجع یعنی  $y_m(t)$  را دنبال کند.



شکل ۵-۱ ساختار کنترل کننده فازی تطبیقی

## ۵-۲ توصیف سیستم منطق فازی

ساختار اصلی سیستم منطق فازی، شامل یک فازی ساز، تعدادی قانون اگر-آنگاه فازی، یک موتور استنتاج فازی و یک غیرفازی ساز است.

موتور استنتاج فازی از قوانین اگر-آنگاه فازی برای اجرای یک نگاشت از یک بردار ورودی  $X^T = [x_1, x_2, \dots, x_n] \in R^n$  به بردار خروجی  $y \in R$  استفاده می‌کند.  $i$  امین قانون فازی به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$R_i = \text{if } x_1 \text{ is } F_1^i \text{ and } \dots x_n \text{ is } F_n^i \text{ then } y \text{ is } y^i$$

که در آن  $F_1^i, F_2^i, \dots, F_n^i$  مجموعه‌های فازی هستند و  $y^i$  یک فازی‌ساز منفرد برای خروجی در  $i$  امین قانون فازی است. با استفاده از فازی‌ساز منفرد، استنتاج ضرب و غیرفازی‌ساز میانگین مراکز، خروجی سیستم فازی را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

$$y = \frac{\sum_{l=1}^M y^l \prod_{i=1}^n \mu_{F_i^l}(x_i)}{\sum_{l=1}^M \prod_{i=1}^n \mu_{F_i^l}(x_i)} \quad (1-5)$$

بردار  $\theta$  را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\theta = [\bar{y}^1, \bar{y}^2, \dots, \bar{y}^M]^T = [\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_M]^T \quad (2-5)$$

توابع تعلق را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\xi_l(X) = \frac{\prod_{i=1}^n \mu_{F_i^l}(x_i)}{\sum_{l=1}^M \prod_{i=1}^n \mu_{F_i^l}(x_i)} \quad (3-5)$$

اگر بردار  $\Phi^T(X)$  را به صورت زیر تعریف کنیم:

$$\Phi^T(X) = [\xi_1(x), \dots, \xi_M(x)] \quad (4-5)$$

آنگاه رابطه ۱ را می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد.

$$y(X) = \theta^T \Phi(X). \quad (5-5)$$

که در آن  $\mu_{F_i^l}(x_i)$  درجه تابع عضویت از  $x_i$  به  $F_i^l$  و  $M$  تعداد قوانین فازی است.

سیستم فازی (۹-۵) قادر است هر تابع هموار غیرخطی  $f(x)$  را روی یک فضای محدب  $X$  با هر دقت دلخواه تقریب بزند. فرض بر این است که ساختار سیستم فازی (تعداد قوانین، ورودی‌های مرتبط و

تعداد توابع عضویت برای هر ورودی) از قبل مشخص شده باشد. بردار پارامترهای سیستم فازی یعنی  $\theta$ ، توسط الگوریتم‌های تطبیقی بروز می‌شوند [۶۸].

### ۵-۳ طراحی کنترل‌کننده فازی پس‌گام فازی تطبیقی غیرمستقیم مقاوم

مدل کریشنر-پانتا که در فصل قبلی به تفصیل معرفی شد را به صورت زیر بازنویسی می‌کنیم:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= cy - \mu_2 x + \frac{p_1 xz}{g_1 + z} + u_1 + d_1(x, t) \\ \frac{dy}{dt} &= r_2(1 - by)y - \frac{axy}{g_2 + y} + d_2(y, t) \\ \frac{dz}{dt} &= \frac{p_2 xz}{g_3 + y} - \mu_3 I_L + u_2 + d_3(z, t)\end{aligned}\quad (۶-۵)$$

در این معادله  $x$  سلول‌های سالم فعال شده سیستم ایمنی و به عبارتی سلول‌های مؤثر  $y$  بیانگر سلول‌های توموری و  $z$  معرف اینترلوکتین-۲ می‌باشد.

$$\begin{bmatrix} x & y & z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} E & T & I_L \end{bmatrix}$$

فرض می‌شود که متغیرهای  $x, y, z$  قابل اندازه‌گیری باشند. هدف کنترلی آن است که با اعمال ورودی  $u_1$  و  $u_2$  با محدوده‌ی تعیین شده متغیرهای  $x, y, z$  را از هر شرایط اولیه در مدت زمانی مناسب به صفر برسند. به علاوه  $\dot{y}_d$  و  $\dot{z}_d$  نیز معلومند.

معادله دوم را به شکل زیر بازنویسی می‌کنیم:

$$\dot{y} = r_2(1 - by)y - \left(\frac{ay}{g_2 + y}\right)x + d(y, t) = f(y) + g(y)x + d(y, t) \quad (۷-۵)$$

مسیر مطلوب برای سلول‌های سرطانی را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$y_d = (y_0 - y_f) \exp(-at) + y_f \quad (۸-۵)$$

که در آن  $a$  نرخ کاهش سلول‌های سرطانی  $y_f$  مقدار نهایی سلول‌های سرطانی می‌باشد و  $y_0$  مقدار اولیه سلول‌های سرطانی است. تابع نمایی که در بالا برای روند کاهش سلول‌های سرطانی در نظر گرفتیم در بسیاری از کنترل‌هایی که در زمینه سرطان انجام شده است مورد استفاده قرار گرفته است. [۶۹-۷۲] در هر حال از مسیرهای مطلوب دیگر نیز بدون از دست دادن کلیت می‌توان استفاده کرد. حال متغیر  $v_1$  را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$v_1 = y - y_d \quad (۹-۵)$$

از معادله بالا مشتق گرفته و با توجه به رابطه (۷-۵) داریم:

$$\dot{v}_1 = \dot{y} - \dot{y}_d = f(y) + g(y)x + d_2(y,t) - \dot{y}_d \quad (۱۰-۵)$$

$$\text{که در آن } g(y) = \frac{-ay}{g_2 + y} \text{ و } f(y) = (y - y^2) \left( \frac{r_2}{r_2 b} \right) \text{ می‌باشد.}$$

دینامیک خطای مطلوب را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\dot{v}_1 + K_y v_1 = 0 \quad (۱۱-۵)$$

که در آن  $K_y \geq 0$  یک پارامتر تنظیم است. اگر متغیر  $\alpha^*$  را به عنوان ورودی کنترل مجازی ایده‌آل به صورت زیر در نظر گرفته شود

$$\alpha^* = x = \frac{1}{g(y)} [-f(y) + \dot{y}_d - K_y v_1] \quad (۱۲-۵)$$

اگر  $d_2(t) = 0$  با توجه به ورودی کنترل مجازی بالا و دینامیک خطای مطلوب می‌توان نتیجه گرفت که با گذشت زمان خطا به سمت صفر میل می‌کند.  $(\lim_{t \rightarrow \infty} (t) = 0)$  اما در عمل توابع  $f(y)$  و  $g(y)$  توابع غیرخطی نامعلوم هستند و  $d_2(t) \neq 0$  پس ورودی کنترل مجازی بالا در عمل قابل پیاده‌سازی نیست پس با توجه به آن که سیستم فازی یک تقریب گر جامع می‌باشد این توابع غیرخطی را با استفاده از سیستم‌های منطق فازی تقریب زده می‌شود

$$\hat{f}(y|\theta_f) = (r_2 \quad r_2 b) \begin{pmatrix} y \\ -y^2 \end{pmatrix} = \theta_f^* \eta(y) \quad (۱۳-۵)$$

$$\hat{g}(y|\theta_g) = \theta_g^T \xi(y) \quad (۱۴-۵)$$

که در آن  $\theta_f = (r_2, r_2 b)^T, \theta_g = (\theta_{g1}, \dots, \theta_{gm})^T$  پارامترهای تنظیم می‌باشند و به صورت تطبیقی تنظیم می‌شوند. توابع تعلق را برای  $\hat{g}(y)$  به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$\xi(y) = (\xi_1(y), \dots, \xi_M(y)) \quad (۱۵-۵)$$

$$\xi_l(y) = \frac{\prod_{i=1}^n \mu_{F_i}^l(y)}{\sum_{l=1}^M \prod_{i=1}^n \mu_{F_i}^l(y)} \quad (۱۶-۵)$$

پس قانون کنترل ورودی مجازی به صورت زیر می‌شود:

$$\alpha = \frac{1}{\hat{g}(y)} [-\hat{f}(y) + \dot{y}_d - K_y v_1 - u_{r2}] \quad (۱۷-۵)$$

که در آن  $u_{r2}$  برای جبران اغتشاش و خطای تقریب معرفی شده است.

مشتق  $v_1$  را به صورت زیر بازنویسی می‌کنیم:

$$\dot{v}_1 = f(y) + [g(y)(x - \alpha) + (g(y)\alpha - \hat{g}(y)\alpha) + d_2(t) - \dot{y}_d + \hat{g}(y)\alpha] \quad (۱۸-۵)$$

متغیر  $v_2$  را صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$v_2 = x - \alpha \quad (۱۹-۵)$$

با توجه به رابطه (۱۷-۵) و (۱۸-۵) داریم:

$$\dot{v}_1 = g(y)v_2 + (g - \hat{g})\alpha + (f - \hat{f}) - K_y v_1 + d_2(t) - u_{r2} \quad (۲۰-۵)$$

$$\theta_g^* = \arg \min \left[ \sup \left\| \hat{g}(y | \theta_g) - g(y) \right\| \right] \quad (21-5)$$

که  $\theta_g^*$  بهترین بردار تقریبی  $\hat{g}(y | \theta_g)$  برای تقریب  $g(y)$  باشند.

پس معادله (20-5) را به شکل زیر بازنویسی می‌شود:

$$\begin{aligned} \dot{v}_1 = & g(y)v_2 + \tilde{\theta}_g^T \xi(y)\alpha - \tilde{\theta}_f^T \eta(y) + (g - g^*)\alpha \\ & - K_y v_1 + d_2(t) - u_{ry} \end{aligned} \quad (22-5)$$

تابع  $W_y(t)$  به صورت عدم قطعیت مجتمع در نظر گرفته می‌شود:

$$g(y)v_2 + \alpha(g(y) - g^*(y)) + d_2(t) = W_y(t) \quad (23-5)$$

به علاوه فرض می‌شود

$$|W_y(t)| \leq D_y \quad (24-5)$$

پس معادله (22-5) را به شکل زیر بازنویسی می‌شود:

$$\begin{aligned} \dot{v}_1 = & \tilde{\theta}_g^T \xi(y)\alpha - \tilde{\theta}_f^T \eta(y) + W_y(t) \\ & - K_y v_1 + d_2(t) - u_{r2} \end{aligned} \quad (25-5)$$

تابع لیاپانوف را به شکل زیر پیشنهاد می‌دهیم:

$$V_y = \frac{1}{2}v_1^2 + \frac{1}{2\gamma_g}\tilde{\theta}_g^T\tilde{\theta}_g + \frac{1}{2\gamma_f}\tilde{\theta}_f^T\tilde{\theta}_f + \frac{1}{2\gamma_{Dy}}\tilde{D}_y^2 \quad (26-5)$$

که در آن‌ها پارامترهای  $\gamma_g$ ،  $\gamma_f$ ،  $\gamma_{Dy}$  پارامترهای ثابت و مثبتی هستند که توسط طراح مشخص می‌-

شود و  $\tilde{\theta}_f$  خطای تخمین  $\theta_f$  و  $\tilde{\theta}_g$  خطای تخمین  $\theta_g$  می‌باشد.  $\tilde{D}_y$  نیز خطای تخمین  $D_y$  می‌-

باشد.

$$\tilde{\theta}_g = \hat{\theta}_g - \theta_g, \tilde{\theta}_f = \hat{\theta}_f - \theta_f, \tilde{D}_y = \hat{D}_y - D_y$$

از تابع لیاپانوف پیشنهادی مشتق گرفته و داریم:

$$\dot{V}_y = v_1 \dot{v}_1 + \frac{1}{\gamma_\mu} \tilde{\theta}_g^T \dot{\tilde{\theta}}_g + \frac{1}{\gamma_f} \tilde{\theta}_f^T \dot{\tilde{\theta}}_f + \frac{1}{\gamma_{Dy}} \tilde{D}_y \dot{\tilde{D}}_y \quad (27-5)$$

با جایگذاری  $\dot{v}_1$  از معادله (25-5) داریم:

$$\begin{aligned} \dot{V}_y = & \tilde{\theta}_f^T (-\xi(y)v_1 + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\tilde{\theta}}_f) + \tilde{\theta}_g^T [\alpha \eta(y)v_1 + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\tilde{\theta}}_g] \\ & + W_y v_1 + \frac{1}{\gamma_{Dy}} \tilde{D}_y \dot{\tilde{D}}_y - K_y v_1^2 - v_1 u_{r2} \end{aligned} \quad (28-5)$$

فرض می‌کنیم:

$$u_{r2} = \hat{D}_y \operatorname{sgn}(v_1) \quad (29-5)$$

باتوجه به رابطه (24-5) رابطه (30-5) برقرار است

$$\begin{aligned} \dot{V}_y \leq & -K_y v_1^2 + \tilde{\theta}_f^T \left( -\begin{bmatrix} y \\ -y^2 \end{bmatrix} v_1 + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\tilde{\theta}}_f \right) + \tilde{\theta}_g^T \left[ -\eta(y)v_1 + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\tilde{\theta}}_g \right] \\ & + \tilde{D}_y [-|v_1| + \frac{1}{\gamma_{Dy}} \dot{\tilde{D}}_y] \end{aligned} \quad (30-5)$$

اگر قوانین تطبیق را به صورت زیر انتخاب شود

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{\theta}}_f &= \gamma_f \begin{bmatrix} y \\ -y^2 \end{bmatrix} v_1 \\ \dot{\tilde{\theta}}_g &= \gamma_g \eta(y) \alpha v_1 \\ \dot{\tilde{D}}_y &= \gamma_{Dy} |v_1| \end{aligned} \quad (31-5)$$

معادله زیر برقرار می‌شود:

$$\dot{V}_y \leq -K_y v_1^2 \quad (32-5)$$

حال به محاسبه  $u_1$  پرداخته می‌شود. دینامیک خطای مطلوب برای متغیر  $v_2$  را به صورت زیر فرض

می‌شود :

$$\dot{v}_2 + K_x v_2 = 0 \rightarrow \dot{x} - \dot{\alpha} + K_x v_2 = 0 \quad (33-5)$$

با جایگذاری معادله دوم (5-6) در معادله بالا خواهیم داشت:

$$cy - \mu_2 x + \frac{p_1 x z}{g_1 + z} + u_1 + d_1(x, t) - \dot{\alpha} + K_x v_2 = 0 \quad (34-5)$$

معادله بالا را به شکل زیر بازنویسی می کنیم:

$$(c \quad \mu_2) \begin{bmatrix} y \\ -x \end{bmatrix} + x g_z(z) + u_1 + d_1(t) - \dot{\alpha} + K_x v_2 = 0 \quad (35-5)$$

که در آن  $g_z(z) = \frac{p_1 z}{z + g_1}$  در نظر گرفته می شود.

