



## مدل کنترل بهینه رشد سلول‌های بنیادی و غیربنیادی سرطانی برای تجویز داروی دوکسوروبیسین

علیرضا فخارزاده چهارمی<sup>۱\*</sup>، فاطمه بهمنی پهلوی<sup>۲</sup>، آمنه طالعی<sup>۳</sup>  
(\* گروه تحقیق در عملیات، دانشکده ریاضی و مرکز فناوری‌های پزشکی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران.  
(<sup>۲</sup>) گروه تحقیق در عملیات، دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران.  
(<sup>۳</sup>) گروه آنالیز عددی، دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران.

دبیر مسئول: سهراب عفتی

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۳

چکیده: تمامی سلول‌های بافت‌های بدن مدام در حال رشد و تقسیم شدن به سلول‌های جدیدند. از تکثیر غیرطبیعی و خارج از کنترل سلولی بافت‌های بدن، بیماری سرطان شکل می‌گیرد. در کلیه بافت‌های بدن، نوعی سلول به نام سلول بنیادی یافت می‌شود که توانایی تبدیل شدن به سلول‌های تخصصی همان بافت را دارند تا در مواقع اختلال در بافت، قادر به جبران آسیب‌ها باشند. در این مقاله به منظور کمینه کردن تعداد سلول‌های سرطانی در گذر زمان، راه کار مهار سرطان طی اثر یک داروی خاص بر روی سلول‌های غیربنیادی سرطانی به صورت مسئله‌ای از نظریه کنترل بهینه مدل‌سازی شده است. در این کار بر مبنای مدل ریاضی موجود، مدل کنترل بهینه برای مهار رشد سلول‌های سرطانی در ازای تجویز دارویی خاص بسیار موثر (دوکسوروبیسین) ارائه می‌گردد. برای حل مدل ارائه شده و تجویز دوز بهینه دارو، ابتدا به کمک اصل بیشینه پونتریاگین و سپس حل تحلیلی دستگاه معادلات دیفرانسیل مرتبه اول حاصل، جواب بهینه تعیین گردیده است. برای ارزیابی دوز تجویز بهینه میزان دارو به بیمار، راه کار ارائه شده به صورت مثال عددی شبیه‌سازی شده است که این پیاده‌سازی عددی نشان می‌دهد با اعمال میزان مشخصی از دوز این دارو، چگونه تعداد سلول‌های سرطانی با گذر زمان در حال کاهش حداکثری خواهند بود.

واژه‌های کلیدی: سلول بنیادی، سلول بنیادی سرطانی، دوکسوروبیسین، کنترل بهینه، اصل بیشینه پونتریاگین.

رده‌بندی ریاضی: 49J15, 49N90, 92-10

### مقدمه

سرطان نوعی بیماری است که از تکثیر غیرطبیعی و خارج از کنترل سلولی بافت‌های بدن ایجاد می‌شود. زمانی که یک سلول کارایی خود را از دست بدهد، می‌میرد و سلول‌های تازه تولید شده جای آن را اشغال می‌کنند تا خللی در روند کارایی سیستم بدن ایجاد نشود. تکثیر سلول‌ها

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول مقاله

رایانامه: (A. Fakharzadeh J.) [a\\_fakharzadeh@sutech.ac.ir](mailto:a_fakharzadeh@sutech.ac.ir)

(F. Bahmani B.) [fati.bahmani2@yahoo.com](mailto:fati.bahmani2@yahoo.com)

(A. Taleei) [a\\_taleei.sutech.ac.ir](mailto:a_taleei.sutech.ac.ir)

یک امر کاملاً عادی است که به هیچ‌وجه منجر به سرطان نمی‌شود؛ این رشد و تکثیر غیرطبیعی سلول است که باعث بروز سرطان می‌گردد. در کلیه بافت‌های بدن نوعی سلول یافت می‌شود که توانایی تبدیل شدن به سلول‌های تخصص‌یافته‌ی همان بافت را دارند تا در مواقع اختلال در بافت، قادر به جبران آسیب‌ها باشند. به دلیل داشتن همین توانایی است که به آن‌ها «سلول بنیادی» می‌گویند؛ در اصل سلول‌های بنیادی، به نوعی مادر تمام سلول‌ها هستند. در حقیقت تمامی بافت‌های بدن دارای منبعی از سلول‌های بنیادی‌اند. دلیل اهمیت این سلول‌ها را می‌توان در دو ویژگی مهم آن دانست: «خودنوسازی» و «تمایز». خودنوسازی سلول‌های بنیادی به این معنا است که پتانسیل تکثیر نامحدود دارند و می‌توانند به طور مداوم تکثیر یابند. همچنین ویژگی تمایز از آن جهت قابل اهمیت است که سلول‌های بنیادی قابلیت تبدیل شدن به انواع سلول‌های خونی، عصبی، غضروفی و قلبی را دارند. مثلاً سلول‌های بنیادی خون‌ساز در مغز استخوان می‌توانند به عضلات اسکلتی، قلبی یا غضروفی تمایز یابند. همین دو ویژگی متمایز از دیگر سلول‌ها است که باعث شده است تا این نوع سلول را سلول بنیادی نام‌گذاری کنند. این سلول‌ها از لحاظ منشأ به سه دسته سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی بالغ و سلول‌های بنیادی بند ناف تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی جنینی که سلول‌های بنیادی اولیه نیز نامیده می‌شوند، از جنینی که در مرحله نمو است، حاصل می‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغ از بافت‌های مختلف بدن جدا می‌شوند و بسته به محل جدا شدن دارای خاصیت متفاوتی‌اند. سلول‌های بنیادی بالغ در بسیاری از بافت‌های تخصص یافته‌ی بدن از جمله مغز، مغز استخوان، کبد، پانکراس، لوله‌ی گوارشی، پوست، قرنیه و شبکیه‌ی چشم، عضله اسکلتی، عروق خونی و حتی پالپ عاج دندان یافت می‌شوند. نقش مهم این سلول‌ها در بافت‌های مختلف تولید مجدد سلول‌های اختصاصی بالغ آن بافت است. سلول‌های بنیادی بند ناف، از خونی که پس از تولد از بند ناف خارج می‌شود، به دست می‌آیند. این خون یکی از مهم‌ترین منابع سلول‌های بنیادی غیر جنینی بوده و دارای سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. سلول‌های بنیادی خون‌ساز بند ناف می‌توانند موجب تولید گلبول‌های قرمز و سلول‌های سیستم ایمنی بدن شوند. این سلول‌ها در درمان لوکمی، آنمی و بیماری‌های خود ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱].

