



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات

قسم الرياضيات الطبية

التميز في الرياضيات لنمو الورع وعلاجه

بحرث مقدم الى مجلس كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات كجزء من متطلبات نيل

شهادة البكالوريوس في علوم الرياضيات الطبية

من قبل الطالب

زيد موسى مجيد

بأشرافه:

م. فراس حسين مجبول

د. سجاد مهدي جابر

2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ"

(صدق الله العلي العظيم)

() / الآية:

الأهداء

المزنانار لهذه الحياة بوجوده

ابي الغالي

المزنازهرت هذه الدنيا بوجودها

امي الحبيبة

الرياحين حياتي

إخوتي واخواتي

شكر وتقدير

اول الشكر واخره اتقدم به الى المنعم الباري عز وجل الذي

احاطني برعايته الالهية العظيمة ويسر لي كل عسر والهمني الصبر

والقوة في شق طريقي نحو هذا النجاح

واتوجه بخالص شكري وتقديري وعظيم امتناني الى الاستاذة

الفاضلة

(م. فراس حسين مجهول) والدكتورة (د. سجي مهدي جابر)

لأرثائهما بحثي هذا بالمعلومات القيمة

المحتويات :

	نماذج اعتيادية مختلفة للنمو
	معادلات نمو الورم الديناميكية
	نموذج معادلة تفاضلية جزئية لنمو الورم
	نماذج متزايدة لنمو الورم

_____:

الرياضية العمليات الحيوية الديناميكية له تاريخ طويل.
العقدن الماضين التطبيق متزايد التقنيات الرياضية والفيزيائية
والحسابية والهندسية الهدف النهائي لفهم
السريري. يسمى السيليكية المريض
تركيبات طريقه يصبح
لتحسين رعاية هنا أساسيات الرياضية
المضيف وتلخيص المناهج .

_____:

الرياضية هي قوية الفرضيات وتأکید
ديناميات فهم الآلية الديناميكية .
الرياضية سريع نسبيًا التكاليف الهائلة
المختبرية والتغيرات البيولوجية وجه
معايرة هذه البيانات التجريبية السريرية [2,1] ويمكن تقييم الفرضيات
وخيارات تحليلها السريري [3,4].
تقنيات الكمية ويتم تطبيق متزايد الأساليب النظرية
بيولوجيا مهدت التفاضلية الخلايا
الفردية الطريق البيولوجيا السرطانية الكمية عقدين .

كما يجب الإشارة الى ان الورم هو عبارة عن كتلة من الانسجة تتكون بفعل انقسام الخلايا بمعدل

يتم تغذية الورم بواسطة المواد الغذائية التي تنتشر عن طريق الاوعية الدموية المجاورة ، كما
يمكن تشكيل اوعية دموية جديدة من اوعية دموية موجودة بواسطة عملية تدعى تولد الاوعية
(Angiogenesis) بتحريض من عامل مشكل الاوعية ، هذا العامل يحفز نمو إمدادات دموية

ويمكن ايضا نمو اورام خبيثة ثانوية ، و تتم هذه العملية بتحرير الملايين من الخلايا الخبيثة من
ان هذه الخلايا معظمها تُقتل نتيجة الصدمة التي تحدث اثناء
الانتقال داخل جدران الاوعية الدموية او عن طريق خلايا الجهاز المناعي المنتشرة كالخلايا القاتلة
الطبيعية (NK) والخلايا الليمفاوية التائية (T) .

وهناك خلايا مناعية اخرى تقاتل الخلايا الخبيثة هي البالعات و الخلايا المولدة لل
التي تنتجها هذه الخلايا تسمى اللمفوكينات ومن احد اللمفوكينات الشائعة المشتركة هو
اينترلوكين 2- (IL-2) او الانترفيرون (مضاد للفيروسات).

بعض الحالات قد تنجو الخلايا الخبيثة المنتشرة وتلتصق بالبطانة الداخلية للنسيج العضلي الذي يكون جدران الاوعية الدموية عندها تبدأ عملية تشكيل ورم ثانوي في منطقة مختلفة من الجسم فيما يتسبب في مزيد من الضرر للجسم .

و يجدر الاشارة الى ان ليس كل الاورام سرطانية فهي قد تكون اما حميدة او خبيثة ، الورم الخبيث هو سرطان بينما الحميد ليس كذلك .