اگر  $u_1$  را به شکل زیر در نظر بگیریم معادله (5-33) برآورده خواهد شد.

$$u_1^* = -\theta_{x,y}^T \xi(x, y) - x g_z(z) + \dot{\alpha} - K_x v_2 \quad (36-5)$$

قانون کنترل ایده آل بالا به علت نامعلوم بودن  $g_z(z)$  و  $\theta_{x,y}^T$  در عمل قابل پیاده سازی نمی باشد اما با توجه به این اصل که سیستم منطق فازی یک تقریب گر جامع می باشد  $g_z(z)$  را با یک سیستم فازی تقریب می زنیم. سپس برای جبران خطای تقریب و اغتشاش موجود در سیستم کنترل کننده  $u_{rx}$  را به کنترل کننده اضافه می نماییم:

$$u_1 = -\hat{\theta}_{x,y}^T \xi(x, y) - x \hat{\theta}_z^T \xi_z(z) + \dot{\alpha} - K_x v_2 - u_{rx}(x) \quad (37-5)$$

با اعمال کنترل کننده بالا به سیستم معادله دینامیک خطا به صورت زیر به دست می آید:

$$\begin{aligned} \dot{v}_2 = \dot{x} - \dot{\alpha} = & -(\hat{\theta}_{x,y}^T - \theta_{x,y}^T) \xi(x, y) + \\ & x(\theta_g^{*T} - \hat{\theta}_g^T) \xi(z) - K_x v_2 + d_1(x, t) - u_{rx} + x(g_z(z) - g(z|\theta_g^*)) \end{aligned} \quad (38-5)$$

$$\dot{v}_2 + K_x v_2 = \tilde{\theta}_{x,y}^T \xi(x, y) - x \tilde{\theta}_g^T \xi(z) + x(g_z(z) - g(z|\theta_g^*)) + d_1(x, t) - u_{rx} \quad (39-5)$$

اگر  $g^*$  بهترین تخمین برای  $g$  باشد  $W$  مانند زیر تعریف می شود است.

$$x(\theta_g - \theta_g^*)\xi(z) + d_1(t)] = W_x(t), |W_x(t)| \leq D_x \quad (40-5)$$

در آن  $D_x$  یک ثابت نامعلوم است

پس دینامیک خطا مطلوب به صورت زیر می شود:

$$\dot{v}_2 + K_x v_2 = \tilde{\theta}_{x,y}^T \xi(x, y) - x \tilde{\theta}_g^T \xi(z) + W_x - u_{rx} \quad (41-5)$$

معادله لیاپانوفی مانند زیر تعریف می کنیم:

$$V_x = \frac{1}{2} v_2^2 + \frac{1}{2\gamma_x} \tilde{\theta}_x^T \tilde{\theta}_x + \frac{1}{2\gamma_g} \tilde{\theta}_g^T \tilde{\theta}_g + \frac{1}{2\gamma_{Dx}} \tilde{D}_x^2 \quad (42-5)$$

که در آن،  $\gamma_{Dx}$ ،  $\gamma_x$ ،  $\gamma_g$  پارامترهای مثبتی هستند که توسط طراح مشخص می شود.

$\tilde{\theta}_g = \hat{\theta}_g - \theta_g$ ،  $\tilde{D}_x = \hat{D}_x - D_x$ ،  $\tilde{\theta}_x = \hat{\theta}_x - \theta_x$  خطای تخمین پارامتر می باشند.  $\hat{D}_x$  تخمینی

از  $D_x$  است.

با معرفی  $u_{rx} = \hat{D}_x \operatorname{sgn}(V_2)$  خواهد شد:

مشتق تابع لیاپانوف بالا به صورت می شود:

$$\begin{aligned} \dot{V}_x = & -K_x v_2^2 + \tilde{\theta}_x^T (-v_2 \xi(x, y) + \frac{1}{\gamma_x} \dot{\hat{\theta}}_x) + \\ & \tilde{\theta}_g^T (-x \xi(z) v_2 + \frac{1}{\gamma_g} \dot{\hat{\theta}}_g) + \frac{1}{\gamma_{Dx}} \tilde{D}_x \dot{\hat{D}}_x + W(t) v_2 - u_{rx} v_2 \end{aligned} \quad (43-5)$$

با در نظر گرفتن معادله (40-5) رابطه (44-5) برقرار می شود:

$$\begin{aligned} \dot{V}_x \leq & -K_x v_2^2 + \tilde{\theta}_x^T (-v_2 \xi(x, y) + \frac{1}{\gamma_x} \dot{\hat{\theta}}_x) + \\ & \tilde{\theta}_g^T (-x \xi(z) v_2 + \frac{1}{\gamma_g} \dot{\hat{\theta}}_g) + \frac{1}{\gamma_{Dx}} \tilde{D}_x \dot{\hat{D}}_x + D_x |v_2| - \hat{D}_x \operatorname{sgn}(v_2) v_2 \end{aligned} \quad (44-5)$$

قوانین تطبیق را به صورت زیر انتخاب می شود

$$\begin{cases} \dot{\theta}_x = \gamma_x \xi(x, y) v_2 \\ \dot{\theta}_g = \gamma_z \xi(z) v_2 \\ \dot{D}_x = \gamma_D |v_2| \end{cases} \quad (45-5)$$

با جایگذاری قوانین تطبیق بالا در تابع لیپانوف رابطه زیر به دست می آید

$$\dot{V}_x \leq -K_x v_2^2 \quad (46-5)$$

حال نحوه به دست آوردن  $u_2$  را شرح داده می شود

معادله سوم (5-6) را به شکل زیر بازنویسی می کنیم:

$$\dot{z} = x f(y) + (-\mu_3 z) + u_2 + d_3(t) \quad (47-5)$$

در اینجا نیز روند طراحی مانند بالا می باشد در ابتدا متغیر  $v_3$  را به صورت زیر تعریف می شود

$$v_3 = z - z_d$$

معادله دینامیک خطا مطلوب را تعریف می کنیم:

$$\begin{aligned} \dot{v}_3 + K_z v_3 &= 0 \\ \dot{v}_3 = \dot{z} - \dot{z}_d ; \dot{z} - \dot{z}_d + K_z v_3 &= 0 \end{aligned} \quad (48-5)$$

اگر  $u_2$  را طبق رابطه زیر در نظر بگیریم معادله بالا برقرار می شود

$$u_2 = -x.f(y) + \mu_3 z + \dot{z}_d - K_z v_3 \quad (49-5)$$

اما به علت در دسترس نبودن توابع غیرخطی و همچنین وجود اغتشاش کنترل کننده ایده آل بالا قابل

پیاده سازی نیست پس کنترل کننده به شکل زیر اعمال می شود  $u_{r3}$  برای جبران عدم قطعیت و

خطاهای تقریب به کار می رود پس:

$$u_2 = -x \hat{f}(y) + \hat{\mu}_3 z + \dot{z}_d - K_z v_3 - u_{r3} \quad (50-5)$$

و  $u_{r3}$  را به صورت زیر تعریف می کنیم:

$$u_{r3} = -\hat{D}_z \operatorname{sgn}(v_3) \quad (51-5)$$

تابع  $\hat{f}(y)$  به صورت زیر و تخمین زده می شود.

$$\hat{f}(y) = \theta_y^T \xi(y) \quad (52-5)$$

کنترل کننده را به سیستم اعمال می کنیم پس معادله دینامیک خطا به صورت زیر می شود:

$$\dot{v}_3 = \dot{z} - \dot{z}_d = x(f(y) - \hat{f}(y)) + (\hat{\mu}_3 - \mu_3)z - K_z e_z + d_3(t) - u_{r3} \quad (53-5)$$

$$\dot{v}_3 = -x \cdot \tilde{\theta}_y^T \xi(y) + \tilde{\mu}_3 z - K_z v_3 + [x(f(y) - f^*(y)) + d_3] - u_{r3} \quad (54-5)$$

فرض می شود:

$$x(f(y) - f^*(y)) + d_3(t) = W_z(t) \quad (55-5)$$

$$\dot{v}_3 = -x \cdot \tilde{\theta}_y^T \xi(y) + \tilde{\mu}_3 z - K_z v_3 + W_z(t) - u_{r3} \quad (56-5)$$

آنگاه یک ثابت مانند  $D_z$  وجود دارد به طوری که:

$$|W_z(t)| \leq D_z \quad (57-5)$$

حالا بر اساس نظریه لیاپانوف قوانین تطبیق برای تنظیم پارامترهای فازی سیستم را پیدا می کنیم:

تابع لیاپانوف را به صورت زیر پیشنهاد می دهیم:

$$V_z = \frac{1}{2} v_3^2 + \frac{1}{2\gamma_\mu} \tilde{\mu}_3^2 + \frac{1}{2\gamma_f} \tilde{\theta}_y^T \tilde{\theta}_y + \frac{1}{2\gamma_{Dz}} \tilde{D}_z^2 \quad (58-5)$$

که در آن ها پارامترهای  $\gamma_\mu$ ،  $\gamma_f$ ،  $\gamma_{Dz}$  پارامترهای ثابت و مثبتی هستند که توسط طراح مشخص می -

شود و  $\tilde{\theta}_y$  خطای تخمین  $\theta_y$  و  $\tilde{\mu}_3$  خطای تخمین  $\mu_3$  می باشد.  $\tilde{D}_z$  خطای تخمین  $D_z$  می باشد.

مشتق تابع لیاپانوف پیشنهادی به صورت زیر می شود:

$$\dot{V}_z = v_3 \dot{v}_3 + \frac{1}{\gamma_\mu} \tilde{\mu}_3 \dot{\tilde{\mu}}_3 + \frac{1}{\gamma_f} \tilde{\theta}_y^T \dot{\tilde{\theta}}_y + \frac{1}{\gamma_{Dz}} \tilde{D}_z \dot{\tilde{D}}_z \quad (59-5)$$

معادله (۵۶-۵) را (۵۹-۵) جایگذاری می‌کنیم:

$$\begin{aligned} \dot{V}_z = & -K_z v_3^2 + \tilde{\mu}_3 (ze_z + \frac{1}{\gamma_\mu} \dot{\mu}_3) + \hat{\theta}_y^T [-\alpha \cdot \xi(y) v_3 \\ & + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\theta}_y] + W_z(t) v_3 + v_3 u_{r3} + \frac{1}{\gamma_{Dz}} \tilde{D}_z \dot{D}_z \end{aligned} \quad (۶۰-۵)$$

بر اساس نامعادله (۵۷-۵) داریم

$$\begin{aligned} \dot{V}_z \leq & -K_z v_3^2 + \tilde{\mu} (ze_z + \frac{1}{\gamma_\mu} \dot{\mu}_3) + \hat{\theta}_y^T [-\alpha \cdot \xi(y) v_3 \\ & + \frac{1}{\gamma_f} \dot{\theta}_y] + \tilde{D}_z [-|v_3| + \frac{1}{\gamma_{Dz}} \dot{D}_z] \end{aligned} \quad (۶۱-۵)$$

پس قوانین تطبیق به صورت زیر انتخاب می‌کنیم:

$$\begin{cases} \dot{\mu}_3 = -\gamma_\mu z v_3 \\ \dot{\theta}_y = \gamma_f \alpha \cdot \xi(y) \\ \dot{D}_z = \gamma_{Dz} |v_3| \end{cases} \quad (۶۲-۵)$$

با جایگذاری قوانین تطبیق بالا داریم:

$$\dot{V}_z \leq -K_z v_3^2 \quad (۶۳-۵)$$

در نهایت تابع لیاپانوف کلی را به صورت زیر پیشنهاد می‌دهیم:

$$V = V_x + V_y + V_z \quad (۶۴-۵)$$

مشتق تابع لیاپانوف پیشنهادی به صورت زیر می‌شود:

$$\dot{V} = \dot{V}_x + \dot{V}_y + \dot{V}_z \quad (۶۵-۵)$$

با در نظر گرفتن قوانین تطبیق و فرضیات گفته شده معادله زیر را داریم.

$$\dot{V} \leq -(K_x v_2^2 + K_y v_1^2 + K_z v_3^2) \quad (۶۶-۵)$$

چون مقادیر  $K_x$ ،  $K_y$ ،  $K_z$  مثبت می‌باشد می‌توان نتیجه گرفت که  $\dot{V}$  نیمه معین منفی است، بنابراین  $V(t) \leq V(0)$  یعنی  $V(t)$  غیر افزایشی است و از آنجایی که  $V(t)$  مثبت معین است پس

می‌توانیم نتیجه بگیریم که  $V(t)$  محدود است. در نتیجه با توجه به روابط (۵-۲۶)، (۵-۴۲)، (۵-۵۸)  $\theta$  محدود است همچنین ما می‌دانیم که  $y_d$  و مشتقاتش محدود می‌باشد و پس مطابق با رابطه (۵-۲۰)  $y$  نیز محدود می‌شود و مطابق با رابطه سیستم  $\dot{z}$  نیز محدود می‌شود. مطابق همین استدلال را برای  $z$  و  $z_d$  و  $x$  و  $\alpha$  داریم پس  $\dot{z}$  و  $\dot{v}_2$  محدود هستند تمام سیگنال‌های سیستم محدود می‌باشد. با مشتق‌گیری از  $\dot{V}$  می‌توان نشان داد که  $\ddot{V}$  محدود است.