سلول‌های بنیادی سرطانی مشابه سلول‌های بنیادی طبیعی بوده و از نظر خصوصیات خودنوسازی و متابولیکی شباهت زیادی به سلول‌های بنیادی طبیعی دارند. به عبارتی، سلول‌های بنیادی سرطانی هر دو ویژگی سلول‌های بنیادی و سلول‌های سرطانی را دارا هستند؛ آن‌ها می‌توانند متمایز از دیگر سلول‌های تومور و از طریق تقسیمات سلولی متقارن و نامتقارن، تکثیر شوند و سلول‌های تشکیل‌دهنده تومور را به وجود آورند. قابل توجه است که مقاومت به داروهای شیمی درمانی را به وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در تومور نسبت می‌دهند؛ دلیل اصلی مقاومت دارویی سلول‌های تومور، تقسیم سلول بنیادی سرطانی در یک بافت تومور است. این جمعیت سلولی که به صورت غیریکنواخت در درون بافت تومور توزیع شده‌اند، مانند سلول‌های بنیادی طبیعی، دارای قابلیت خودنوسازی بوده و مسئول بقا تومور و تفاوت خصوصیات ژنتیکی آن‌ها است [۱۰].

مدل رشد سلول‌های سرطانی در بستر زمان با توجه به بافت‌های مرتبط، یک مدل پویا است که به وسیله‌ی یک دستگاه معادلات دیفرانسیل قابل نمایش است. شرایط فعلی بیمار نیز در اصل شرایط اولیه این دستگاه می‌باشد. از آن‌جا که در درمان این نوع بیماری از عاملی خارج از بدن نظیر دارو و یا اشعه استفاده می‌شود، مدل درمان از نوع کنترل بهینه است. عامل کنترل‌کننده (دارو یا اشعه) باید چنان تعیین گردد که سبب کنترل رشد سلول‌های سرطانی شود. در چنین حالتی تلاش بر آن است که این مهار به بهترین صورت انجام گیرد و لذا تعیین کنترل به صورت بهینه مد نظر است و مدل ریاضی فرایند درمان یک مدل کنترل بهینه است. تابع هدف در این مدل به فراخور مسئله می‌تواند کم‌ترین میزان داروی مصرفی، حداکثر تعداد سلول‌های سرطانی از بین رفته، حداقل بافت‌های سالم آسیب‌دیده، حداقل هزینه درمان و نظایر این باشد. در این مقاله، هدف ما آن است که علاوه بر معرفی این مدل رشد، با استفاده از نظریه کنترل بهینه، کاهش تعداد و سرعت تکثیر سلول‌های سرطانی را در حضور داروی دوکسوروبیسین شاهد باشیم؛ به عبارت دیگر مایلمیک که ضمن مدل‌سازی مسئله کنترل بهینه مهار رشد سلول‌های سرطانی و غیر سرطانی، الگوی آرایه تجویز بهینه دارو جهت انجام این مهار بیان گردد. این الگو می‌تواند به گونه‌ای باشد که علاوه بر مهار رشد و کاهش تعداد سلول‌های سرطانی، دوز داروی مصرفی در طول زمان درمان را نیز کاهش دهد. این در حالی است که میزان تجویز دارو به دلیل عوارض آن کنترل شده باشد.

## ۲ تاریخچه

وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در یک جمعیت از تومورها، اولین بار در سال ۱۹۹۷ توسط دیک و بونت مطرح شد [۵]. آن‌ها با مشاهده یک سیستم شبه خونی در سرطان خون، یک جمعیت کوچک سلولی با قابلیت کلونی‌زایی را شناسایی کردند که خصوصیات آن‌ها شبیه سلول‌های بنیادی خون بود [۱۰]. با توجه به طبیعت کلونی‌زایی و ناهمگون بودن تومورها، آن‌ها این نظریه را آرایه کردند که یک جمعیت سلولی نادر در سرطان‌ها وجود دارند که شبیه سلول‌های بنیادی عمل می‌کنند و عامل اصلی رشد تومور و متاستاز آن‌اند [۵]؛ مهم‌تر این که چنین بافت‌های غیرعادی می‌توانند حتی در مناطق دورتر از بافت مبدأ، سبب ایجاد تومور ثانویه شوند که خصوصیات تومور اولیه را به ارث می‌برند [۸]. در سال ۲۰۰۳ آل هج<sup>۲</sup> و هم‌کاران [۲] اولین کسانی بودند که سلول‌های بنیادی سرطانی را در سرطان سینه بررسی نمودند. کیلی<sup>۳</sup> و هم‌کاران [۱۱] نشان دادند که حدود ۲۵ درصد از کل سلول‌های تشکیل‌دهنده تومور در بافت‌های توموری را سلول‌هایی با ویژگی سلول‌های بنیادی

<sup>2</sup>Al-Hajj M.

<sup>3</sup>Kelly P.N.

تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، تحقیقات عزیزاده و هم‌کاران [۳] در سال ۲۰۱۴ مشخص کرده است که سلول‌های بنیادی سرطانی، نسبت به درمان از مقاومت ذاتی برخوردارند و می‌توانند در متاستاز سلول‌های سرطانی نقش داشته باشند. در سال ۲۰۱۸ میچی<sup>۴</sup> و همکاران [۱۲] با ارایه یک مدل ریاضی سلول‌های بنیادی سرطانی و بر مبنای شبیه‌سازی عددی، به این نتیجه دست یافتند که شعاع تومور با گذشت زمان رشد می‌کند و این رشد بدون هیچ‌گونه تقارن تعیین‌شده‌ای صورت می‌گیرد؛ همچنین یک درمان شیمیایی یا رادیواکتیو که باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود، می‌تواند با کنترل سرعت رشد سلولی، سرعتی را که سلول‌های تومور به فضای اطراف آن حمله می‌کنند، کاهش دهد. بدین ترتیب سرعت از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌تواند بر سرعت رشد آن‌ها غلبه پیدا کند و شاهد کاهش تعداد سلول‌های سرطانی در گذر زمان باشیم. البته این دسته تحقیقات در خصوص سلول‌های بنیادی سرطانی هم‌اکنون نیز در حال انجام است و به‌عنوان نمونه می‌توان به موارد اخیر [۱۴]، [۱۸] و [۶] اشاره نمود. گرچه تحقیقات در زمینه استفاده از نظریه کنترل بهینه در مهار رشد سلول‌های سرطانی مختلف به کرات قابل مشاهده است (به عنوان نمونه [۱۳]، [۷] و [۹]).

اما هیچ کدام از تحقیقات تاکنون پی‌گیر امکان و تعیین نحوه درمان یا مهار رشد سلول‌های بنیادی سرطانی بر پایه‌ی نظریه‌ی کنترل و کنترل بهینه نبوده‌اند؛ در واقع با بررسی منابع اینترنتی در دسترس، تحقیقی که در آن از نظریه کنترل به‌منظور مهار رشد سلول‌های بنیادی سرطانی بر اساس مدل ریاضی رشد سلول‌های بنیادی و غیربنیادی سرطانی انجام شده باشد، یافت نشد.