وان احد الفروق الاساسية بين الورم الحميد والخبيث هو ان الورم الحميد لن ينتشر او ينتقل الى أجزاء بعيدة عن الورم الاصلي في الجسم ، وعادة بمجرد ازالته لن ينمو مرة اخرى فهو اما يستأصل جراحياً او انه ببساطة يترك في مكانه لينظر في كيفية التعامل معه (قرار ازالته او مراقبته يعتمد على حجم الورم ونوعه ومكان وجوده).

الهدف من البحث :

تهدف هذه الدراسة الى تقديم مقدمة كيفية
الرياضية وكيفية
استخدامها

$$\frac{d}{d} = \alpha c - \beta \quad (2)$$

هذه تفاضلية تيادية (ordinary differential equation)

أنه $t = 0$ البداية لدينا مليون خلية $C = 10^6$ يمكن ديناميكيات :

$dc / dt = 0$ = هذه يتغير الخلايا ويظهر

. من الجدير بالملاحظة ان $= 0$ = في هذه الحالة

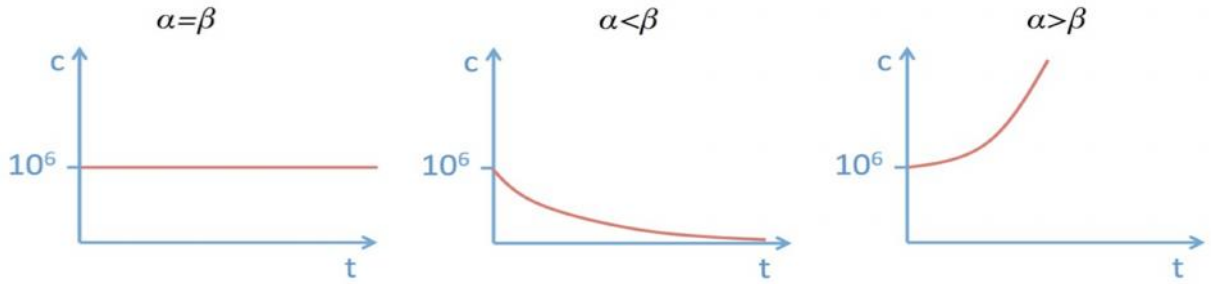
جميع الخلايا السكانية هي الخلية [5,6]. حيث يتم $\beta > 0$

($\frac{d}{d} > 0$) $> \beta$ يزداد الخلايا

يؤدي . ناحية . يتناقص روتيني

:

() = ($\frac{d}{d} < 0$) (1) .



(1). ديناميكيات الخلايا للمعدلات نسبية t للخلايا C=106 الخلايا $t=0$

(2) يمكن تخفيضه . حيث يمكن كتابة $c - \beta$ حيث $(\alpha - \beta)c$ = - يسمى

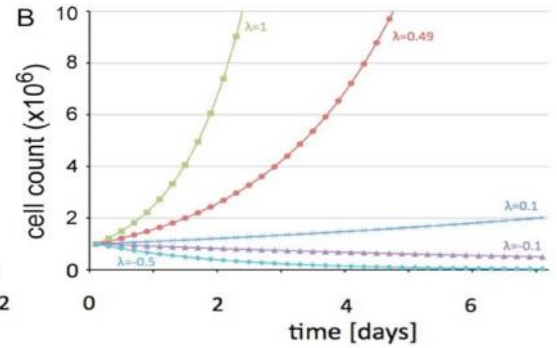
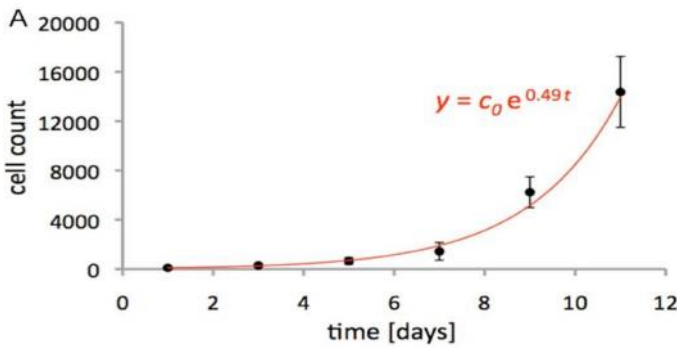
التفاضلية التغير الخلايا هي :

$$\frac{d}{d} = \lambda c \quad (3)$$

يقبل يظل < 0 , $= 0$ or > 0

يزيد . ويمكن البيانات التجريبية

السكانية لمعايرة هذا (2) .