با مشتق‌گیری از  $\dot{V}$  داریم:

$$\ddot{V} \leq -(K_x v_2 \dot{v}_2 + K_y v_1 \dot{v}_1 + K_z v_3 \dot{v}_3) \quad (۵-۶۷)$$

پس با توجه به دلایل ذکر شده در بالا (خطا و مشتقات آن محدود می‌باشد)  $\ddot{V}$  محدود می‌باشد پس  $\dot{V}$  پیوسته یکنواخت می‌باشد پس با توجه به لم باربالات<sup>۱</sup>

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \dot{V} = 0 \quad (۵-۶۸)$$

و مقدار خطای تخمین پارامترها محدود می‌ماند پس به هدف کنترلی که ردگیری می‌باشد محقق شده است.

## ۵-۴ شبیه‌سازی

در این قسمت به ارائه شبیه‌سازی‌های لازم برای نشان دادن کارایی کنترل‌کننده پیشنهادی پرداخته می‌شود.

شبیه‌سازی سیستم با کنترل پیشنهادی در سیمولینک نرم‌افزار متلب انجام شده است. در نگاشت‌های فازی توابع عضویت ورودی‌ها از نوع گوسی و سیگموئید استفاده شده است. تعداد توابع تعلق در اینجا ۳ انتخاب شده است.

شرایط اولیه برای متغیرهای حالت به شرح زیر در نظر گرفته شده است:

$$[x_0 \quad y_0 \quad z_0] = [15000 \quad 10000 \quad 100000]$$

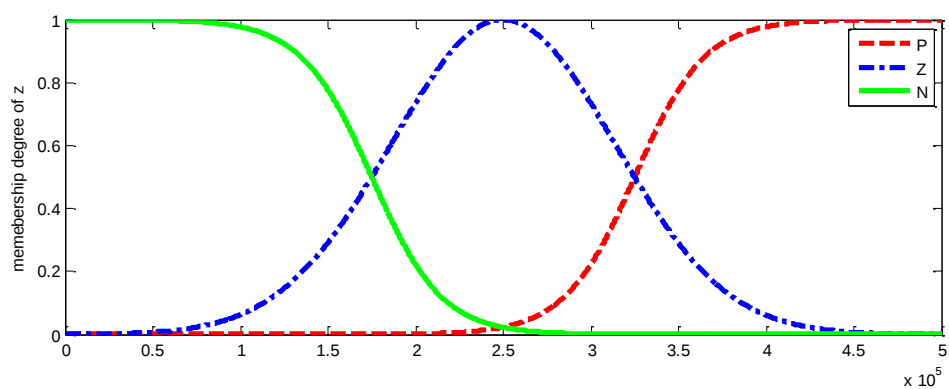
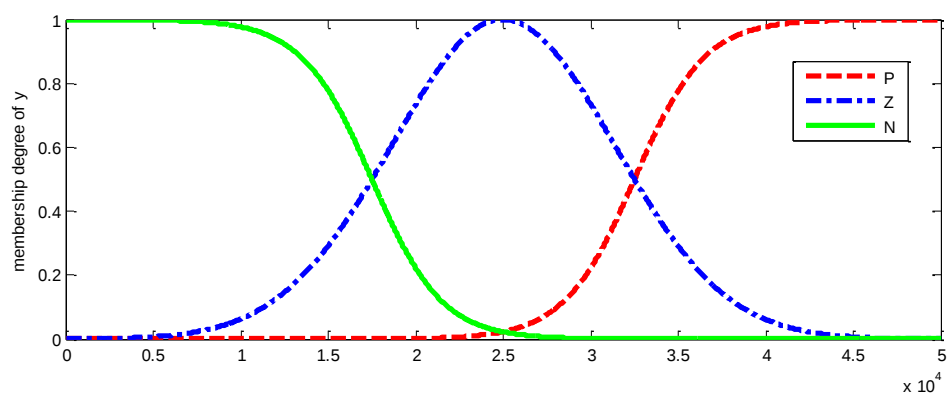
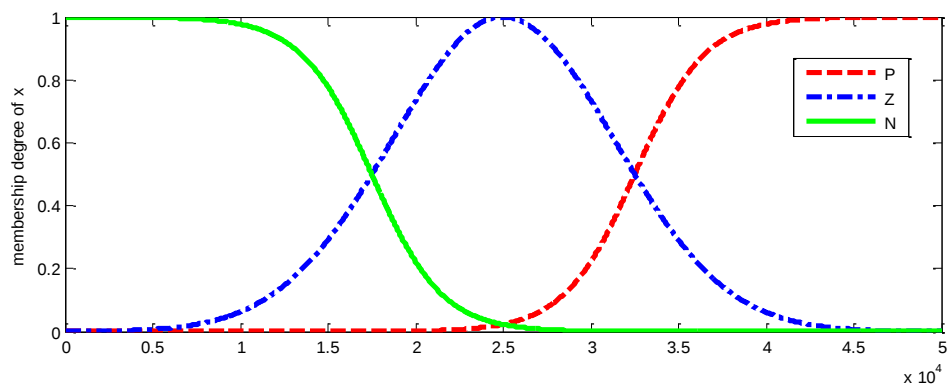
<sup>1</sup> Barbalat's lemma

مسیرهای مطلوب برای Z و Y به صورت زیر در نظر گرفته شده است

$$y_d = (y_0 - 40)e^{-0.008t} + 40$$

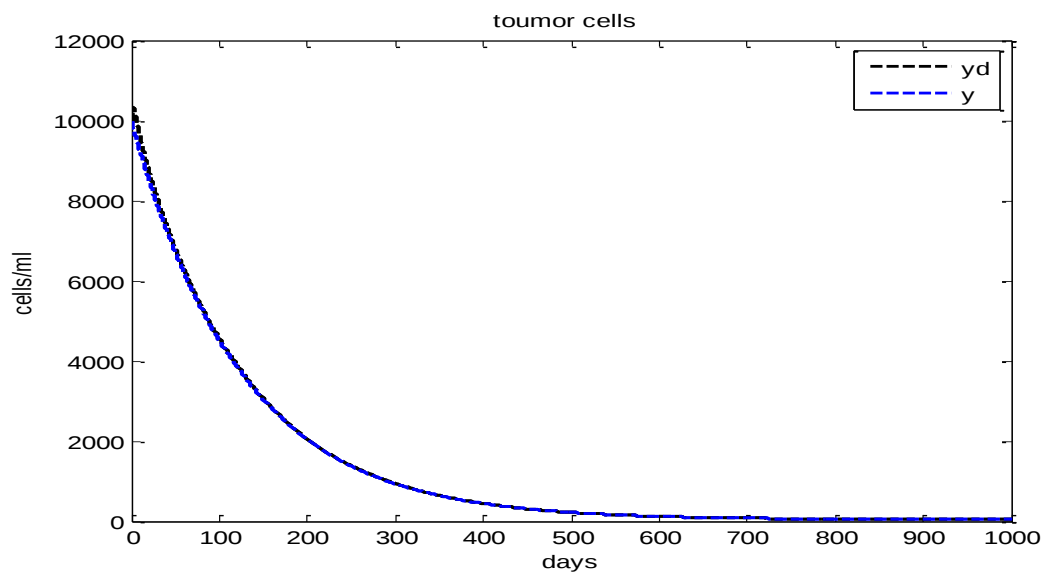
$$z_d = (z_0 - 10)e^{-0.007t} + 10$$

توابع عضویت ورودی‌ها به صورت زیر در نظر گرفته شده‌اند:

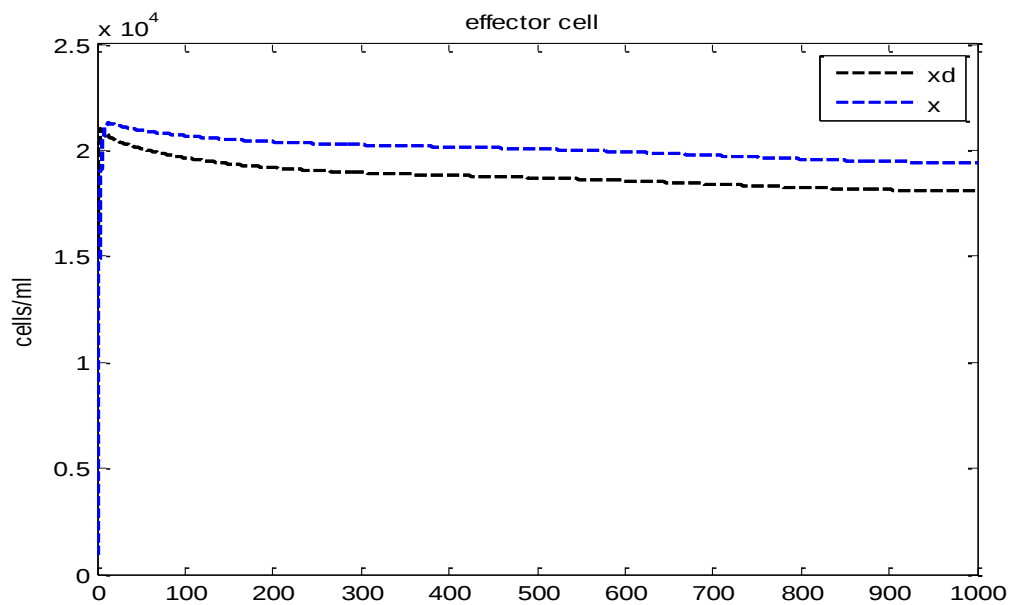


شکل ۵-۲ شکل توابع عضویت متغیرهای X,Y,Z

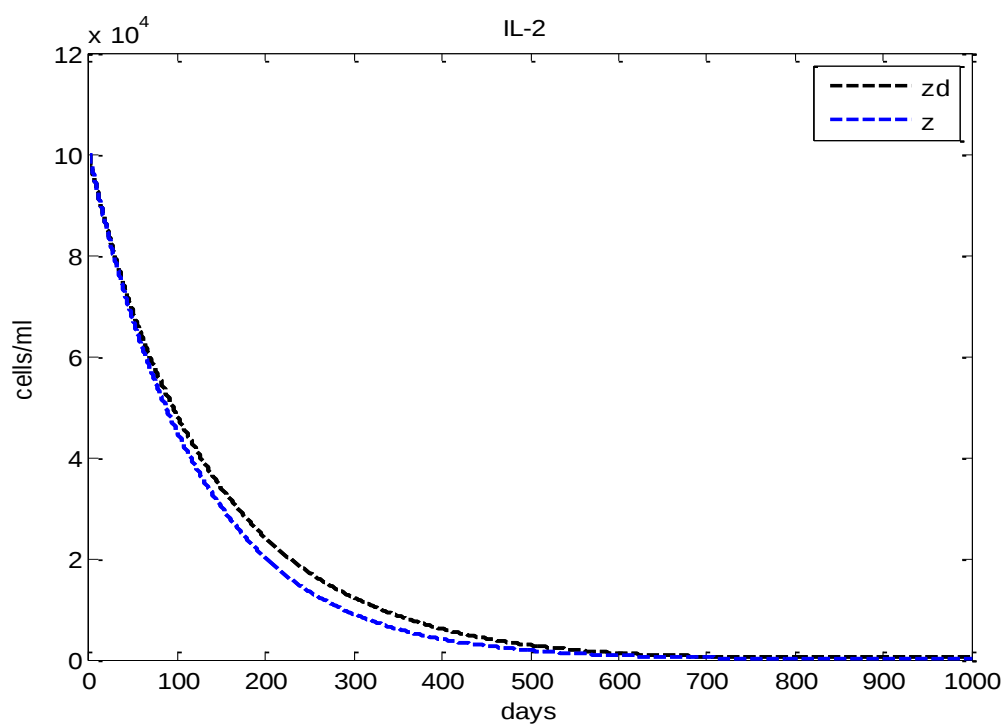
شکل (۳-۵) تعداد سلول‌های سرطانی و نحوه‌ی ردگیری آن‌ها را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل مشاهده است سیستم به‌خوبی توانسته رفتار سیگنال مرجع را دنبال کند و روند کاهش سلول‌های سرطانی و رسیدن به حداقل مقدار خود در طی ۸۰۰ روز انجام شده است. با توجه به شکل واضح است که بیماری عود نداشته است. همچنین می‌توان گفت که بیماری تا ۴۰۰ روز نیز به مقدار قابل قبولی کاهش داشته است.