### ۳ معرفی مدل ریاضی رشد سلول‌های بنیادی و غیر بنیادی سرطانی

در سال ۲۰۱۴ سوزان<sup>۵</sup> و هم‌کاران [۱۷] مدلی ریاضی جهت نمایش چگونگی رشد سلول‌های سرطانی بنیادی و غیربنیادی ارایه نمودند که در آن وضعیت تکثیر سلول‌ها نیز در نظر گرفته شده است. برای تحلیل چگونگی تقسیمات سلول‌های بنیادی و غیربنیادی سرطانی، ابتدا متغیرها و پارامترهای لازم در جدول ۱ معرفی می‌شوند و سپس در ادامه با استفاده از آنها تحلیل نحوه تقسیمات سلولی بیان خواهد شد.

#### ۱.۳ پارامترها و متغیرها

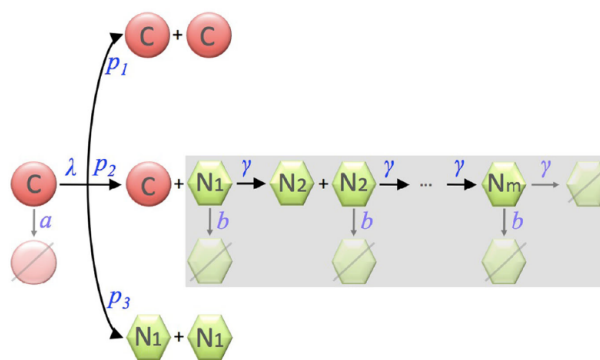
جدول ۱: معرفی متغیرها و پارامترهای مدل رشد سلول‌های سرطانی [۱۷]

متغیرها و پارامترها	تعریف	مقادیر
$C(t)$	تعداد سلول‌های بنیادی سرطانی در زمان $t$	
$N_k(t)$	تعداد $k$ امین نسل سلول‌های غیربنیادی سرطانی در زمان $t$	$k=1, 2, 3, \dots, m$
$H(t)$	تعداد کل سلول‌های غیربنیادی سرطانی در زمان $t$	$\sum_{k=1}^m N_k$
$p_1$	احتمال تقسیم متقارن سلول‌های بنیادی سرطانی	$0.75 - 0.1$
$p_2$	احتمال تقسیم نامتقارن سلول‌های بنیادی سرطانی	$1 - p_1$
$p_3$	احتمال ایجاد متقارن دو سلول غیربنیادی سرطانی	$0$
$m$	ظرفیت تکثیر سلول‌های غیربنیادی سرطانی	$3 - 11$
$\lambda$	سرعت تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی	$1$
$\gamma$	سرعت تکثیر سلول‌های غیربنیادی سرطانی	$1$
$a$	سرعت مرگ سلول‌های بنیادی سرطانی	$0 - 0.1$
$b$	سرعت مرگ سلول‌های غیربنیادی سرطانی	$0 - 0.1$
$\beta$	سرعت رشد خالص سلول‌های بنیادی سرطانی	$(p_1 - p_3)\lambda - a$

فرض می‌کنیم سلول‌های بنیادی سرطانی پتانسیل تکثیر نامحدودی دارند؛ چنان که با تقسیم متقارن با احتمال  $p_1$  به دو سلول بنیادی سرطانی تقسیم می‌شوند و با احتمال  $p_2$  به یک سلول بنیادی سرطانی و یک سلول غیربنیادی سرطانی تقسیم می‌شوند. در این‌جا فرض می‌کنیم تعداد کمی از سلول‌های غیر بنیادی سرطانی قبل از مرگ سلولی تقسیم می‌شوند؛ این ظرفیت و یا توان‌مندی تکثیر را  $m$  می‌نامیم. در نتیجه زمانی که  $m$ امین نسل سلول‌های غیربنیادی سرطانی سعی در تکثیر دارند، در این صورت این دسته از سلول‌های غیربنیادی سرطانی دچار مرگ سلولی می‌شوند [۱۷].

<sup>4</sup>Meacci L.

<sup>5</sup>Suzanne L.



شکل ۱: تقسیمات سلولی یک سلول بنیادی [۱۷]

شکل ۱ جمعیت سلولی در مدل ساختار چندگانه و قسمت سایه دار در شکل، سلسله مراتب نسل سلول های غیربنیادی سرطانی را نمایش می دهد. یک سلول بنیادی سرطانی با سرعت  $\lambda$  و با احتمال  $p_1$  به دو سلول بنیادی سرطانی تکثیر می شود. همچنین تعدادی از این سلول های اولیه، با سرعت  $a$  و با تقسیمات متقارن با احتمال  $p_3$  و سرعت  $\lambda$  از بین می روند. میزان تغییرات تعداد سلول های بنیادی سرطانی در واحد زمان به صورت زیر است:

$$\frac{dC}{dt} = (p_1 - p_3)\lambda C - aC. \tag{1}$$

اولین نسل سلول غیربنیادی سرطانی زمانی به وجود می آید که یک سلول بنیادی سرطانی به صورت نامتقارن تکثیر شود. در این صورت یک سلول بنیادی سرطانی با سرعت  $\lambda$  و با احتمال  $p_2$  و با ۲ برابر احتمال  $p_3$  (به دلیل ایجاد ۲ سلول غیر بنیادی سرطانی) ایجاد می شود. سپس اولین سلول غیر بنیادی سرطانی با تقسیم به دومین نسل سلول های غیربنیادی سرطانی با سرعت  $\gamma$  و از طریق مرگ سلولی نیز با سرعت  $b$  از بین می رود. بدین اساس است که رابطه زیر نشان دهنده میزبان تغییرات نسل اول سلول های غیربنیادی سرطانی بر حسب زمان است:

$$\frac{dN_1}{dt} = (p_2 + 2p_3)\lambda C - \gamma N_1 - bN_1. \tag{2}$$

در تقسیم نسل اول سلول غیربنیادی سرطانی، دو سلول غیربنیادی سرطانی با سرعت  $\gamma$  ایجاد می شود و یک سلول از اولین نسل سلول های غیربنیادی سرطانی به دلیل تقسیم به نسل بعد، با سرعت  $\gamma$  از بین می رود و سلول دیگر با سرعت  $b$  دچار مرگ سلولی می شود. بنابراین روند تقسیم این تعداد سلول های نسل دوم بر حسب زمان چنین است:

$$\frac{dN_2}{dt} = 2\gamma N_1 - \gamma N_2 - bN_2. \tag{3}$$

با ادامه ای این روند به صورت مشابه برای نسل های سلول غیربنیادی سرطانی تا نسل  $k$ ام، میزان رشد آنها چنین است:

$$\frac{dN_k}{dt} = 2\gamma N_{k-1} - \gamma N_k - bN_k. \tag{4}$$

رابطه (۱) یک معادله دیفرانسیل معمولی خطی است که جواب عمومی آن چنین است:

$$C = C(0)e^{\beta t} \tag{5}$$

که در آن  $C(\circ) = e^{c\circ}$ . از روابط (۲) تا (۴) مقدار  $N_k(t)$  چنین حاصل می‌شود [۱۷].