() القياسية 5% التجريبية البيانات رياضي (A .(2))

(B .())

الديناميكية:

تحديد كبير وأهمال قيود .
 يؤدي الخاليا
 سريع البداية يتباطأ [7,8].
 يجب يعتمد c يظل [9].

$$\frac{d}{d} = f(c) \cdot c \quad (4)$$

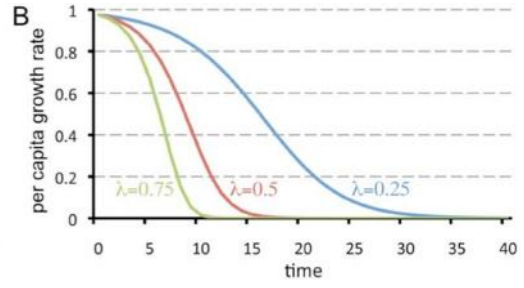
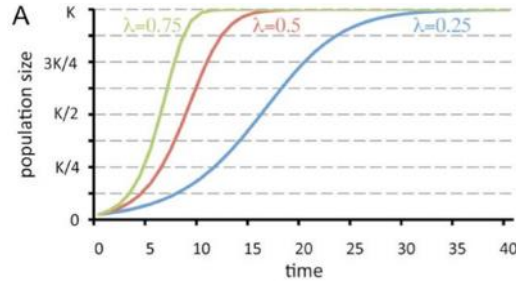
يتم كلاسيكي نصيب يعتمد
 الاستيعابية للمضيف K [10]

$$\frac{d}{d} = \lambda c \left(\frac{k - c}{k} \right) = \lambda c \left(1 - \frac{c}{k} \right) \quad (5)$$

حيث $f(c) = \lambda(1 - c/k)$ يقل زيادة C
 $C \ll K$ $1 - \frac{c}{K}$

هو تقريبا مبين (3). الاستيعابية
 $0 < K$ $\left(1 - \frac{c}{K} \right)$

ويبين (3) يعتمد
 K لمعايير .



الديناميكية

(A . (5)

K.(A .

(3)

الاستيعابية:

هو اللوغاريتم

$$\frac{d}{d} = -\lambda c \ln \left(\frac{c}{k} \right) \quad (6)$$

(5) السريع يحاكي

(3) (4)

الخلية بيئة مرضية يمكن نفسها غير يؤدي زيادة

زيادة الأغشية القاعدية

غياب يمكن أيضا

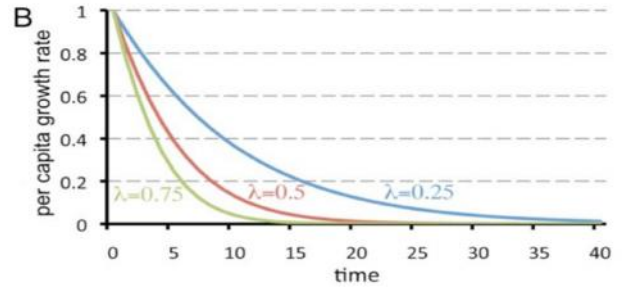
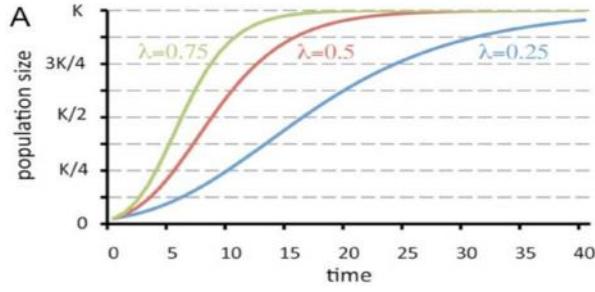
الأوعية الضرورية الغذائية توفرها الأوعية الدموية المضيئة.

يؤدي الغذائية الأكسجين الدموية يكون

يمكن الاستيعابية الخلايا وموت الخلايا [5]

يتفاعل للأوعية المؤيدة يدعمه تزويد الأوعية الدموية

. تتغير K يعطي الأوعية الدموية المضيئة



الديناميكية (B . (6)

K. (A .

(.)