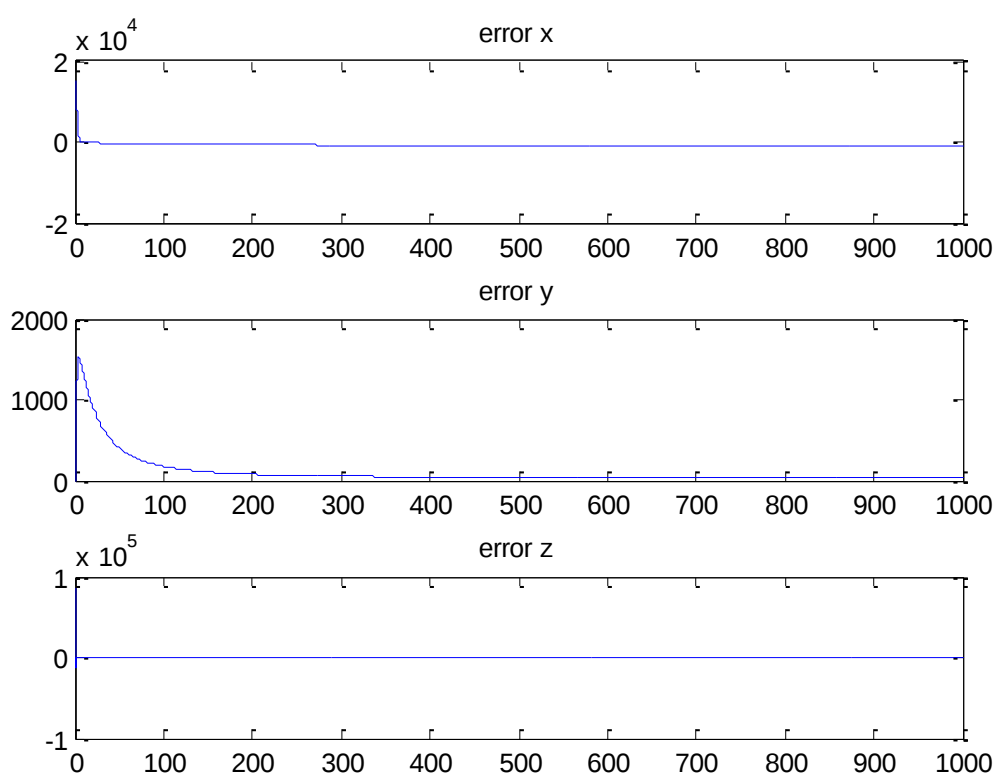
شکل ۳-۵ نحوه ردگیری سلول‌های سرطانی



شکل ۴-۵ نحوه ردگیری سلول‌های موثر



شکل ۵-۵ نحوه ردگیری و تغییر IL-2



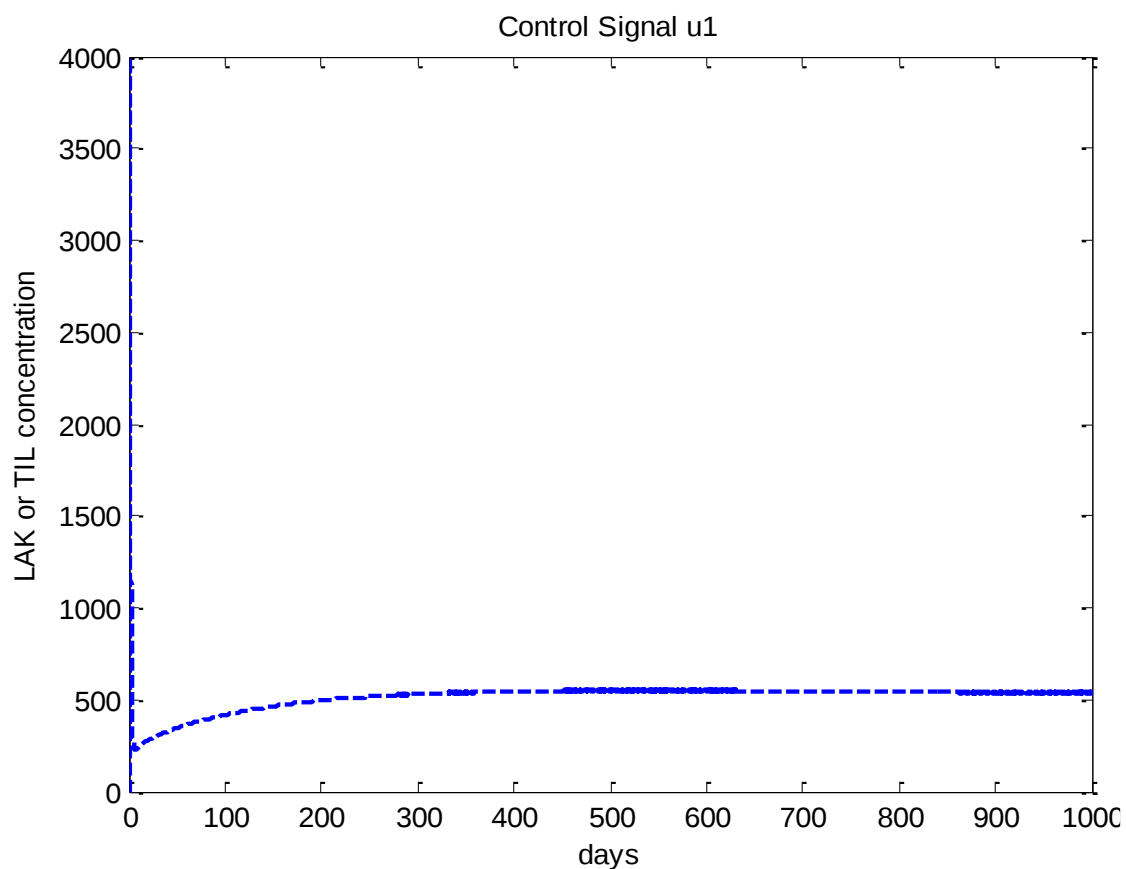
شکل ۵-۶ خطای مربوط به ردگیری متغیرهای حالت

شکل (۴-۵) نحوی تغییر سلول‌های سالم را نشان می‌دهد که این سلول‌ها در طی ۴۰۰ روز تقریباً به مقدار نهایی  $۲,۱ \times 10^4$  رسیده‌اند.

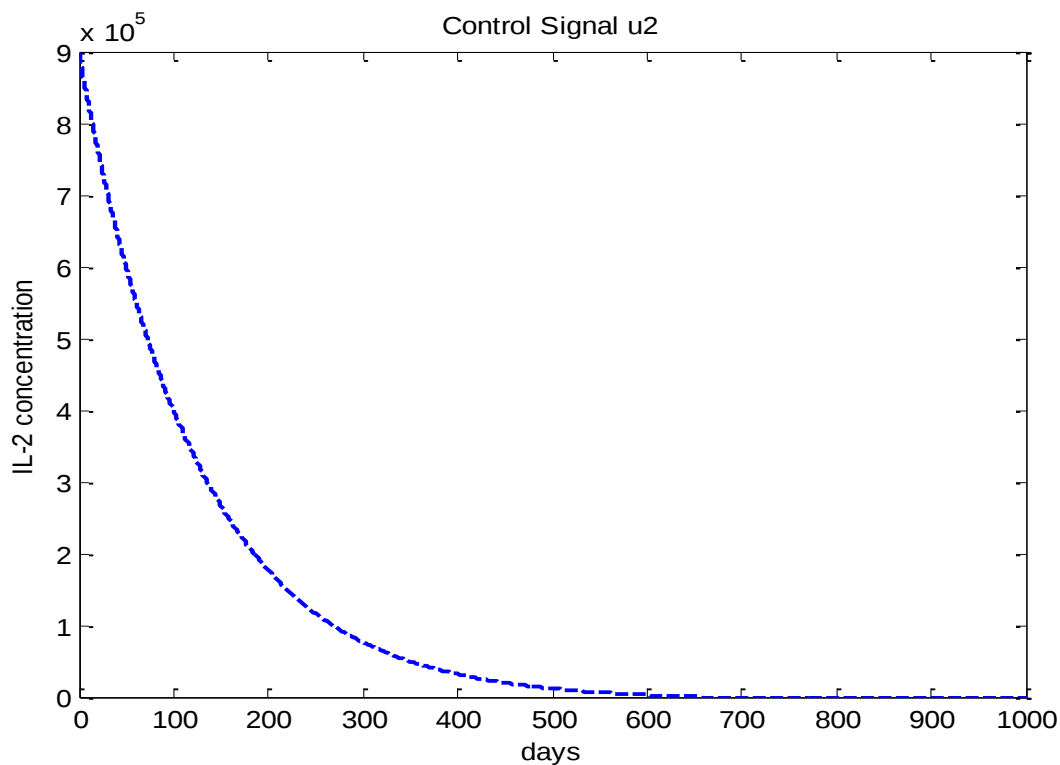
غلظت پروتئین IL2 در شکل (۵-۵) نشان داده شده است و نشان می‌دهد که غلظت این پروتئین نیز پس از ۷۰۰ به مقدار کمینه خود رسیده است.

خطای مربوط به ردگیری متغیرهای حالت در شکل (۶-۵) نشان داده شده است. که با توجه به شکل فقط در لحظات اولیه که هنوز سیستم فازی تقریب درستی از مدل نداشته و کار خود را آغاز نکرده خطا زیاد می‌باشد.

شکل (۷-۵) و (۸-۵) سیگنال‌های کنترل اعمالی را نشان می‌دهد.



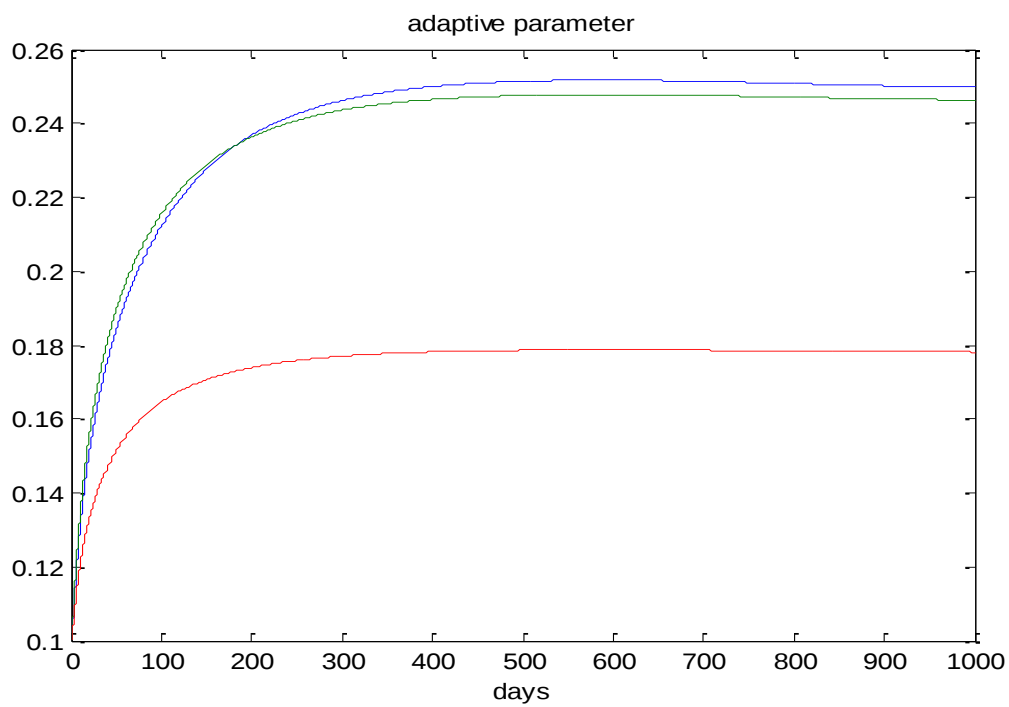
شکل ۵-۷ غلظت LAK یا TIL تزریقی



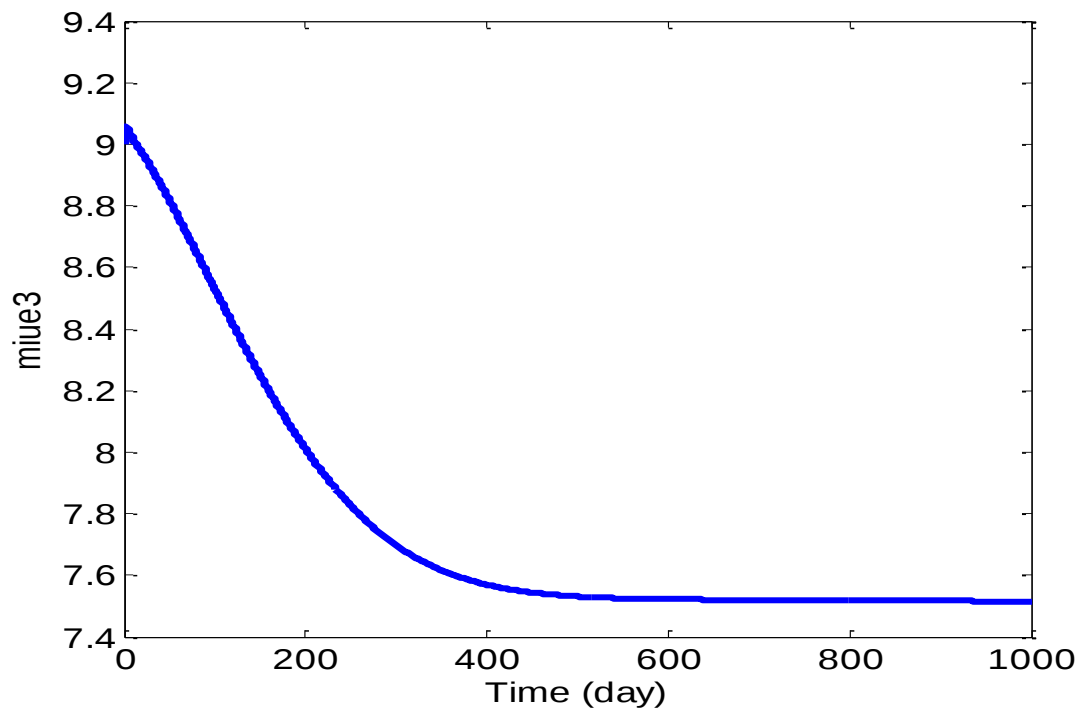
شکل ۵-۸ غلظت IL-2 تزریقی

با توجه شکل‌ها واضح است که این سیگنال‌ها در محدوده مجاز قرار دارند و قابلیت اعمال به سیستم را دارا می‌باشند.