$$N_k(t) = \sum_{i=1}^k N_{k+1-i}(\circ) \frac{t^{i-1} (\gamma)^{i-1}}{(i-1)!} e^{-zt} + \frac{\theta^k (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \lambda C_\circ}{\gamma} (e^{\beta t} - \sum_{i=1}^k \frac{t^{i-1} (\gamma)^{i-1}}{\theta^{i-1} (i-1)!} e^{-zt}). \quad (6)$$

که در آن:

$$\theta := \frac{\gamma}{\gamma + b + \beta}. \quad (7)$$

وجود عبارت  $e^{-zt}$  در نمایش  $N_k(t)$ ، نمایان‌گر آن است که با افزایش زمان (برای  $t$  به قدر کافی بزرگ) مقدار هر دو مجموع (سیگما) در سمت راست رابطه (۶) ناچیز می‌شود و لذا می‌توان از آنها صرف‌نظر کرد. بنابراین برای مقادیر به قدر کافی بزرگ  $t$  یک مقدار تقریبی برای  $N_k(t)$  به دست می‌آید که با  $N_{ks}(t)$  به صورت زیر نمایش داده می‌شود:

$$N_{ks}(t) \cong (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \frac{\lambda}{\gamma} \theta^k C(t). \quad (8)$$

حال طبق تعریف  $H(t)$  در جدول ۱، مقدار تقریبی  $H(t)$ ، که از جای‌گزینی  $N_{ks}(t)$  به جای  $N_k(t)$  در تعریف  $H(t)$  حاصل می‌شود، با  $H_s(t)$  نمایش داده می‌شود و چنین به دست می‌آید:

$$H_s(t) \cong (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \frac{\lambda}{\gamma} \frac{\theta(1 - \theta^m)}{1 - \theta} C(t). \quad (9)$$

از طرفی با در نظر گرفتن روابط (۲) تا (۴)، و تعریف  $H(t)$ ، به سادگی می‌توان به تساوی زیر دست یافت:

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \sum_{k=1}^m \frac{dN_k}{dt} = \frac{dN_1}{dt} + \sum_{k=2}^m \frac{dN_k}{dt} \\ &= (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \lambda C - \gamma N_1 - b N_1 + \gamma \sum_{k=1}^{m-1} N_k - \gamma \sum_{k=2}^m N_k - b \sum_{k=2}^m N_k \\ &= (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \lambda C - \gamma \sum_{k=1}^m N_k - b \sum_{k=1}^m N_k + \gamma \sum_{k=1}^{m-1} N_k \\ &= (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \lambda C + (\gamma - b) H - \gamma N_m. \end{aligned} \quad (10)$$

با جای‌گذاری  $k = m$ ، در معادله (۸) چنین به دست می‌آید:

$$N_{ms}(t) = (p_\gamma + \gamma p_\gamma) \frac{\lambda}{\gamma} \theta^m C(t);$$

اگر به عنوان فرض داشته باشیم:  $\eta = \theta^{m-1} \frac{1 - \theta}{1 - \theta^m}$  آن‌گاه با استفاده از (۹) به سادگی می‌توان نتیجه گرفت:

$$N_m(t) = \eta H = \theta^{m-1} \frac{1 - \theta}{1 - \theta^m} H(t). \quad (11)$$

با جای گذاری (۱۱) در معادله (۸) و با در نظر گرفتن معادله (۱)، به دستگاه (۱۲) برای نمایش مدل رشد سلول های بنیادی و غیربنیادی سرطانی بر حسب زمان دست می یابیم:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = (p_1 - p_3)\lambda C - aC; \\ \frac{dH}{dt} = \left[ (\gamma - b) - \gamma\theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m} \right] H + (p_2 + \gamma p_3)\lambda C. \end{cases} \quad (12)$$

## ۴ مدل کنترل رشد سلول های بنیادی و غیر بنیادی سرطانی

آمار مرگومیر انسان ها بر اثر سرطان در کل دنیا، آمار بسیار قابل توجهی است و نمی توان به سادگی از کنار آن گذشت. هر مطالعه در زمینه درمان این بیماری در سراسر جهان گامی برای کاهش مرگومیر حاصل از این بیماری است. در این مقاله سعی بر آن است که عمل کردی در جلوگیری از رشد سرطان بر اساس (۱۲) مورد مطالعه قرار گرفته تا بتوان یک تجویز دوز بهینه را برای بیمار ارایه داد؛ بدین منظور با استفاده از دیدگاه نظریه کنترل بهینه، با اعمال یک دارو به عنوان کنترل بر بیماری، سعی بر آن است که از روند رشد سلول های سرطانی جلوگیری شود در عین حالی که میزان استفاده از دارو کمینه باشد. به این منظور ابتدا یک داروی ضد سرطان با میزان تاثیر آن معرفی خواهد شد. همان طور که هدف از این مقاله کنترل رشد سلول های سرطانی است، داروی مد نظر را به عنوان یک عامل کنترل سلول های غیر بنیادی سرطانی در نظر می گیریم.

### ۱.۴ معرفی داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین

از راه کارهای درمان بیماری سرطان می توان به جراحی، پرتودرمانی، ویروس درمانی، پیوند مغز استخوان و شیمی درمانی اشاره کرد. جراحی همیشه و برای همه نوع سرطان قابل اجرا نیست؛ پرتودرمانی در اصل بیش تر در کنار دیگر درمان ها استفاده می شود و ویروس درمانی نیز در جهت دسته های خاصی از سرطان ها قابل اجرا است. اما، در این میان شیمی درمانی بیش ترین کاربرد را نسبت به دیگر روش ها دارد. یکی از داروهای موثر و پر کاربرد در فرایند شیمی درمانی ترکیبی چهار حلقه ای به نام دوکسوروبیسین است که حلالیت نسبی در آب، پایداری زیاد در رطوبت و دماهای بالا از جمله ویژگی های فیزیکی و شیمیایی این ترکیب ضد سرطان به شمار می رود. اگر چه دوکسوروبیسین در درمان طیف وسیعی از سرطان ها به کار می رود، اما به دلیل غیرهدفمند بودن شیمی درمانی، عوارض جانبی زیادی را به دنبال دارد؛ بنابراین استفاده ی بالینی آن به دلیل عوارض جانبی بالا و بروز مقاومت دارویی با چالش روبرو گردیده است [۴].