، يتبين لنا ان تثبيط الاوعية الدموية هي

استهلاك

: يتم التعبير المتغيرات K

[11] ()^{2/3}

$$\frac{d}{d} = \phi c - \varphi c^{2/3} \quad (7)$$

الأوعية الدموية للتحرير

التحفيزية

حيث c

الأوعية الدموية توليدها

تثبيط $\varphi c^{2/3}$

إيجابية لتحفيز الأوعية وتثبيطها

حيث φ

التأثيرات

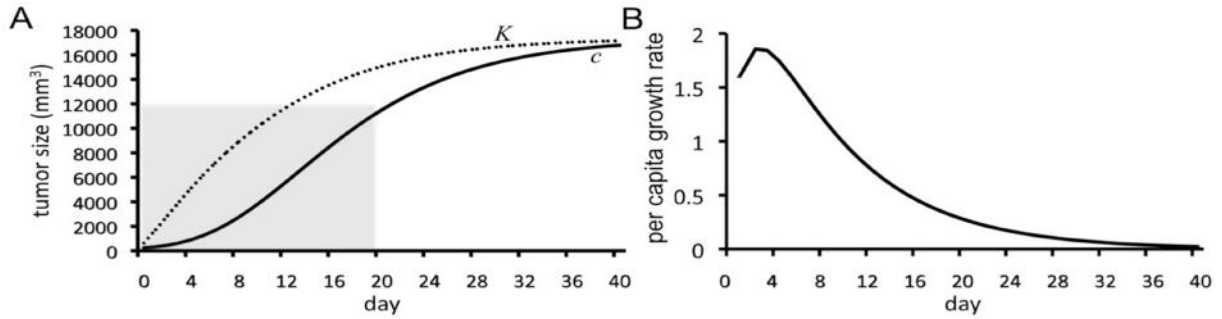
التحفيز وفيرة

البداية يتم تسريع

(5) .

الأوعية الدموية

المنبه يعطي



(5) ديناميكية. (A) المتزايد C57BL/6 (B. [11] الديناميكية

$$\varphi = 0.00873$$

$$= 5.85 \quad \lambda = 0.192$$

K

C

ديناميكية. (A)

(5)

الديناميكية

(B. [11])

C57BL/6

المتزايد

_____ :

يمكن يتبع استراتيجيتين مختلفتين. يمكن يحدث
 الخلية السرطانية طريق تحريض
 الاستيعابية. يمكن تضمين طريق
 التفاضلية. بسهولة

(6) (7)

[11] Hahnfeldt

$$\frac{d}{d} = -\lambda c l c \left(\frac{c}{k} \right) - \xi c \quad (8)$$

حيث c

$$\frac{d}{d} = \phi - \varphi \frac{2}{c^3} - v g(t) \quad (9)$$

للأوعية. v g(t)

خلية

يؤدي

(6) كما يبين (5)

كيمائي

يمكن تصورها

0 1

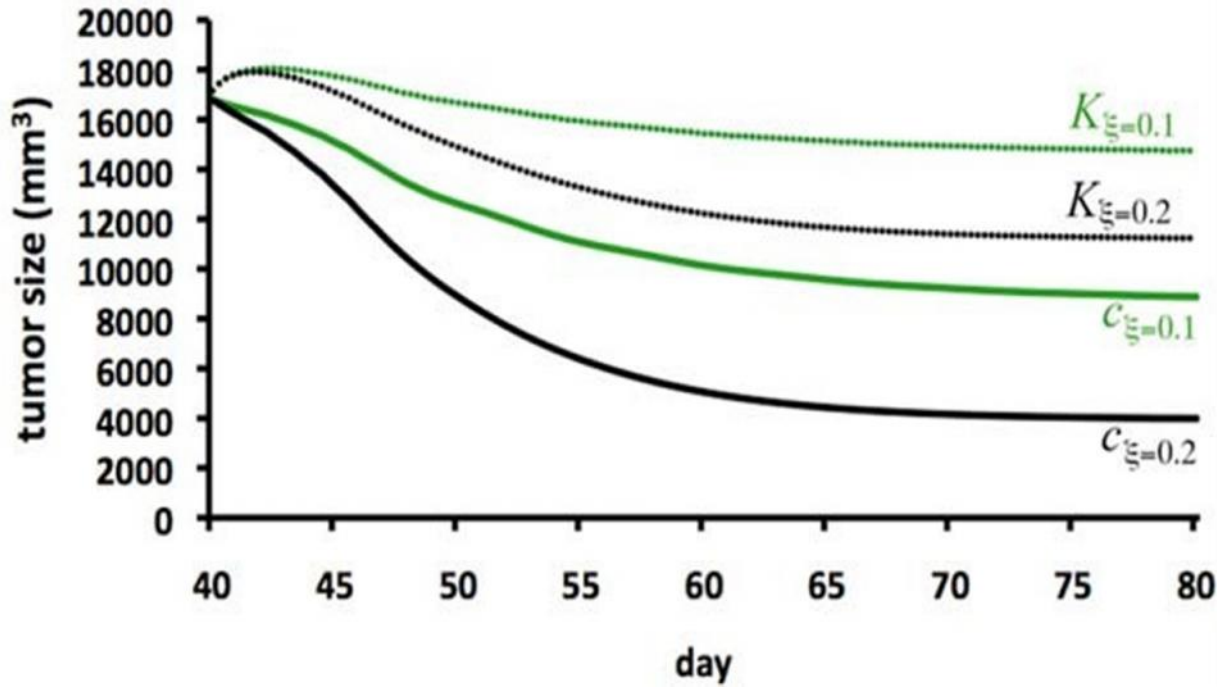
40 يومًا (5)