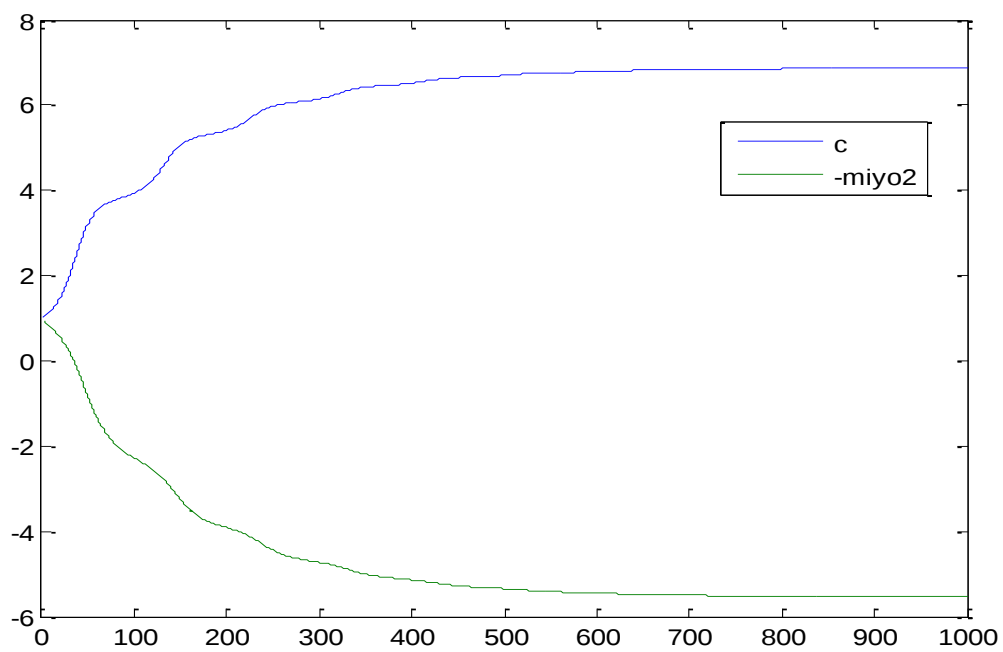
شکل (۵-۹) پارامترهای تطبیق را نشان می‌دهد. این پارامترها با قانون تطبیق بیان شده در قسمت قبل به‌روز شده‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود این پارامترها در محدوده خاصی قرار گرفته‌اند، در نتیجه در عمل مشکلی برای پیاده‌سازی ندارد. با توجه به شکل نکته‌ای که در انتها باید متذکر شویم این است که پارامترهای مربوط به توابع عضویت و پارامتر گاما در که همان گام به‌روزرسانی پارامترهاست در هر دو کنترل‌کننده به‌صورت دستی تنظیم شده است که تنظیم این پارامترها بر عملکرد کنترل‌کننده تأثیرگذار بوده است.



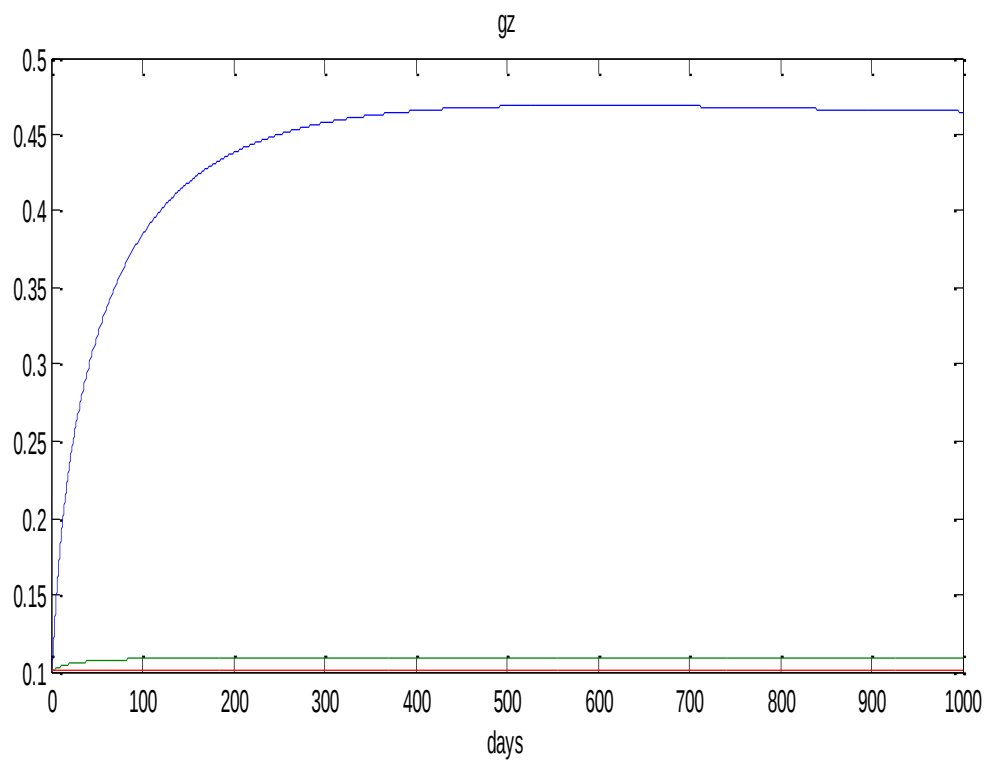
الف) تطبیق مربوط به  $g(y)$



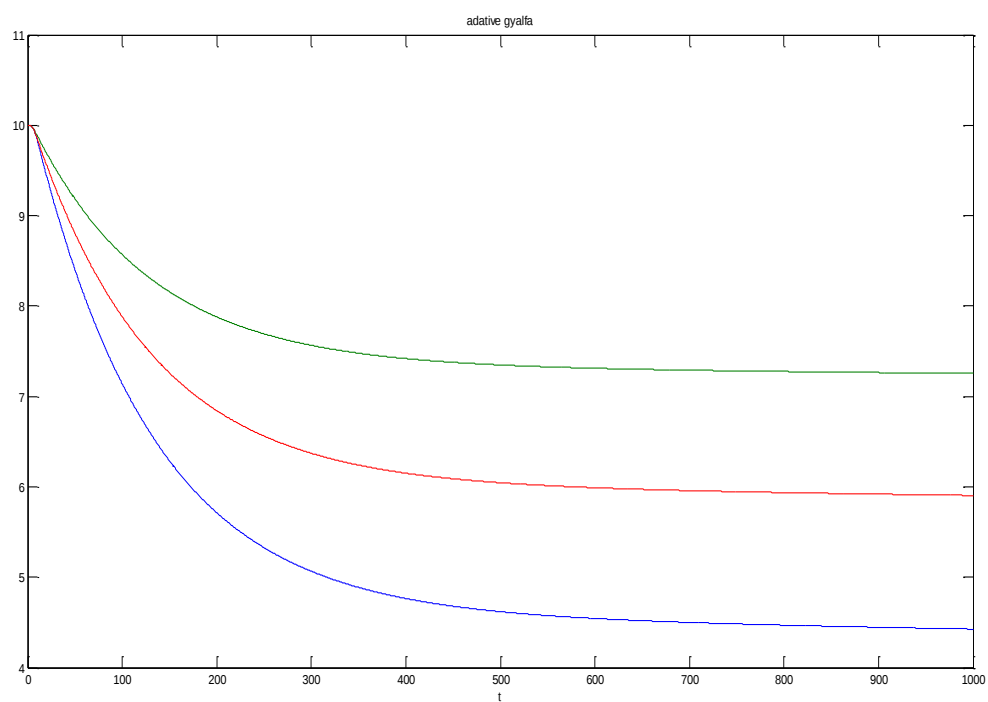
ب) تطبیق  $\mu_3$



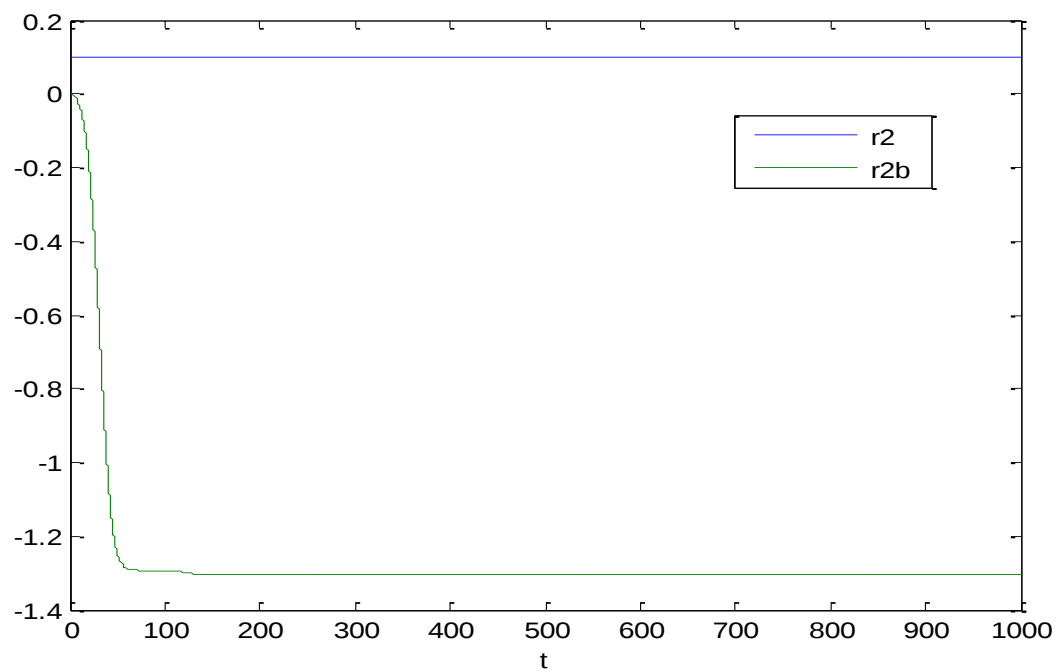
ج) تطبیق  $C$  و  $\mu_r$



د) تطبیق پارامترهای  $g_z$



ه) نحوه تطبیق پارامتر  $f(y)$



شکل ۵-۹ نحوه تغییر پارامترهای تطبیق

## ۵-۵ بررسی اغتشاش

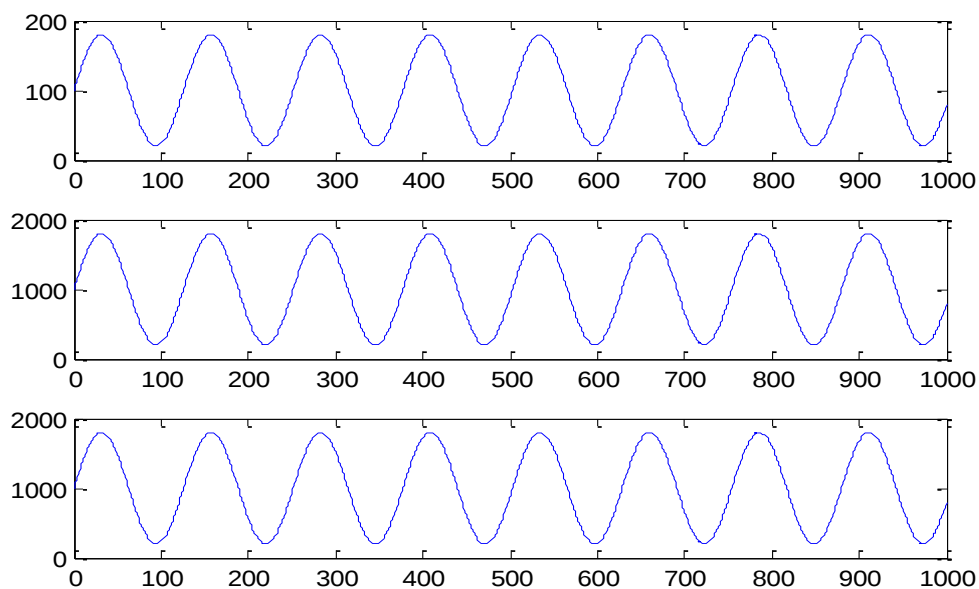
برای بررسی اثر اغتشاش اغتشاش را به صورت زیر وارد می‌شود و مقاوم بودن کنترل‌کننده طراحی شده سنجیده می‌شود:

شکل‌های ۵-۱۰ و ۵-۱۱ و ۵-۱۲ نحوه ردگیری متغیرهای حالت را نشان می‌دهد و با توجه به این نمودارها و نمودارهای خطا که در شکل ۵-۱۴ رسم شده است می‌توان دریافت که کنترل‌کننده در برابر اغتشاش مقاوم بوده است و ردگیری و حذف سلول‌های سرطانی محقق شده است.

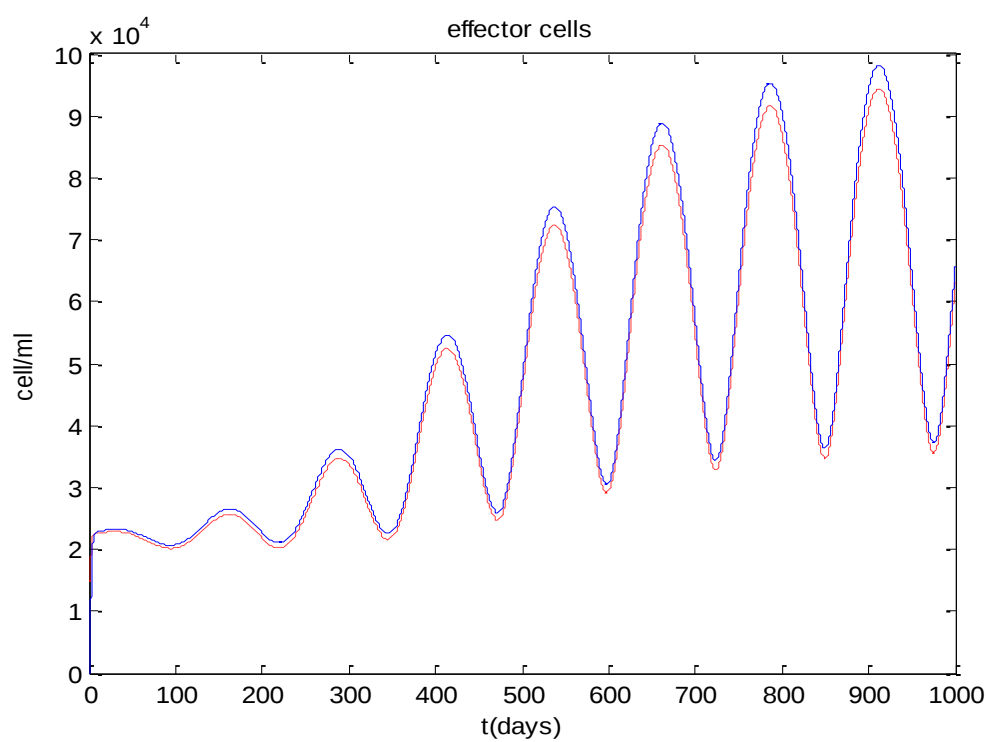
در شکل‌های ۵-۱۵ و ۵-۱۶ به ترتیب سیگنال‌های کنترلی در حضور اغتشاش را نشان می‌دهد. شکل حاکی از آن است که با توجه به اغتشاش وارد شده سیگنال کنترلی در محدوده مجاز باقی مانده است.