به جهت آن که هر گونه دارو با ورود به بدن به دلایل مقاومت دارویی بدن و یا خنثی شدن بخشی از اثر دارو و نظایر آنها به طور صد در صد اثر گذار نیست، در نتیجه هر دارو با یک ضریب تاثیر خاص، بر بیماری اثر بخش است. داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین نیز چنین وضعیتی دارد. شهبابی و همکاران در یک پژوهش دریافتند که ضریب تاثیر این دارو ۷۲ درصد می باشد [۱۶]. همین چالش های بالینی و مقاومت دارویی، از جمله عواملی است که اهمیت مطالعه در مورد نحوه تجویز این داروی موثر در تلاش برای مهار رشد سلول های سرطانی را نمودار می سازد. در همین راستا است که تعیین دوز بهینه تجویز در حالت مصرف کمینه دارو می تواند برای پزشک کمک بزرگی باشد. هر چه میزان داروی مصرفی کم تر باشد، عوارض جانبی و مقاومت دارویی نیز کم تر خواهد بود.

### ۲.۴ مدل ریاضی رشد سلول های سرطانی بنیادی و غیربنیادی در حضور دارو

مطابق نظر پزشکان و متخصصان دارویی، سلول های بنیادی به شدت در برابر دارو مقاومند و تا به حال هیچ آنتی بادی (دارو) بازدارنده رشد سلول های بنیادی سرطانی، خاص آنها کشف نشده است [۲]. بنابراین با توجه به این واقعیت، در این شرایط فرض بر آن است که دارو صرفا بر سلول های غیربنیادی سرطانی اثر می کند. این واقعیت سبب می شود که در معادلات، دارو با توجه به ضریب تاثیر آن، از تعداد سلول های غیربنیادی سرطانی در واحد زمان بکاهد. توجه شود که همین امر در کار تکثیر سلول ها اثر گذار بوده و در مهار رشد بیماری موثر است. بنابراین با اعمال کنترل  $u(t)$  به منزله میزان داروی مصرفی، که در آن  $0 < u < 1$ ، مانعی در رشد سلول های سرطانی مطابق (۱۲)، ایجاد می گردد. با یادآوری این که دارو عاملی خارج از سیستم دینامیکی بدن، با ضریب تاثیر  $0 < \alpha < 1$  است، مدل کنترل بهینه ی مهار رشد سلول های بنیادی و غیربنیادی سرطانی در حضور داروی مذکور به منظور کمینه سازی دوز داروی مصرفی، چنین ارایه می گردد:

$$\begin{aligned} \text{Min} J &= \int_0^T u^\gamma dt \\ \text{S.to: } &\begin{cases} \frac{dC}{dt} = (p_1 - p_2)\lambda C - aC; \\ \frac{dH}{dt} = \left[ (\gamma - b) - 2\gamma(\theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m}) \right] H + (p_2 + 2p_3)\lambda C - \alpha u \end{cases} \end{aligned} \quad (13)$$

با توجه به عوارض شدید داروهای سرطانی، قصد داریم دوز استفاده‌شده کاهش یابد. بدین جهت تابع هدف  $J$  را کمینه کردن میزان داروی مصرفی در طول درمان در نظر می‌گیریم. در آن بازه‌ی  $[0, T]$ ، بازه زمانی درمان و  $T$  زمان انتهایی درمان است. بازه درمان توسط پزشک تعیین می‌شود و ممکن است برای ممانعت از مقاومت دارویی به صورت چند بازه مجزا باشد. دستگاه معادلات حاکم در (۱۳) اثر دارو را بر کل سیستم دینامیکی منتقل می‌کند. لازم به ذکر است که قید دوم در دستگاه معادلات حاکم نشان‌دهنده تاثیر داروی ضد رشد سلول‌های غیربنیادی سرطانی در سیستم بدن است؛ دستگاه معادلات حاکم در (۱۳)، اثر این دارو را بر کل سیستم دینامیکی منتقل می‌کند.

### ۳.۴ چگونگی تعیین تجویز بهینه

جهت به کارگیری فرایند اصل بیشینه پونتریاگین [۱۵] در حل مسئله کنترل بهینه (۱۲)، ابتدا تابع همیلتنی مسئله را در نظر می‌گیریم:

$$\mathcal{H} \equiv -u^\gamma + \psi_1 \left( (p_1 - p_2)\lambda - a \right) C + \psi_2 \left( \left[ (\gamma - b) - 2\gamma(\theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m}) \right] H + (p_2 + 2p_3)\lambda C - \alpha u \right).$$

همچنین معادلات هم حالت را برای این مسئله به صورت زیر خواهیم داشت:

$$\dot{\psi}_1 = -\psi_1 \left( (p_1 - p_2)\lambda - a \right) - \psi_2 \left( (p_2 + 2p_3)\lambda \right); \quad (14)$$

$$\dot{\psi}_2 = -\psi_2 \left[ (\gamma - b) - 2\gamma(\theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m}) \right]. \quad (15)$$

معادله دیفرانسیل (۱۵) جواب تحلیلی زیر را دارد:

$$\psi_2 = e^{\left( (b-\gamma) + 2\gamma(\theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m}) \right) t} A$$

که در آن  $A$  عددی ثابت است. اگر تعریف کنیم:

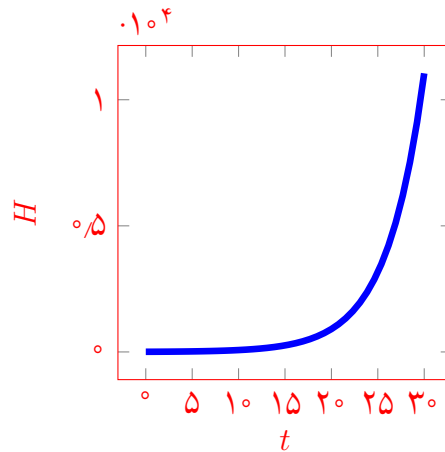
$$\phi := \left( \theta^{m-1} \frac{1-\theta}{1-\theta^m} \right),$$

آن‌گاه جواب دقیق معادله دیفرانسیل (۱۴) چنین قابل نمایش است:

$$\psi_1 = -A(p_2 + 2p_3)\lambda \frac{1}{(b-\gamma + 2\gamma\phi + (p_1 - p_2)\lambda - a)} e^{(b-\gamma+2\gamma\phi)t} + B e^{-((p_1-p_2)\lambda-a)t}. \quad (16)$$

