



عنوان الرسالة:

التحليل الرياضي لبعض نماذج علاج السرطان

اسم الطالب:

نجوى عطوي سمران الجهني

اسم المشرف:

د. سلمى محمد ابوراس الطويرقي د. ايمان احمد محمد سمباوه

المستخلص

على الرغم من التقدم في علاجات السرطان التقليدية مثل العلاج بالجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي، إلا أن هذه العلاجات غالباً ما يُصاحبها تأثيرات سلبية وضارة بالمريض. لذلك هناك حاجة ماسة للبحث عن طرق علاجية جديدة. لحسن الحظ فقد مهدت التطورات في الهندسة الوراثية الطريق لعلاج جديد للسرطان يعرف بالعلاج بالفيروسات. يستخدم هذا العلاج الفيروسات المعدلة وراثياً لإصابة الخلايا السرطانية بالتحديد والتكاثر داخلها وتدميرها دون إتلاف الخلايا الطبيعية. أشارت الأبحاث الحالية والتجارب السريرية إلى أنه يمكن استخدام هذه الفيروسات لوحدها أو بالاشتراك مع علاجات أخرى.

في هذه الرسالة، نقوم ببناء وتحليل ستة نماذج رياضية في شكل معادلات تفاضلية عادية وجزئية من أجل دراسة ديناميكية العلاج الفيروسي وفهم التفاعل بين خلايا الورم والفيروسات العلاجية. الغرض من هذه الرسالة هو اكتساب نظرة ثاقبة حول العوامل الرئيسية التي تؤدي إلى نجاح العلاج بالفيروسات، ومعرفة كيف يمكن أن تؤثر استجابة الجهاز المناعي على نتائج العلاج وأيضاً تحديد فاعلية الفيروسات العلاجية جنباً إلى جنب مع العلاج الإشعاعي في قتل الورم.

نقدم أولاً نموذج مكون من معادلات تفاضلية عادية يصف بالتحديد التفاعل بين الخلايا السرطانية غير المصابة بالفيروس والاستجابة المناعية. تم إيجاد خمس نقاط اتزان واحدة منها توضح تأثير الجهاز المناعي على فاعلية العلاج الفيروسي حيث يقتل كلاً من الخلايا المصابة والفيروسات. وكذلك تم التحقق من وجود نقاط الاتزان واستقرارها المحلي وفقاً لمعايير معينة. تم إجراء محاكاة عددية للتأكد من النتائج النظرية. كذلك تم إجراء تحليل للمعاملات لتوضيح تأثيرها على نتائج العلاج بالفيروسات. بعد ذلك نقوم بتطوير النموذج السابق ليأخذ بالاعتبار أبعاد الخلايا. قمنا بتطوير نظام يتكون من معادلات تفاضلية جزئية تصف الديناميكيات الزمانية والمكانية للخلايا السرطانية والعلاج الفيروسي في ظل وجود استجابة مناعية. نفترض أن الفيروس يتم إعطائه بشكل مستمر ونقوم بعمل محاكاة عددية للنظام ونحل المعادلات البيولوجية المهمة. تشير النتائج العددية إلى أن العدوى الفيروسية العالية تلعب دوراً مهماً في تحسين نتائج العلاج. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تؤدي الاستجابة المناعية القوية إلى تحسين نتيجة العلاج الفيروسي إذا كان معدل القتل المناعي للخلايا السرطانية مرتفع.

لمعرفة تأثير العلاجات المشتركة على نمو الأورام قمنا باقتراح نظاماً يتكون من معادلات تفاضلية عادية يجسد ديناميكية نمو الأورام العدوانية عند تقديم العلاج بالفيروسات بالاشتراك مع العلاج الإشعاعي. قسمنا فترة العلاج إلى مرحلتين من خلال تقديم نموذجين رياضيين. قمنا أولاً بصياغة نموذج يجسد العلاج الفيروسي باعتباره المرحلة الأولى من العلاج. بعد ذلك، قمنا بتطوير النموذج ليشمل العلاج الإشعاعي بالاقتران مع العلاج الفيروسي باعتباره المرحلة الثانية من العلاج. سيتم إجراء تحليل نوعي شامل لكلا النموذجين. أيضاً، سيتم إجراء التجارب العددية لدعم النتائج التحليلية. كذلك سنقوم بإجراء تحليل للمعاملات من أجل التحقيق في تأثيرها على نتائج العلاج. تشير نتائج التحليل إلى أن العلاج المشترك بين الفيروسات والإشعاع يعتبر أكثر فاعلية من العلاج بالفيروسات لوحده حيث من خلاله يمكن الوصول إلى موت كامل للورم. قمنا بتطوير النموذجين السابقين (النموذج الثالث والرابع) من خلال النظر في البعد المكاني للخلايا السرطانية، لذا سنقترح نموذجين في شكل معادلات تفاضلية جزئية (النموذج الخامس والسادس). تضمّن النموذج الخامس العلاج الفيروسي لوحده، حيث قمنا بحل النموذج عددياً لقيم مختلفة من المعاملات مع الأخذ بالاعتبار أن الفيروس يعطى بصفة مستمرة. في حين أن النموذج السادس يتضمن تأثير العلاج الإشعاعي بالاقتران مع العلاج الفيروسي، تطرقنا لثلاث حالات لطريقة إعطاء الإشعاع: إعطاء مستمر بجرعة ثابتة ومتناقص ودوري، قمنا بدراسة النموذج عددياً. أظهرت النتائج العددية أن العلاج المشترك يؤدي إلى موت الورم بشكل كامل بشرط أن يكون إعطاء الإشعاع بصورة ثابتة أو دورية. أيضاً، أشارت هذه الدراسة إلى أن هناك توقيت مثالي لإدراج العلاج الإشعاعي كما أن هناك جرعة مثالية للإشعاع تعملان على تحسين نتائج العلاج.