اغتشاش به صوت زیر به سیستم اعمال می‌شود

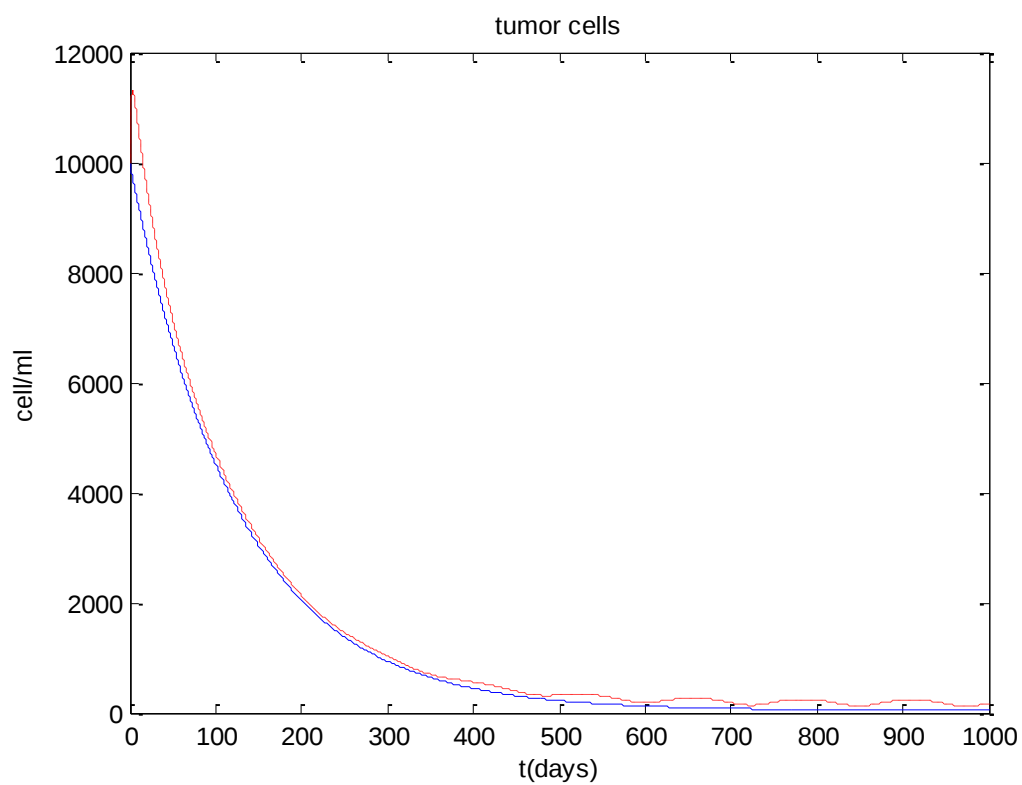
Disturbance



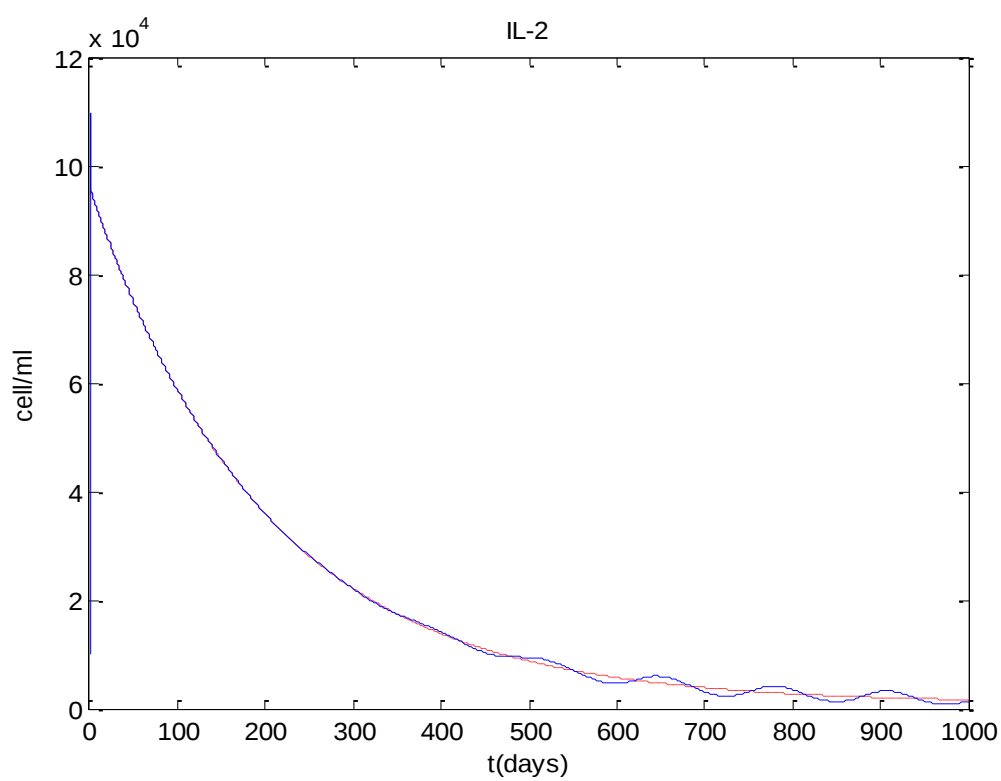
شکل ۵-۱۳ اغتشاش وارد شده به ترتیب از بالا به پایین  $d_1$  و  $d_2$  و  $d_3$



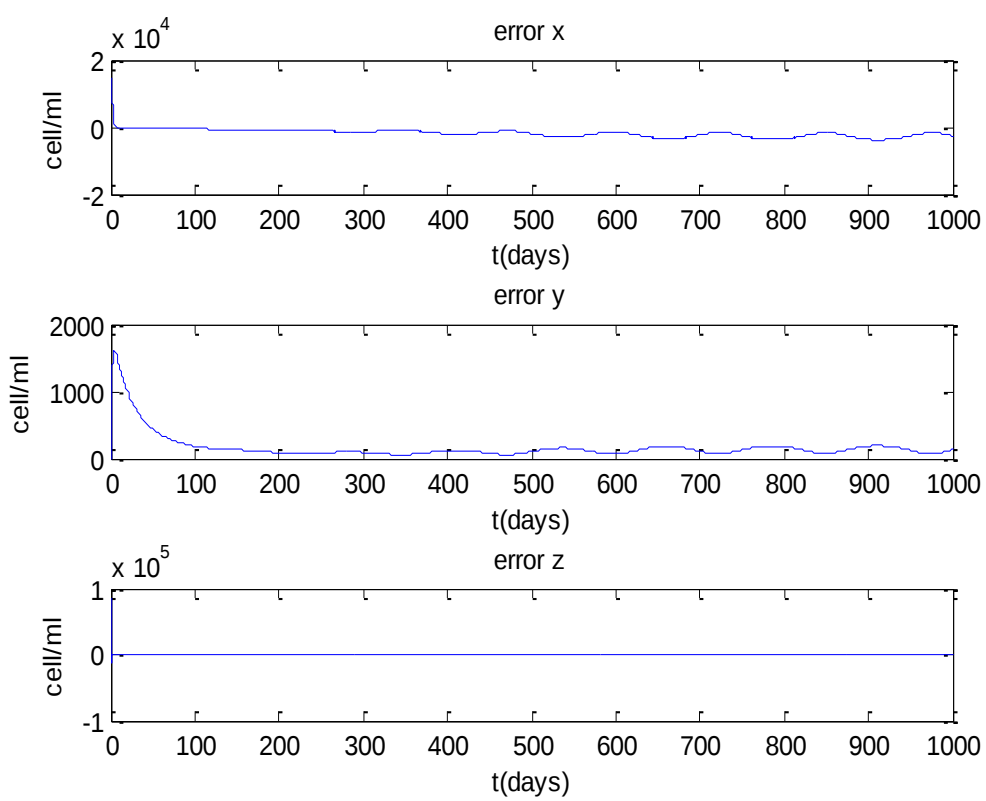
شکل ۵-۱۴ نحوه ردگیری سلول‌های موثر



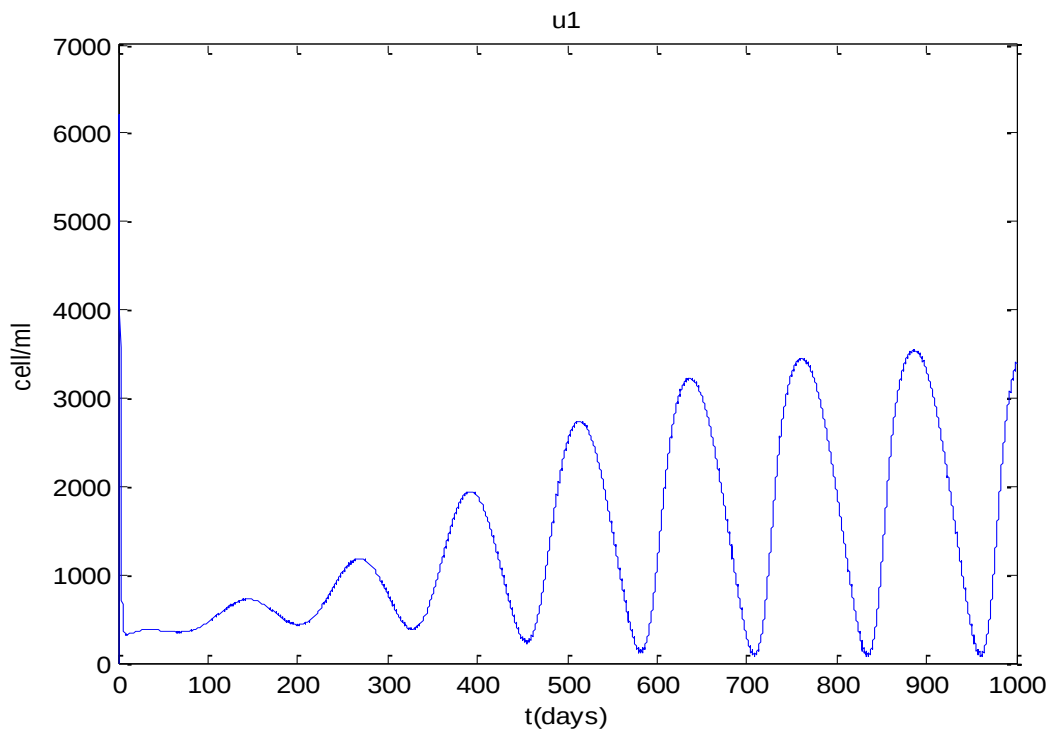
شکل ۵-۱۵ نحوه ردگیری سلول‌های سرطانی



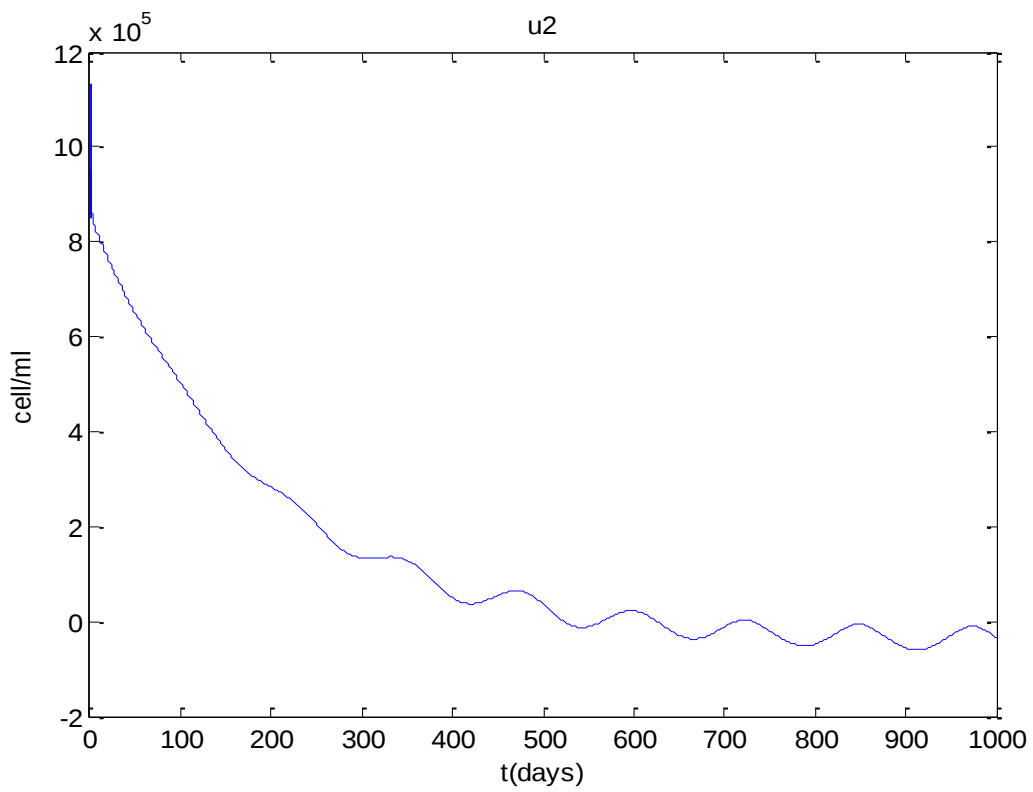
شکل ۵-۱۶ نحوه ردگیری پروتئین IL-2



شکل ۵-۱۷ خطای ردگیری متغیرهای حالت



شکل ۵-۱۸ سیگنال کنترلی U1



شکل ۵-۱۹ سیگنال کنترلی U2

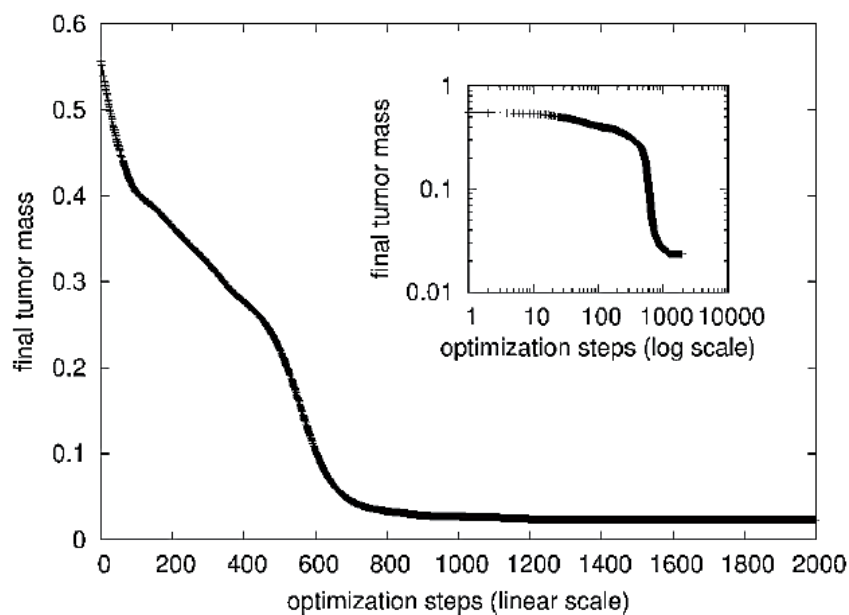
در شکل‌های (۵-۱۴) تا (۵-۱۶) به ترتیب نحوه ردگیری سلول‌های های سالم، سلول‌ها سرطانی و IL-2 نشان داده شده است. و مقدار خطای ردگیری هر یک از این متغیرها در شکل (۵-۱۷) آمده است. نمودارها حاکی از تحقق ردگیری و کارآیی کنترل‌کننده در حضور اغتشاش می‌باشد.