از آن‌جا که مطابق اصل بیشینه پونتریاگین تابع همیلتونین در ازای کنترل بهینه، بیش‌ترین مقدار خود را خواهد داشت، به منظور تعیین کنترل بهینه از حل معادله  $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ ، معادله  $-2u - \alpha\psi_2 = 0$  حاصل می‌شود. از این‌رو با توجه به (۱۶) تابع، کنترل بهینه برای مدل (۱۳) را به صورت زیر بدست خواهیم آورد:

$$u^*(t) = -\frac{\alpha}{2} e^{\left( (b-\gamma) + 2\gamma\phi \right) t} A. \quad (17)$$



شکل ۲: روند سلول های غیربنیادی سرطانی بدون کنترل در ۳۰ روز اول بیماری

حال با جایگذاری  $u^*$  در دستگاه معادلات (۱۳) به دستگاه زیر دست می یابیم:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = (p_1 - p_3)\lambda C - aC, \\ \frac{dH}{dt} = ((\gamma - b) - 2\gamma\phi)H + (p_2 + 2p_3)\lambda C + A\frac{\alpha^2}{\gamma} e^{(b-\gamma)+2\gamma\phi}t. \end{cases} \quad (18)$$

با توجه به خطی بودن معادله دوم در دستگاه معادلات (۱۸)، جواب معادله را که با  $H_u$  نمایش می دهیم، به صورت زیر بدست می آید:

$$H_u(t) = \frac{\lambda(p_2 + 2p_3)}{b - \gamma + 2\gamma\phi + \beta} e^{\beta t} + A\frac{\alpha^2}{\gamma} \frac{1}{2(b - \gamma + 2\gamma\phi)} e^{(b-\gamma+2\gamma\phi)t} + B e^{-(b-\gamma+2\gamma\phi)t} \quad (19)$$

که در آن  $B$  عددی ثابت است. یادآور می شویم که طبق اصل بیشینه پونتریاگین، بعد از جایگذاری مقادیر  $\psi_1$  و  $\psi_2$  مترادف با کنترل بهینه در  $\mathcal{H}$  می بایست داشته باشیم  $\mathcal{H} = 0$ ؛ بنابراین معادله زیر را نیز داریم:

$$\mathcal{H} = \frac{A^2\alpha^2}{\gamma} e^{2(b-\gamma+2\gamma\phi)t} - AB(b - \gamma + 2\gamma\phi) + B\beta = 0. \quad (20)$$

حال با استفاده از شرط (۲۰)، و جواب های بدست آمده در (۱۹) برای  $H_u(t)$  و در (۵) برای  $C(t)$ ، در صورت داشتن شرایط اولیه، می توان وضعیت رشد سلول های بنیادی و غیربنیادی سرطانی را در ازای تجویز بهینه دارو بدست آورد و بررسی کرد. بدن انسان با توجه به عامل های مقاومتی و همچنین مدت زمان لازم جهت رشد و سپس عکس العمل توده تومور، مدت زمانی بعد از ایجاد هر توده علائم بیماری را بروز می دهد که این زمان در بیمارهای مختلف، متفاوت است. در این تحقیق و بررسی، فرض می کنیم که بیمار بعد از ۳۰ روز از آغاز بیماری علائم را مشاهده کرده و با مراجعه به پزشک، درمان ۳۰ روز بعد از آغاز بیماری، شروع می شود. به عبارتی دیگر روز ۳۰ام بیماری را روز ۰ شروع درمان و آغاز کنترل بیماری با دارو در نظر می گیریم. در نتیجه تعداد سلول های غیربنیادی سرطانی در روز آغاز درمان، برابر با تعداد این سلول ها در روز ۳۰ام مدل رشد در عدم حضور دارو است. براین اساس نمودار رشد تعداد سلول های غیربنیادی سرطان (در عدم حضور دارو) طبق رابطه (۹)، در شکل ۳.۴ نمایش داده شده است. پس برای تعیین شرط اولیه تعداد سلول های سرطانی جهت بررسی نحوه تجویز دارو بر اساس مدل ارایه شده با فرض مقادیر زیر:

$$p_2 = 0.65, \quad \lambda = \gamma = 1, \quad a = 0.1, \quad b = 0.1, \quad m = 5, \quad \theta = 1.48, \quad \beta = 0.25$$

داریم:

$$H(30) \equiv H_s(30) = 11.052702;$$



جدول ۲: تعداد سلول‌های غیر بنیادی سرطانی در روز های  $0^\circ$  تا  $2^\circ$

$t$	$0^\circ$	$5^\circ$	$10^\circ$	$20^\circ$
$H_u$	۱۱۰۵۲/۰۲	۵۳۹۵/۹۹	۲۷۷۱/۶۱	۲۱۱۳/۸۸

این تعداد سلول سرطانی، شرایط اولیه  $H_u$  در آغاز زمان درمان، یعنی  $H_u(0^\circ)$  است:

$$H_u(0^\circ) = H(3^\circ) = 11052/02.$$

از قرار دادن زمان  $t = 0^\circ$ ، مقادیر فرض شده و ضریب تاثیر دارو  $\alpha = 72/0^\circ$  در (۱۹) داریم:

$$H_u(0^\circ) = -0,888A + B = 11045/77 \quad (21)$$

فرض کنیم درمان در طول  $2^\circ$  روز انجام شود، یعنی  $T = 2^\circ$ . پس بازه زمانی درمان  $[0^\circ, 2^\circ]$  است. هدف این است که روند رشد سلول‌های سرطانی و میزان بهینه تجویز دارو در این  $2^\circ$  روز را بررسی کنیم. طبق شرایط اصل بیشینه پونترباگین، اگر زمان انتهایی را  $t_1$  بگیریم، می‌بایست داشته باشیم  $\mathcal{H}(t_1) = 0^\circ$ . در این جا زمان انتهایی  $2^\circ$  است؛ در نتیجه داریم:

$$\mathcal{H}(2^\circ) = 0,0003758A^2 + 0,146AB + 0,25B = 0 \quad (22)$$

از روابطه (۲۱) و (۲۲) به مقادیر زیر دست می‌یابیم:

$$A = -124081053, \quad B = 319425.$$

با قرار دادن مقدار  $A$  و  $B$  در تابع  $H_u(t)$  داریم:

$$H_u(t) = 6,25e^{0,25t} + 11014318e^{-0,146t} + 319425e^{0,146t}. \quad (23)$$

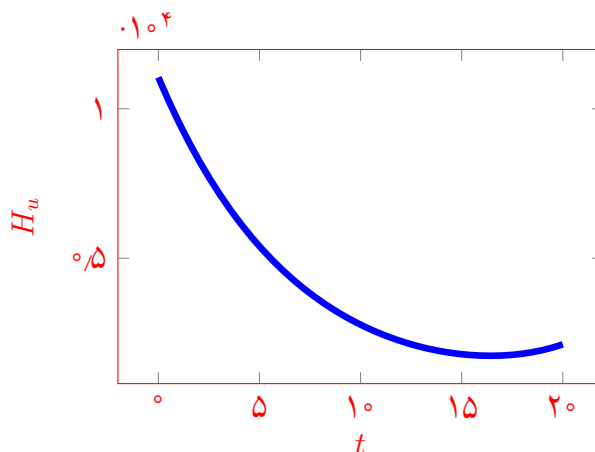
همچنین با محاسبه تابع کنترل بهینه از (۱۷)، تعداد این سلول‌ها برای طول بازه درمان در زمان‌های  $0^\circ, 5^\circ, 10^\circ, 20^\circ$  بررسی شده است. جدول ۲ و شکل ۳ تعداد این سلول‌ها را در این بازه زمانی درمان نشان می‌دهند.