لهذه الخلية

تركيز الأوعية الدموية [11] جزيئا الأدوية الأوعية تتضمن تركيزات تثبيط $g(t)$

$$g(t) = \int_0^1 a(t') e^{-c_i(t-t')} dt' \quad (1)$$

حيث ان $a(t')$ هي $c_i(t-t')$ يتم فيها تركيز إزالة



اليوم 40

تطبيق

خلية

(6)

معادلة تفاضلية جزئية لنمو الورم:

لتفاضلية الأعتيادية نها مفيد
خلايا جه هذا لنهج هو
يموت . للأخايا السرطانية أجسادهم
الأولية المحلية البعيدة لتأسيس
ثانوية. هذه النقلة هي الرئيسي .
هما عمليتان حيويتان مكانيتان هامتان يمكن محاكاتها
التفاضلية الجزئية (PDE) .

هذه يوصف n
(x,y,z) or (x,y),(x) اثنين
أنه قياستها بين 0%-100% هذا
0-1 يعد المتغير n التغييرات
المكانية . n جزئية لمتغيراتها
الجزئية فيما يتعلق t يمكن ان تكتب $\frac{\partial}{\partial}$
النسيج هو وهو حيوي

عملية كبير :
() الخايا السرطانية العديد الأنزيمات المهينة (MDEs).
() MDEs بتدمير المحيطة الخلية (ECM).
() الخايا السرطانية المحيطة والهجرة.

Gawliniski Gatenby (1996) تطوير

السرطانية
يوضح تأثير أيونات H^+ تدهور المحلية يسمح للخلايا

السرطانية () الورمية (C) أيونات H^+ (m) الخلية () نسيج
المضيف (v) هي يلي:

$$\frac{\partial}{\partial t} = \nabla (D_c(1 - v)\nabla c) + \rho (1 - c)$$

حيث $(D_c(1 - v))$ هو الانتشار غير الخطي ،

$\rho (1 - c)$ هو النمو اللوجستي ،

حيث D_c هو ()

$$\frac{\partial}{\partial t} = \nabla^2 m + \delta(c - m)$$

2m هو الانتشار

$\delta(c - m)$

$$\frac{\partial}{\partial t} = v(1 - v) - \gamma$$

$v(1 - v)$

γ هو الانحلال .

هو الخلايا السرطانية () δ () الأيونات H^+ الخلية () يتبين
(يؤخذ أيضاً ليكون مساوياً (