در شکل‌های (۵-۱۸) و (۵-۱۹) سیگنال کنترلی را در حضور اغتشاش می‌دهد و نمودار بیانگر این است که هنگامی که به سیستم اغتشاش وارد می‌شود سیگنال کنترلی برای مقابله با این اغتشاش و حفظ عملکرد مطلوب سیستم تغییر می‌کند به عنوان مثال هنگامی که تعداد سلول‌های سرطانی بیشتر می‌شود دوز داروی بیشتری به تناسب افزایش برای تزریق تعیین می‌شود و بالعکس. سیگنال‌های کنترلی همچنان در محدوده مجاز و قابل قبولی قرار دارند و قابل اعمال می‌باشند. با توجه به شکل‌های بالا می‌توان دریافت که کنترل‌کننده طراحی شده در برابر اغتشاش مقاوم می‌باشد.

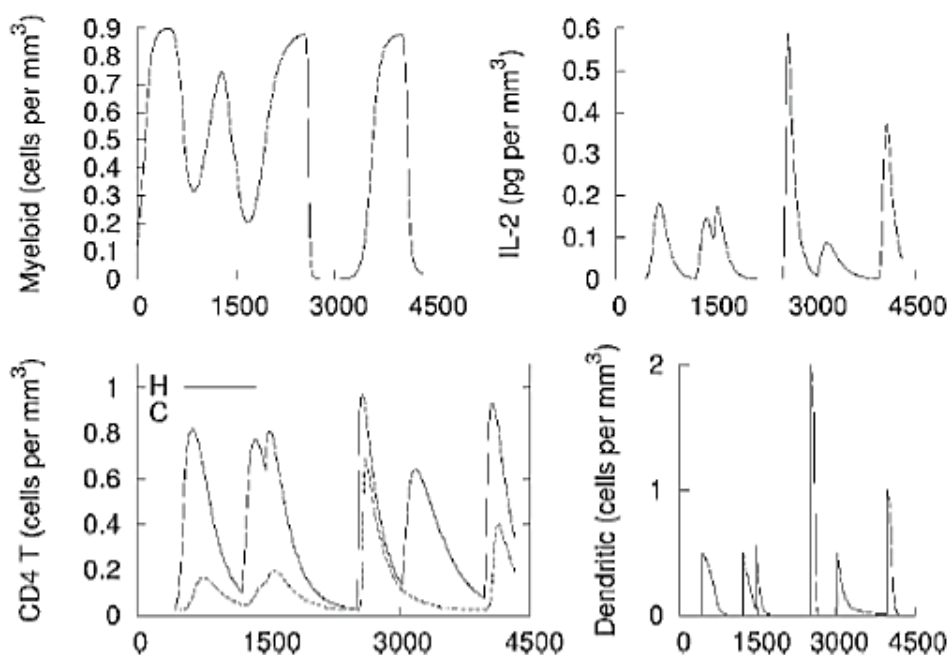
#### ۵-۶ مقایسه با سایر روش‌ها

بیشتر کنترل‌کننده‌هایی که در این زمینه ارائه شده‌اند کنترل‌های خطی می‌باشد. برخلاف کنترل‌کننده‌های خطی که نیازمند خطی‌سازی حول نقطه کار هستند و دارای عملکرد محدودی می‌باشند؛ این کنترل‌کننده نیازمند خطی‌سازی نبوده و دارای محدوده‌ی عملکرد وسیعی می‌باشد و با عملکرد مطلوبی فارغ از شرایط اولیه می‌تواند ما را به هدف خود (درمان سرطان) برساند. برخلاف مطالعات و تحقیقات پیشین، برای اولین بار نامعینی‌های مربوط به پارامترهایی که برای توصیف دینامیک سیستم بکار می‌روند در نظر گرفته شده است. لازم به ذکر است که طراحی کنترل‌کننده‌های خطی [۶۹-۷۲] بسیار تحت تاثیر پارامترهای سیستم غیرخطی می‌باشند، به خصوص زمانی که روند خطی‌سازی انجام می‌شود. در صورتی که در طراحی این کنترل‌کننده‌ی غیرخطی، پارامترهای خطی و غیرخطی مدل نامعین در نظر گرفته شده‌اند و مقدار آن‌ها در روند طراحی تاثیرگذار نمی‌باشد.

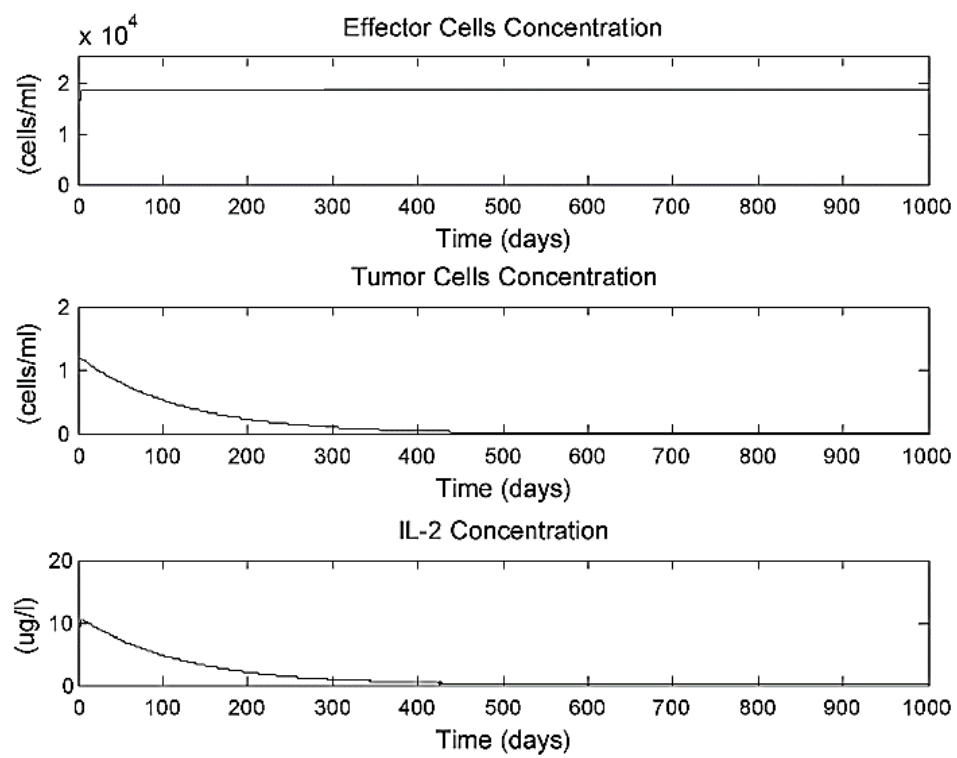
همچنین در مرجع [۲۹] که ایمن درمانی به وسیله IL-2 و CTL را نشان می‌دهد تعداد سلول‌های سرطانی به صفر نرسیده‌اند و بیماری نیز پس از ۱۰۰ روز دوباره عود کرده است. و در مرجع [۳۳] نیز یک کنترل‌کننده مقاوم بر اساس همین مدل ارائه شده است که سلول‌های سرطانی در مدت ۴۵۰ روز به صفر می‌رسند اما مقاوم بودن کنترل‌کننده طراحی شده نامعینی‌های پارامتری را شامل نمی‌شود.



شکل ۵- ۲۰ مقدار نهایی تومور با روش درمانی ارائه شده [۳۱]



شکل ۲۱- ۲۱ متغیرهای حالت در روش درمانی [۳۱]



شکل ۵-۲۲ غلظت متغیرهای حالت در [۳۵]



## فصل ۶

# نتیجه‌گیری و پیشنهادها

### ۶-۱ نتیجه‌گیری

در این پایان‌نامه در ابتدا به بررسی مدل‌های ریاضی که برای توصیف سیستم ایمنی به کار می‌روند پرداخته شد و سپس از بین مدل‌های موجود یکی از آن‌ها با توجه به بیان جنبه‌های مهم پزشکی و درعین حال حفظ سادگی به منظور بررسی دقیق‌تر و اعمال روش‌های کنترلی برای بهبود درمان و تعیین دوز دارو انتخاب شد. مدل انتخاب‌شده در این پژوهش مدل کریشنر-پانتا می‌باشد.

در این پایان‌نامه از دو روش برای تعیین دوز داروی مؤثر در درمان سرطان استفاده شده است. در روش اول قانون کنترل تطبیقی از نوع رگولاتور خودتنظیم ارائه شده است که با طراحی این کنترل‌کننده تعداد سلول‌های سالم به ۱۹۰۰۰ می‌رسد و تعداد سلول‌های سرطانی در مدت ۱۰۰ روز به صفر می‌رسند. ولی در روش دوم یعنی استفاده از کنترل‌کننده فازی تطبیقی مقام تعداد سلول‌های سالم به ۲۱۰۰۰ رسیده است و سلول‌ها سرطانی نیز از بین رفته‌اند. از طرفی این روش توانایی غلبه بر اختلال و دینامیک مدل نشده را دارد. با بررسی نتایج بدست‌آمده می‌توان به عملکرد خوب کنترل‌کننده پیشنهادی و تحقق دو الزام کنترلی یعنی ایجاد پایداری و ردگیری دقیق توسط آن پی برد. سیگنال‌های کنترل تولیدشده نیز در محدوده قابل قبولی هستند و می‌توان گفت اثر مسمومیت شیمیایی و دارویی

ندارند از این روش ارائه شده می توان در بیماری های دیگری که ایمن درمانی به آن کمک می کند استفاده کرد. همچنین این روش را می توان در سایر روش های درمانی پزشکی نیز بکار برد.

## ۶-۲ پیشنهادها

در این پایان نامه از یک مدل مرتبه ۳، جهت درمان با داروهای ترکیبی استفاده و دوز دارو برای این مدل با بهره گیری از رگولاتور خودتنظیم و کنترل کننده فازی تطبیقی تعیین شد که منجر به افزایش سلول های سالم و کاهش سلول های آلوده و ویروس ها در بدن شد. در اینجا برای بررسی بیشتر و واقعی تر استفاده از مدل مرتبه بالاتر را می توان پیشنهاد داد که در آن اثرات جانبی بیماری در نظر گرفته می شود و به مدل واقعی نزدیک تر می باشد؛ و می توان از روش های درمانی ترکیبی استفاده نمود و همچنین می توان از روش کنترل ضربه ای استفاده نمود تا نتیجه گیری به واقعیت نزدیک تر شود؛ و در انتها می توان گفت که از این روش ارائه شده می توان در بیماری های دیگری که ایمن درمانی به آن کمک می کند استفاده کرد. همچنین این روش را می توان در سایر روش های درمانی پزشکی نیز بکار برد.

پارامترهای توابع عضویت در کنترل کننده فازی تطبیقی به صورت دستی تنظیم شده اند، می توان این پارامترها را با الگوریتم های هوشمندی نظیر الگوریتم ژنتیک و یا ازدحام ذرات به صورت هوشمند تنظیم کرد. در این پایان نامه به دلیل حجم زیاد محاسبات و نبود زمان کافی این بررسی انجام نشد.

- [1] AtONS, "Office of National statistics. Registrations of Cancer Diagnosed," *Cancer Stat. Regist. London Natl. Stat.*, no. 39, pp. 1–36, 2011
- [2] Z. Liu, HS. Noh, J. Chen, Kim JH, Falo LD Jr, You Z. "Potent Tumor Specific Protection Ignited By Adoptively Transferred CD4+T Cells". *J Immunol.* 2008 Sep 15; pp. 181-186.
- [3] Z. Bajzer, M. Marusic', and S. Vuk-Pavlovic', "Conceptual Frameworks For Mathematical Modeling of Tumor Growth Dynamics," *Math. Comput. Model*, vol. 23, no. 6, pp. 31–46, 1996.
- [4] R. R. Sarkar and S. Banerjee, "Cancer Self Remission and Tumor Stability- A Stochastic Approach." *Math. Biosci.* vol. 196, no. 1, pp. 65–81, 2005.
- [5] S. Bunimovich-Mendrazitsky, H. Byrne, and L. Stone, "Mathematical Model of Pulsed Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer." *Bull. Math. Biol*, vol. 70, no. 7, pp. 55–76, 2008.
- [6] M. Mamat and A. Kartono, "Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy," *Appl. Math. Sci.*, vol. 7, no. 5, pp. 247–261, 2013.
- [7] J. Yang, S. Tang, and R. A. Cheke, "Modelling Pulsed Immunotherapy of Tumour–Immune Interaction," *Math. Comput. Simul*, vol. 109, pp. 92–112, 2015.
- [8] Boulkroune, M. Tadjine, M. MSaad and M. Farza, "Fuzzy Adaptive Controller for MIMO Nonlinear Systems with Known and Unknown Control Direction," *Fuzzy Sets Syst.*, vol. 161, no. 6, pp. 797–820, 2010.
- [9] K.Mashino, N.Sadanaga, F.Tanaka, M.Ohta H.Yamaguchi, M.Mori. "Effective Strategy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy for Advanced Tumor-Bearing Hosts: The Critical Role of Th1-Dominant Immunity". *Mol Cancer Ther.* 2002 Aug, pp. 785-94, 2002.
- [10] T. G. Parslow, D. P. Stites, A. I. Terr, and J. B. Imboden, *Medical Immunology*. McGraw Hill Professional, 2001
- [11] A. K. Abbas, A. H. H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [12] M.A. Nowak, R.M. May, "AIDS Pathogenesis Mathematical Models of HIV And SIV Infections", *AIDS* 7. pp. 3–18, 1993.
- [13] A.S. Perelson, D.E. Kirschner, R. De Boer, "Dynamics of HIV Infection of CD4+T-cells, *Math. Biosci.* pp.81–125, 1993
- [14] Perelson, A.S. Weisbuch, G, "Immunology for Physicists I". *Rev.Mod. Phys.* vol. 69, no. 4, pp.1219–1267, 1997.
- [15] S. Bunimovich-Mendrazitsky, E. Shochat, L. Stone, "Mathematical Model of Bcimmunotherapy in Superficial Bladder Cancer," *Bull. Math. Biol.* vol. 69 pp. 1847–1870, 2007
- [16] L. G. de Pillis, A. E. Raduns kaya, and C. L. Wiseman, "A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth," *Cancer Res.*, vol. 65, no. 17, pp. 7950–7958, 2005.