## ۵ تجویز بهینه دارو

با توجه به عوارض زیاد داروهای شیمی‌درمانی که بر روی سلول‌ها و بافت‌های سالم نیز اثر می‌گذارد، و همچنین هزینه آن، میزان تجویز بهینه دارو از اهمیت زیادی برخوردار است. بنابراین هدف ما در تجویز بهینه، کمترین میزان تجویز ممکن دارو در عین حفظ درمان است. تابع کنترل بهینه از رابطه (۱۷) با جای‌گذاری  $A$  و  $\alpha$  چنین مشخص می‌شود:

$$u^*(t) = -\frac{0,72}{2}e^{(-0,146)t}(-124081053) = 4466918e^{(-0,146)t}. \quad (24)$$

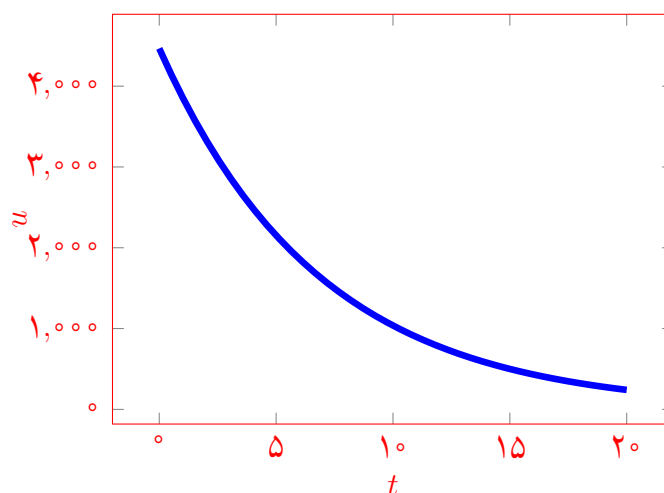
از تابع کنترل بهینه معرفی شده در رابطه‌ی (۲۴)، میزان تجویز دارو در بازه‌ی  $2^\circ$  روز درمان، روز آغاز و انتهای درمان و همچنین به عنوان نمادین، در روزهای پنجم و دهم، به شرح جدول ۳ بدست می‌آید. نمودار تابع کنترل بهینه (تجویز بهینه) در شکل ۴ رسم شده است. نمودار نشان می‌دهد چون بسیاری از درمان‌ها، درمان با تجویز دوز بالا شروع می‌شود که این با تجربه پزشکان نیز تطبیق دارد. به‌علاوه به‌مرور زمان در طی درمان دوز تجویز باید کاهش یابد که این نیز با تجربه پزشکان تطبیق دارد. در خاتمه یادآور می‌شویم که چون جواب مدل (۱۳) به‌صورت تحلیلی به‌دست آمده است، در اجرای دوز داروی بهینه، مانند آن است که پمپی به بیمار متصل است که طبق دستورالعمل شکل ۴، دارو را در بستر زمان به بیمار منتقل می‌کند.



شکل ۳: فرآیند کاهش سلول های غیر بنیادی سرطانی با کنترل.

جدول ۳: میزان استفاده از دارو در روزهای اول، پنجم، دهم و بیستم درمان

$t$	۰	۵	۱۰	۲۰
$u^*(t)$	۴۴۶۶/۹۱	۳۳۰۹/۱۷	۱۰۳۷/۳۸	۲۴۰/۹۱



شکل ۴: تابع کنترل در بازه ی روزهای ۰ تا ۲۰

## ۶ نتیجه گیری

سرطان به عنوان یکی از بیماری های شایع غیر عفونی در کشورهای در حال توسعه روبه افزایش می باشد. با توجه به اهمیت بیماری سرطان به عنوان یک عامل مهم در مرگ و میر انسان ها، سعی در آن است که با مطالعه ی هر چه بیشتر و دقیق تر در مورد این بیماری، بتوان راه کاری در زمینه ی درمان یا کاهش رشد سلول های سرطانی ارایه کرد. در این پژوهش ابتدا با بررسی چگونگی تقسیمات سلول های سرطانی، یک مدل ریاضی رشد سلول های بنیادی و غیر بنیادی سرطانی بر حسب زمان معرفی شده است. با بررسی این مدل یک فعالیت پژوهشی جدید بر اساس اعمال یک داروی مشخص به عنوان عامل کنترل بیماری در مدل سلول های غیر بنیادی سرطانی انجام گرفت. با توجه به وضعیت مدل کنترل بهینه حاصل، جواب تحلیلی مدل معرفی و نتایج با موفقیت استخراج شد. آن گاه به منظور ارایه نتایج عددی، یک پیاده سازی و تحلیل عددی از مدل کنترل بهینه پیشنهادی ارایه گردید. برای انجام این امر فرض بر آن بوده است که ۳۰ روز بعد از شروع بیماری سرطان و رشد آن بر اساس مدل (۱۳)، درمان آغاز می شود و تجویز دارو تا ۲۰ روز پس از آن ادامه می یابد. به عبارتی، حالت روز ۳۰م مدل رشد بیماری بدون کنترل معادل با شرایط اولیه بیماری با وجود عامل کنترل (دارو) است. در ازای تجویز بهینه دارو، مطابق نتایج حاصل، مشاهده شد که پس از اتمام دوران درمان در مقایسه با مدل دینامیکی، تعداد سلول های سرطانی

کاهش چشم‌گیری داشته و میزان دوز تجویز دارو به مرور نیز کاهش می‌یابد. این نتیجه از آن جهت قابل اهمیت است که به سبب عوارض دارو بر روی سایر بافت‌های سالم بدن، با توجه به اثرات مثبت دارو در کاهش تعداد سلول‌های سرطانی، آسیب‌رسانی آن نیز به مرور کاهش می‌یابد. این در حالی است که مطابق بررسی‌های صورت‌گرفته در مدل دینامیکی، اگر کنترل بر بیماری صورت نگیرد، روند رشد سلول‌های سرطانی به شدت روبه‌افزایش خواهد بود و آسیب‌های جدی‌تری را در بیمار ایجاد می‌کند.