الخلايا السرطانية غير (يعتمد

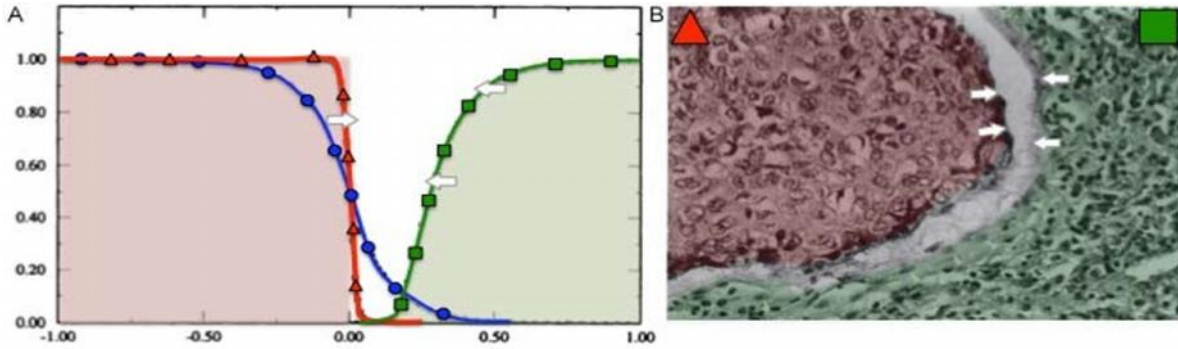
الطبيعية عالية الطبيعية

الطبيعية (أيونات H^+

الطبيعية. أيونات H^+ أيضاً ويفترض غياب الخلايا السرطانية [12].
لوجستي

Gawlinski Gatenby بين الخلايا الطبيعية

والسرطانية [12]. هذا دموية مجهرية هيماتوكسيلين إيوسين (H & E) الغازية (7).



(7) . والتأكيد التجريبي (A . الحسابية. يفرز (أيونات H^+) (

الخلية السليمة) بين واجهة .

(السهم البيضاء). (B) هيماتوكسيلين - يوزين (H & E) مجهرية للواجهة بين والمضيف يكشف بين الخلايا (السهم البيضاء)

وجاولينسكي [12] .

المهينة m الخلية الموجهة هذه PDE
 v () حيث عملية هجرة جزيئات
 الخلية الرئيسية هجرة خلية .
 (1996) Perumpanani , et.al [13] نموذج رياضي

مزيج الحاسوبية والتحليل
 الخلايا السرطانية المضيئة.

هجرة الخلية من قبل Anderson , et.al (2000) [14] حيث
 تأثير (الخلية)

:

$$\frac{\partial}{\partial t} = D_c \nabla^2 c - \gamma \nabla \cdot (c \nabla v)$$

حيث $D_c \nabla^2 c - \gamma$ يمثل الانتشار ،
 $\gamma \cdot (c \nabla v)$ يمثل هجرة الخلية .

$$\frac{\partial}{\partial t} = \nabla^2 m + \alpha - \beta$$

$\nabla^2 m$

α يمثل الانتاج ،

β فهو الانحلال .

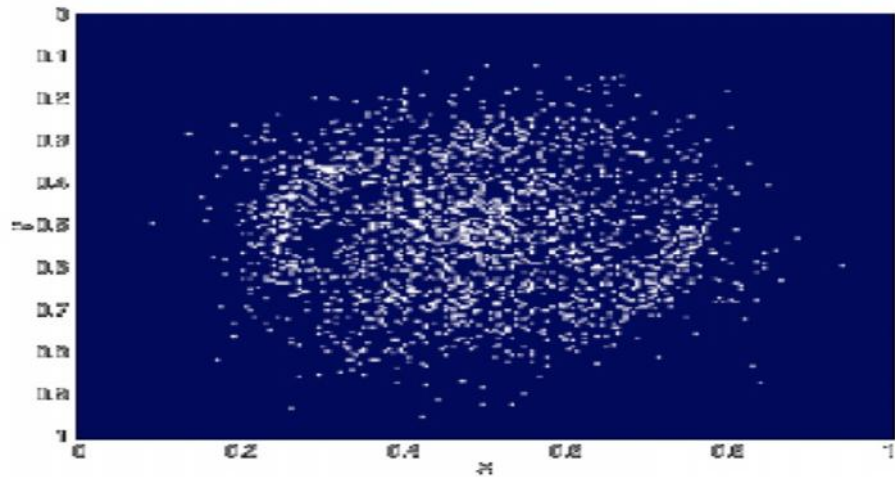
$$\frac{\partial}{\partial t} = -\eta m$$

ηm هو الانحلال .

هذا الخلية السرطانية
يتم تضمين الخلايا التركيز هجرة

متزايدة :

كونه
هجرة الخلية Anderson, et.al (2000) أيضًا
الخلايا السرطانية ()
الحاسوبية لهذا
يمكن تهاجرها
" الهامش " للنسيج
" الجراحين. هذا هو
العشوائية
ويبين (8) نتيجة نموذجية حسابية
الخلايا السرطانية الفردية الإنزيمات المهينة
(والتقطيع). يتضح
الطبيعة العشوائية
النسيج الطبيعي
يمكن توقعه PDE .



(8) . نتيجة العينة الطبيعية كبير .
[14]. يوضح الخلايا السرطانية الفردية يمكن

التقنيات

تطوير

الوكيل [20,18]

Potts [16 17] والأوتوماتية الخلوية

[22 23].