- [17] L.G. de Pillis, W.Gu, A. Radunskaya, “Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumours: Modeling, Applications and Biological Interpretations”, *J. Theoret. Biol.*, pp. 841–862. 2006
- [18] M. Itik, S.P. Banks,”Chaos in a Three Dimensional Cancer Model”, *Int. J. Bifurcation Chaos*. vol. 20. pp. 3517–3528, 2010
- [19] D. Kirschner, J.C. Panetta, “Modeling Immunotherapy of the Tumour–Immune Interaction”, *J. Math. Biol.* 37 pp.235–252. 2007
- [20] Y. Kogan, U. Forys, O. Shukron, N. Kronik, Z. Agur,” Cellular immunotherapy for high grade gliomas: mathematical analysis deriving efficacious infusion rates based on patient requirements”, *SIAM J. Appl. Math.* 70 pp.1953–1976 ,2010
- [21] A.R Kansal “Simulated Brain Tumor Growth Dynamics Using A Three-Dimensional Cellular Automaton,” *Journal of Theoretical Biology*, pp. 367-382, 2000.
- [22] C. Delisi and A. Rescigno, “Immune Surveillance and Neoplasia—I: A Minimal Mathematical Model,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 39, pp. 201–221, 1977.
- [23] G .Swan,”Cancer Chemotherapy: Optimal Control Using the Verhulst-Pearl Equation,” *Bulletin of mathematical biology*, vol. 48, pp. 381-404, 1986.
- [24] A .Floares, “Adaptive Neural Networks Control of Drug Dosage Regimens in Cancer Chemotherapy,” *IEEE*, pp.154-159, 2003.
- [25] T.Burden,”Optimal Control Applied to Immunotherapy,” *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series*, pp. 135-146, 2004.
- [26] H. Khaloozadeh, and F. Miri,”Optimal Fuzzy Dosage Programming for Patients Suffering from Breast Cancer in Stage IIB,” *IEEE Conference CIBEC08*, 2008.
- [27] S.S. Ge, Z. Tian, T.H. Lee,”Nonlinear Control of a Dynamic Model of HIV-1”, *IEEETrans. Biomed. Eng.*, vol. 52, 353–361, 2005.
- [28] F. Castiglione and B. Piccoli, “Optimal Control in a Model of Dendritic Cell Transfection Cancer Immunotherapy,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 68, no. 2, pp. 255–74, 2006.
- [29] E. K. Kiani, “Optimal Immunotherapy Control of Aggressive Tumors Growth,” *Intell. Control Autom.*, vol. 03, no. 02, pp. 168–175, 2012.
- [30] P. Dua, V. Dua, and E. N. Pistikopoulos, “Optimal Delivery of Chemotherapeutic Agents in Cancer,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 32, pp. 99–107, 2008.
- [31] B. Piccoli and F. Castiglione, “Optimal Vaccine Scheduling in Cancer Immunotherapy,” *Physica A*, vol. 370, pp. 672–680, 2006.
- [32] A. Floares, “Feedback Linearization Using Neural Networks Applied to Advanced Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Systems,” in *Proc.IEEE Int. Joint Conf. Neural Netw.* Jul. 2005, vol. 1, pp. 173–178.
- [33] F. Garces, V. M. Becerra, C. Kambhampati, and K.Warwick, “Strategies for Feedback Linearization: A Dynamic Neural Network Approach.London”, Springer, 2003.
- [34] G. Floares, “Adaptive Neural Networks Control of Drug Dosage Regimens in Cancer Chemotherapy,” in *Proc. Int. Joint Conf. Neural Netw Canada*, Jul. 16–21, 2006, pp. 3820–3827.

- [35] A. Floares, "Feedback Linearization Using Neural Networks Applied to Advanced Pharmacodynamic and Pharmacogenomic Systems," in *Proc.IEEE Int. Joint Conf. Neural Netw.* Jul. 2005, vol. 1, pp. 173–178.
- [36] T.L. Chien, C.-C. Chen, and C.-J. Huang, "Feedback Linearization Control and Its Application to MIMO Cancer Immunotherapy," *IEEE Trans. Control Syst. Technol.*, vol. 18, no. 4, pp. 953–961, 2010.
- [37] J. Sápi, D. A. Drexler, and L. Kovács, "Parameter Optimization of  $H_\infty$  Controller Designed for Tumor Growth in the Light of Physiological Aspects," in *Computational Intelligence and Informatics (CINTI), 2013 IEEE 14th International Symposium on*, 2013, pp. 19–24.
- [38] H. Moradi, M. Sharifi, and G. Vossoughi, "Adaptive Robust Control of Cancer Chemotherapy in the Presence of Parametric Uncertainties: A Comparison between Three Hypotheses," *Comput. Biol. Med.*, vol. 56, pp. 145–157, 2015.
- [39] A.Ghaffari, and N.Nasserifar "Mathematical Modeling and Lyapunov-Based Drug Administration in Cancer Chemotherapy," *Journal of Electrical & Electronic Engineering*, pp. 151-158, 2009
- [40] T. Chen, N. F. Kirkby, and R. Jena, "Optimal Dosing of Cancer Chemotherapy Using Model Predictive Control and Moving Horizon State/Parameter Estimation," *Comput. Methods Programs Biomed*, vol. 108, no. 3, pp. 973–983, 2012.
- [۴۱] بی بی فهیمه رزمی، "کنترل بهینه رشد سرطان با استفاده از نانو ذرات خودگردان"، تکاملی دومین کنفرانس ملی ایده‌های نو در مهندسی برق، دانشگاه آزاد اسلام واحد خوراسگان ۱۵ و ۱۶ آبان ۹۲.
- [42] L. G. D. Pillis and A. Radunskaya, "A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: An Optimal Control Approach," *J.Theoret. Med*, vol. 3, pp. 79–100, 2001.
- [43] H. Fujiwara, M. Fukuzawa, T. Yoshioka, H. Nakajima, and T. Hamaoka, "The Role of Tumor-Specific  $\text{Lyt-1}^+$  2-T Cells in Eradicating Tumor Cells in vivo. I.  $\text{Lyt-1}^+$  2-T Cells Do Not Necessarily Require Recruitment of Host's Cytotoxic T Cell Precursors for Implementation of in vivo Immunity.," *J. Immunol.*, vol. 133, no. 3, pp. 1671–1676, 1984.
- [44] J.Charles, "Immunology: The Immune System in Health and Disease." GARLAND PUB, 1996.
- [45] A. Rundell, R. DeCarlo, H. HogenEsch, and P. Doerschuk, "The Humoral Immune Response toHaemophilus influenzaeType b: a Mathematical Model Based on T-zone and Germinal Center B-cell Dynamics," *J. Theor. Biol.*, vol. 194, no. 3, pp. 341–381, 1998.
- [46] T. L. Whiteside, "Immune Suppression in Cancer: Effects on Immune Cells, Mechanisms and Future Therapeutic Intervention," in *Seminars in cancer biology*, 2006, vol. 16, no. 1, pp. 3–15.Michel Sadelain, Isabelle Rivière and Renier Brentjens "Targeting Tumors with Genetically Enhanced T Lymphocytes", *Nature Reviews*, vol. 3, January 2003.

- [47] M. Sadelain, I. Rivière, and R. Brentjens, “Targeting Tumours with Genetically Enhanced T Lymphocytes,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, no. 1, pp. 35–45, 2003.
- [48] M. Kalos, “Tumor Antigen-Specific T Cells and Cancer Immunotherapy: Current Issues and Future Prospects,” *Vaccine*, vol. 21, no. 7, pp. 781–786, 2003.
- [49]
- [50] D. Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., “Immune Response to Tumor Invasion. In: Bathe, K. Ed., *Computational Fluid and Solid Mechanics*,” *MIT Press Cambridge*, vol. 2, pp. 1661–1668, 2003.
- [51] A. Tsoularis, “Analysis of Logistic Growth Models Res”. *Lett. Inf. Math. Sci*, 2, pp. 23-46, 2001.
- [52] Kai Lorenzo, “A Simple Von Bertalanffy Model for Density-Dependent Growth in Extensive Aquaculture with an Application to Common Carp”, *Aquaculture*, vol. 142, pp. 191-205, 1996.
- [53] M. Olinick, “Tumor Growth Models”, chapter 5”, January 28, 2009.
- [54] J. Bao, X. Mao, G. Yin, and C. Yuan, “Competitive Lotka–Volterra Population Dynamics with Jumps,” *Nonlinear Anal. Theory, Methods Appl.*, vol. 74, no. 17, pp. 6601–6616, 2011.
- [55] N. Strigul, H. Dette, and V. B. Melas, “A Practical Guide for Optimal Designs of Experiments in the Monod Model,” *Environ. Model. Softw*, vol. 24, no. 9, pp. 1019–1026, 2009.
- [56] P. Hinow, “Size-Structured Populations with Distributed States at Birth”, *Mathematical Methods in Systems Biology II*, *African Institute for Mathematical Sciences, Muizenberg, South Africa, January 4th-7th*, 2012.
- [57] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor, and A. S. Perelson, “Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 56, no. 2, pp. 295–321, 1994
- [58] J. C. Arciero, T. L. Jackson, and D. E. Kirschner, “A Mathematical Model of Tumor-Immune Evasion and siRNA Treatment,” *Discret. Contin. Dyn. Syst. Ser. B*, vol. 4, no. 1, pp. 39–58, 2004.
- [59] L. G. De Pillis and A. Radunskaya, “Immune Response to Tumor Invasion.” In: *Bathe, K. Ed., Computational Fluid and Solid Mechanics*, *MIT Press*, vol. 2. Cambridge, MA, pp. 1661–1668, 2003.
- [60] L. G. De Pillis and A. Radunskaya, “A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy: An Optimal Control Approach,” *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 3, no. 2, pp. 79–100, 2001
- [61] L. Derbel, “Analysis of a New Model for Tumor-Immune System Competition Including Long-Time Scale Effects,” *Math. Model. Methods Appl. Sci.*, vol. 14, no. 11, pp. 1657–1681, 2004.
- [62] D. Nelson, “Antitumor Immunity and the Role of Immune-Mediated Activation of Cytotoxic T lymphocyte: A Mathematical Model.” *Arizona State University*, December 2004.
- [64] N. Aguilar, A. Cabrera, and I. Chairez, “Neuro Tracking Control for Immunotherapy Cancer Treatment,” pp. 10772–10779, 2006.

- [65] K. Åström and B. Wittenmark. “Adaptive Control.” *Courier Corporation*, 2000.
- [66] T. J. Procyk and E. H. Mamdani, “A Linguistic Self-Organizing Process Controller,” *Automatica*, vol. 15, no. 1, pp. 15–30, 1979.
- [67] J. R. Layne and K. M. Passino, “Fuzzy Model Reference Learning Control,” *First IEEE Conf. Control Appl.*, 1992.
- [68] J. R. Layne and K. M. Passino, “Fuzzy Model Reference Learning Control for Cargo Ship Steering,” *IEEE Control Syst. Mag.*, vol. 13, no. 6, pp. 23–34, 1993.
- [69] J.M. Murray, “Some Optimal Control Problems in Cancer Chemotherapy with a Toxicity Limit”, *Math. Biosc.* pp. 49–6, 1990.
- [70] C.E. Pedreira, V.B. Vila, “Optimal Schedule for Cancer Chemotherapy, Math. Program.” vol. 52, pp. 11–17, 1991.
- [71] R.B. Martin, “Optimal Control Drug Scheduling of Cancer Chemotherapy, Automatica “, vol. 28, pp.1113–1123, 1992.
- [72] H. Moradi, G.R. Vossoughi, H. Salarieh,”Optimal Robust Control of Drug Delivery in Cancer Chemotherapy: A Comparison between Three Control Approaches”, *Comput. Methods Programs Biomed.* vol. 112, pp. 69–83, 2013

## Abstract

In this thesis, first cancer and the mathematical models that describing it has been discussed, then by using Kirschner–Panetta model acting out to design a controller to control the cancer and determine the injection drug dosage and eliminate the tumor cells. At first an adaptive controller of type of self-tuning regulator is offered. then the drug dosage is determined by robust indirect adaptive fuzzy controller. Fuzzy Approximator to overcome the unknown nonlinear functions in the system is used. In addition, the controller will be robust against uncertainty. The stability based on Lyapunov theorem is shown. The simulation result demonstrates the superior performance of the controller to control the growth of cancer cells regard to restriction.

.

**Keywords:** Adaptive fuzzy control, immunotherapy backstepping control, cancer drug dosage, stability.



Shahrood University of Technology

Faculty of Electrical and Robotic Engineering

# **Adaptive Fuzzy Control of Drug Dosage Regimens in Cancer Treatment**

**Hajar Nasiri**

Supervisor:  
**Dr. Ali Akbarzadeh Kalat**

**February 2016**