## فهرست منابع

- [۱] م. اصغر زاده، ا. پورحاجی، سلول‌های بنیادی و کاربرد آن‌ها، فصل‌نامه آزمایشگاه و تشخیص، شماره ۲۳، صص ۴۷-۳۹ (۱۳۹۳).
- [2] Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A., Morrison S.J. and Clarke M.F., *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*, Proceedings National Academic of Science USA. **100** (2003) 3983-3988.
- [3] Alizadeh A.M., Shiri S. and Farsinejad S., *Metastasis review: from bench to bedside*, Tumor Biology. **35** (2014) 8483-8543 .
- [4] Bahrami-Banan F, Sheikhha M.H, Ghasemi N, Majdizadeh M and Haghirsadat B.F., *Preparation and study of nano-niosomes containing doxorubicin and evaluation of its toxicity on acute myeloblastic leukemia cell line KG-1.*, Journal of Payavard Salamat. (2018) 309-323.
- [5] Bonnet D. and Dick J., *Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell*, Nature Medicine. **3** (1997) 730-737.
- [6] Cedars-Sinai Medical Center, *stem cell discoveries hold potential to improve cancer treatment: Finding could lead to new ways to fight disease and help patients recover faster*, Science Daliy, 25 Jan, [www.sciencedaliy.com/2022/01/220125162426.htm](http://www.sciencedaliy.com/2022/01/220125162426.htm) (2022).
- [7] Das P., Das S., Das P., Rihan F.A., Uzuntarla M. and Ghosh D., *Optimal control strategy for cancer remission using combinatorial therapy: A Mathematical model-based approach*, Chaos, Solitons and Fractals., <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2021.110789>. (2021).
- [8] Guo W., Lasky JL. and Wu H., *Cancer stem cells*, Pediatric Research. **4** (2006) 59-64.
- [9] Jeong Y.D., Kim K.S., Yunil R., Choi S., Iwami S. and Jung H., *Optimal feedback control of chemotherapy using Hamilton-Jacobi-Bellman equation*, Hindawi, Complexity, Article ID 2158052, 11 page, (2022).
- [10] Karkhane M., Marzban A., Rafiei A. and Akhtari J., *Cancer Stem Cells: Cell heterogeneity in cancer and nanotechnology approaches for their treatment*, Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. **26** (2016) 361-375.
- [11] Kelly P.N., Dakic A., Adams J.M. and Nutt S.L., *Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells*, Science. **5836** (2007) 317-337.
- [12] Meacci L. and Primicerio M., *Mathematical models for tumours with cancer stem cells*, Computational and Applied Mathematics, **37** (2018) 6544-6559.
- [13] Nikbakht M., Fakharzadeh Jahromi A. and Heydari A., *Presentation a mathematical model for prevention of bone metastases progressive by using optimal control*, Journal of Operational Research and Applications (Journal of Applied Mathematics). **4** (2016) 47-60.

- [14] Persaud S.P., Ritehey J.K., Kim S., Lim S., Ruminski P.G., Cooper M., Retting M.P., Choi J. and Dipersio J.,F., *Antibody-drug conjugates plus janus kinase inhibitors enable MHC-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, Journal of Clinical Investigation. 131(24) (2021) e14550.
- [15] Pinch E.R., *Optimal Control and the Calculus of Variations*, Oxford University Press, 1995.
- [16] Shahabi J., Heidarinasab A., Akbarzadeh A. and Arjmand M., *Investigation the efficacy of liposomal nanoparticles containing quantum dots loaded by Doxorubicin anticancer drug in treatment of breast cancer and providing a mathematical model for synthetic of conductance*, Journal of Knowledge and Healthin Basic Medical Sciences, 2020.
- [17] Suzanne L., Weekes S.L., Barker B., Bober S., Cisneros K., Cline J., Thompson A., Hiatky L., Hahnfeldt P. and Enderling H., *A multicompartement mathematical model of cancer stem cell driven tumor growth dynamics*, Bulletin of Mathematical Biology. 76 (2014) 1762–1782.
- [18] Termini C.M., Pang A., Li M., Fang T., Chang V.Y. and Chute J.P., *Syndecan-2 enriches for hematopoietic stem cells and regulates stem cell repopulating capacity*, Journal of Blood. 139 (2022) 188–204.



## A Control Model for the Growth of Cancer Stem and Non-Stem Cells for the Administration of Doxorubicin

A. Fakharzadeh J.<sup>1 6</sup>, F. Bahmani B.<sup>2</sup>, A. Taleei<sup>3</sup>

- (<sup>1</sup>) Department of Operations Research, Faculty of Mathematics, Shiraz University of Technology, Shiraz, IRAN.  
(<sup>2</sup>) Department of Operations Research, Faculty of Mathematical, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran  
(<sup>3</sup>) Department of Numerical Analysis, Faculty of Mathematical, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

Communicated by: Sohrab Effati

Received: 2022/1/23

Accepted: 2022/12/5

**Abstract:** Cells in all tissues of the body are constantly growing and dividing into new cells. Abnormal proliferation of tissues outside the body leads to cancer. In all tissues of the body, a type of cell, called a stem cell, is found that has the ability to become specialized cells in the same tissue to be able to compensate for damage in tissue disorders. In this paper, based on the existing mathematical model, the optimal control model is very effective for inhibiting this growth in exchange for prescribing a specific drug (doxorubicin) is presented. In order to minimize the number of cancer cells over time, the cancer control strategy has been modeled as a problem from the theory of optimal control during the effect of a specific drug on non-cancerous stem cells in this model. To solve this problem and prescribe the optimal dose of the drug, first with the help of the maximum principle of Pontriagin and then the analytical solution of the first-order differential equations, the optimal solution has been determined. In order to provide the optimal dose of the drug to the patient, the proposed solution is simulated numerically. This numerical implementation shows how by applying this amount of drug with a specific dose, how the number of cancer cells decreases over time, they will be.

**Keywords:** Stem cell, Cancer Stem Cell, Doxorubicin, Optimal control, Maximum principle of Pontriagin.



©2022 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<sup>6</sup>Corresponding author.

E-mail addresses: [a\\_fakharzadeh@sutech.ac.ir](mailto:a_fakharzadeh@sutech.ac.ir) (A. Fakharzadeh J.)

[fatih.bahmani2@yahoo.com](mailto:fatih.bahmani2@yahoo.com) (F. Bahmani B.)

[A.taleei@sutech.ac.ir](mailto:A.taleei@sutech.ac.ir) (A. Taleei)