[15 21]

الهجين

والنهج

هي إمكانية

الميزة

بين

الهامة

يمكن

الخلايا

المظهرية

بعين

" حيث يمكن

تطوير يسمى "

التفاضلية العادية ويمكن ربطها

الخلايا

[19 22].

شابه

الماضية

هجينة

تطوير

(البداية

الأوعية)

وهو

هام

الزمانية المكانية للخلايا البطانية n

PDEs يصف

يلي :

a (TAF)

الأوعية الوعائية

يمثلها v

الخلية

$$\frac{\partial}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (x(a)n \nabla a) - \nabla \cdot (\rho \nabla v)$$

حيث $D_n^2 n$ هو

كيميائي

$(x(a)n a)$ هو

(ρv) يمثل هجرة الخلية .

$$\frac{\partial}{\partial t} = \beta n - \gamma$$

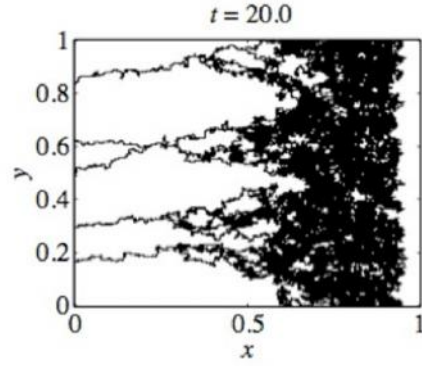
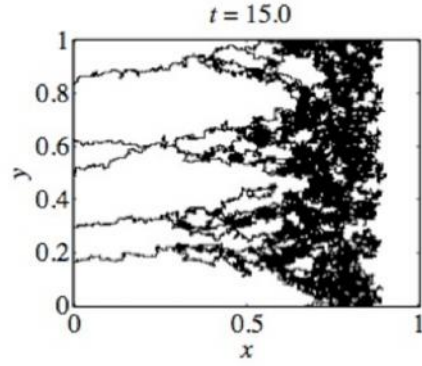
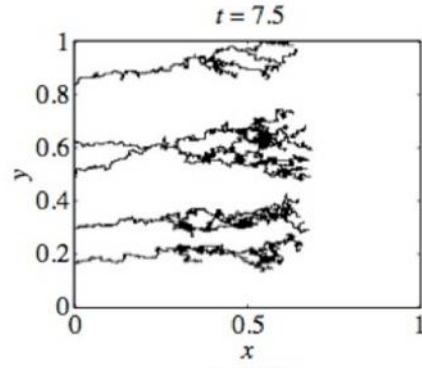
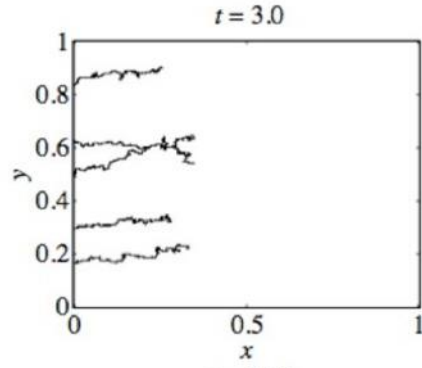
n يمثل الانتاج ،

هو γ .

$$\frac{\partial}{\partial} = -\eta n$$

في هذه المعادلة ηna يمثل الامتصاص .

الكيميائي	طريق	الهجرة الموجهة	الخلايا البطانية
	يتم توجيه الهجرة	(haptotaxis VEGF)	TAF
		الخلية [24 25].	الفبرونيكتين
تشبه		الحاسوبية	الخلوية
شعرية		(9) [26,27]	هو
متزايدة	العقدن الماضيين.	طريقها	الرياضية
	البيانات التجريبية وأظهرت	كمية بسيطة	هنا كيف
		البيولوجية	كيف يمكن استخدامها
		العمليات	



[28]. تستجيب الشعيرات الدموية الفردية)

TAF fibronectin لتشكيل شعيرية يمكن توصيلها

المتميز

الأيسر) كيميائياً

(الأيمن)

(). نتيجة

)

