

# النمذجة الرياضية لأورام المخ (جلايوما)

دعاء موسى الأحمدى

إشراف:

د. سارة عبد الرحمن آل الشيخ

د. هالة عبد الله آشي

## المستخلص

الورم الدبقي أو الجلايوما هو أكثر أورام المخ شيوعاً، وهو ورم خبيث، سريع الانتشار ومعدلات البقاء على قيد الحياة بعد الإصابة به منخفضة. لا تقتصر صعوبة وتعقيد الورم على حجمه أو موقعه الحساس في المخ، بل أيضاً تأثيره السلبي وتفاعله مع الخلايا الدبقية، والخلايا العصبية، والجهاز المناعي، وأيضاً مدى استجابته للعلاجات المختلفة. من الممكن للنمذجة الرياضية لتأثير هذه العوامل على نمو الورم- تحسين طرق واستراتيجيات علاجه، وبالتالي زيادة معدلات النجاة.

نستعرض في هذه الأطروحة أربعة نماذج رياضية باستخدام المعادلات التفاضلية العادية، تهدف النماذج إلى تبسيط وفهم ما يحدث في البيئة المحيطة بخلايا الورم، واستجابتها للعلاج الكيماوي. نبحث فيما إذا كان لدى الخلايا الدبقية وخلايا الجهاز المناعي القدرة على القضاء على الجلايوما أم لا. وندرس تأثير العلاج الكيماوي على نمو الورم.

يصف النموذج الأول التفاعل أو التنافس بين الجلايوما والخلايا الدبقية فقط. تمت دراسة الاستقرار المحلي والشمولي لنقاط الاتزان لإيجاد الشروط التي تضمن بقاء الخلايا الدبقية. أظهرت النتائج العددية أنه بدون تدخل طبي فإن الخلايا الدبقية غير قادرة على القضاء على الورم وبالتالي فإن الخلايا السرطانية ستنتشر داخل الدماغ. لذلك تم تعديل النموذج الأول لدراسة مدى تأثير الخلايا الدبقية على الخلايا العصبية، وتأثير العلاج الكيماوي على جميع الخلايا. يوضح النموذج أن موت الخلايا الدبقية يتسبب في موت الخلايا العصبية، في حين أن تزايدها لا يزيد من نمو الخلايا العصبية. إضافة إلى ذلك اتضح أن معدل جرعة المادة الكيماوية يلعب دوراً مهماً في الاستقرار المحلي لنقاط التوازن، وباستخدام قيم مختلفة للجرعات تم إجراء المحاكاة العددية لدعم تلك النتائج.

يُمثل النموذج الثالث التفاعلات بين خلايا الورم الدبقي، والخلايا الدبقية الصغيرة، وخلايا تي القاتلة. تمت دراسة شروط وجود واستقرار نقاط التوازن. أظهرت النتائج العددية عدم مقدرة خلايا تي القاتلة ولا الخلايا الدبقية الصغيرة على قتل

خلايا الورم. ونتيجة لذلك أُضيف العلاج الكيميائي إلى النموذج الرابع. تميز النموذج باحتوائه على نقطة توازن تمثل التعافي تمامًا من السرطان، ومن خلال الاستقرار المحلي أوجدنا مجموعة القيم لمعدل جرعة المادة الكيميائية التي تضمن القضاء على الورم، وعدم ظهوره ثانيةً.

# **Mathematical Modeling of Brain Tumors (Glioma)**

Dua Mousa Alahmadi

Supervised by

Dr. Sarah Al-Sheikh

Dr. Hala Ashi

## **Abstract**

Glioma is an invasive brain tumor associated with low survival rates and limited life expectancy. The complexity of glioma includes not only the heterogeneous cell population of the tumor and its location in the brain, but also its interaction with glial cells, neurons, immune system and responses to different kinds of treatments. Mathematical modeling of the impact of these factors on glioma growth can improve treatment strategies to maximize the chance of a cure.

In this thesis, we present four mathematical models using ordinary differential equations aiming to simplify the glioma interaction with the microenvironment and responses to chemotherapy. This thesis investigates whether or not glial cells and the immune system has the ability to eliminate glioma completely. Moreover, it studies the effect of the chemotherapeutic agent on the glioma growth.

The first model describes the competition between glioma and glial cells. Local and global stability conditions are obtained, that is, we found the conditions for the glial cells or the glioma to win the competition. Numerical results showed that untreated glioma invades the brain and destroys the glial cells.

Then the first model is modified to propose the dependence of neurons on glial cells and the attack of chemotherapy on all the cells. The second model shows that the death of glial cells causes the death of neurons, whereas, the growth of glial cells does not contribute to a change in the neural population. Furthermore, the infusion rate of chemotherapeutic agent plays a major role in the local asymptotic stability of all equilibrium points of the model. Moreover, several numerical simulations were conducted to support our theoretical findings. The numerical experiments vary according to the values of the infusion rate.

The third model describes the interaction among glioma cells, microglia and cytotoxic T lymphocytes (CTLs). The existence and the stability conditions of the equilibrium points are analyzed. Numerical results showed that neither microglia nor CTLs have the ability to eradicate the tumor. Because of this, we extended the model by including the chemotherapeutic agent (fourth model). The model has six equilibrium points and one of these points represents a cure state. Through local stability we found a range of values for the infusion rate that guarantee the elimination of glioma, as well as, preventing the glioma from reoccurring.