عنوان الرسالة:

Mathematical analysis of some models on cancer treatment

اسم الطالب:

Najwa Otaywi Al-Johani

اسم المشرف:

Dr. Salma Al-Tuwairqi

Dr. Eman Simbawa

ABSTRACT

Despite advances in traditional cancer treatments such as surgery, radiation therapy and chemotherapy, these therapies are considered low efficacy and high toxicity for patients. Thus, new therapeutic strategies are urgently needed. Fortunately, the advances in genetic engineering paved the way for a new therapy for cancer, which is called virotherapy. This treatment uses genetically engineered viruses to selectively infect, replicate in, and destroy cancer cells without damaging normal cells. Furthermore, current researches and clinical trials have indicated that these viruses can be delivered as a single agent or in combination with other therapies.

In this thesis, we construct and analyze six mathematical models in the form of ordinary differential equations (ODE) and partial differential equations (PDE) in order to examine the dynamics of virotherapy (alone and combined with other treatments) and understand the interaction between tumor cells and oncolytic viruses. The thesis seeks to gain insight on which key factors lead to treatment success, describe how the immune system influences the outcome of virotherapy treatment, and determine the efficacy of oncolytic viruses combined with radiation therapy in tumor eradication.

First, we present an ODE model (model 1) that includes, in the dynamics of virotherapy, the interaction between uninfected tumor cells and immune response. The model is analyzed qualitatively producing five equilibrium points. One of these equilibriums demonstrates the effect observed in virotherapy, where the immune system demolishes infected cells as well as viruses. Moreover, the existence and local stability of the equilibrium points are established under certain criteria. Furthermore, numerical simulations are performed to display the agreement with the analytical results. Also, parameter analysis is carried out to illustrate which parameters in the model affect the outcome of virotherapy. Then model 1 is extended to include the spatial evolution of cells. Therefore, in model 2, we develop a system of PDE which describes the spatiotemporal dynamics of cancer cells under virotherapy treatment and immune response. We carry numerical simulations of the system and analyze the important biological parameters with a continuous delivery of the virus. The numerical results suggest that high viral infection plays an important role in improving the treatment outcomes. Moreover, strong immune response can improve the result of virotherapy along with high immune killing rate of cancer cells.

In models 3 and 4 we propose systems of ODE embodying the dynamics of aggressive tumor growth under radiovirotherapy treatment. Here, we divided the treatment period into two phases, consequently, we present two mathematical models. First, we formulate the virotherapy model as a Phase I of the treatment. Then, we extend the model to include radiotherapy in combination with virotherapy as a Phase II of the treatment. A comprehensive qualitative analysis are conducted of both models. Furthermore, numerical experiments are performed to support the analytical results. Also, parameter analysis is carried out to investigate the effect of parameters on the outcome of the treatment. Analytical results reveal that radiovirotherapy is more effective and a good alternative to virotherapy which is capable of complete eradication of tumors. Finally, we develop models 3 and 4 by considering the spatial variation of cancer cells. Thus, we propose two models (models 5 and 6) in the form of PDEs to investigate the spatiotemporal dynamics of tumor cells under radiovirotherapy treatment. We first present model 5 for virotherapy and solve it numerically for different values of the parameters with a continuous delivery of the virus. We then extend the virotherapy model to include the effect of radiotherapy in combination with virotherapy (model 6). Numerical investigations are carried out for three modes of the radiation delivery: constant, decaying, and periodic delivery. The numerical results show that the radiovirotherapy leads to a complete tumor eradication provided that

the delivery of radiation is constant or periodic. Moreover, we show that there is optimal timing for radiation administration, as well as, an optimal dose that improves the results of treatment.