- [1] Wang CH, Rockhill JK, Mrugala M, et al. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer Res* 2009; 69(23): 9133-40.
- [2] Gao X, McDonald JT, Hlatky L, Enderling H. Acute and fractionated irradiation differentially modulate glioma stem cell division kinetics. *Cancer Res* 2013; 73(5): 1481-90.
- [3] Rockne R, Rockhill JK, Mrugala M, et al. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Phys Med Biol* 2010; 55(12): 3271-85.
- [4] Powathil GG, Gordon KE, Hill LA, Chaplain MAJ. Modelling the effects of cell-cycle heterogeneity on the response of a solid tumour to chemotherapy Biological insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *J Theoretical Biol Elsevier*; 2012; 308(C): 1- 19.
- [5] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Med* 1995; 1(2): 149-53.
- [6] Enderling H. *Cancer Stem Cells and Tumor Dormancy. Advances in Experimental Medicine and Biology.* New York, NY: Springer New York; 2012. pp. 55-71.
- [7] Skehan P. On the normality of growth dynamics of neoplasms in vivo: a data base analysis. *Growth* 1986; 50(4): 496-515.
- [8] Norton L. Cancer stem cells, self-seeding, and decremented exponential growth: theoretical and clinical implications. *Breast Dis. IOS Press* 2008; 29(1): 27-36.
- [9] Sachs RK, Hlatky LR, Hahnfeldt P. Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical Computer Modelling Elsevier* 2001; 33(12): 1297-305.
- [10] McAneney H, O'Rourke SFC. Investigation of various growth mechanisms of solid tumour growth within
- [11] Hahnfeldt P, Panigrahy D, Folkman J, Hlatky L. Tumor development under angiogenic signaling: a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Res* 1999; 59(19): 4770-5.
- [12] Gatenby RA, Gawlinski ET. A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Res* 1996; 56(24): 5745-53.
- [13] Perumpanani AJ, Sherratt JA, Norbury J, Byrne HM. Biological inferences from a mathematical model for malignant invasion. *Invasion Metastasis* 1996; 16(4-5): 209-21.

- [14] Anderson ARA, Chaplain MAJ, Newman EL, et al. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis. *Computational Mathematical Methods Med* 2000; 2(2): 129-54.
- [15] Anderson ARA. A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion. *Mathematical Med Biol* 2005; 22(2): 163-86.
- [16] Turner S, Sherratt JA. Intercellular adhesion and cancer invasion: a discrete simulation using the extended Potts model. *J Theoretical Biol* 2002; 216(1): 85-100.
- [17] Popawski NJ, Agero U, Gens JS, et al. Front instabilities and invasiveness of simulated avascular tumors. *Bull Math Biol* 2009; 71(5): 1189-227.
- [18] Kansal AR, Torquato S, Harsh GR IV, et al. Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *BioSystems* 2000; 55(1-3): 119-27.
- [19] Zhang L, Wang Z, Sagotsky JA, Deisboeck TS. Multiscale agentbased cancer modeling. *J Math Biol* 2008; 58(4-5): 545-59.
- [20] Enderling H, Anderson ARA, Chaplain MAJ, et al. Paradoxical dependencies of tumor dormancy and progression on basic cell kinetics. *Cancer Res* 2009; 69(22): 8814-21.
- [21] Rejniak KA, Anderson ARA. Hybrid models of tumor growth. *WIREs Syst Biol Med* 2010; 3(1): 115-25.
- [22] Ramis-Conde I, Chaplain MAJ, Anderson ARA. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue. *Mathematical Computer Model* 2008; 47(5-6): 533-45.
- [23] Ramis-Conde I, Drasdo D, Anderson ARA, Chaplain MAJ. Modeling the Influence of the E-Cadherin--Catenin Pathway in Cancer Cell Invasion: A Multiscale Approach. *Biophys J* 2008; 95(1): 155- 65.
- [24] McCarthy JB, Palm SL, Furcht LT. Migration by haptotaxis of a Schwann cell tumor line to the basement membrane glycoprotein laminin. *The J Cell Biol* 1983; 97(3): 772-7.
- [25] Davis JM, John JS, Cheung HT. Haptotactic activity of fibronectin on lymphocyte migration in vitro. *Cellular Immunol* 1990; 129(1): 67-79.
- [26] Macklin P, McDougall S, Anderson ARA, et al. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *J Math Biol* 2008; 58(4-5): 765-98.
- [27] McDougall SR, Anderson ARA, Chaplain MAJ. Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: Clinical implications and therapeutic targeting strategies. *J Theoretical Biol* 2006; 241(3): 564-89.
- [28] Anderson AR, Chaplain MA. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bull Math Biol* 1998; 60(5): 857-99.

