Rezumat al tezei de doctorat

MGHAMES RAGHEB

Titlu: ***"Ecuaţii diferenţiale cu întarziere şi ecuaţii cu derivate parţiale care modelează procese biologice cu aplicaţii în boli hematologice şi tumori solide"***

Conducător ştiinţific: **Prof.dr. Andrei HALANAY**

Cuvinte cheie: **Ecuaţii diferenţiale cu întarziere- Ecuaţii cu derivate parţiale- Modelare matematică - stabilitate - caz critic- ecuaţie Cahn–Hilliard- Leucemie Acută Limfoblastică- Tumoare solidă.**

Cuprins

Modelarea matematică este folosită pentru a studia efectele diferitelor componente şi pentru a prezice comportamentul acestora. De peste 250 de ani, teoria modelării matematice a fost studiată în contextul modelelor care utilizează ecuaţii diferenţiale cu întarziere şi ecuaţii cu derivate parţiale. Importanţa efectelor ereditare surprinse de aceste modele a fost remarcată încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea. Modelele matematice sunt folosite în numeroase domenii de cercetare, printre care se numără: ştiinţe naturale, inginerie, ştiinţe sociale, etc.

În această teză sunt prezentate şi studiate modele matematice cu aplicaţii în biologie. Lucrarea este structurată în două părţi şi conţine, în total, şapte capitole.

În prima parte a tezei, am introdus un model matematic bazat pe ecuaţii diferenţiale cu întarziere pentru Leucemie Acută Limfoblastică (LAL) sub tratament. Acest model conţine un compartiment pentru eritropoieză, un compartiment pentru leucopieză şi un compartiment pentru limfopoieză; aceste procese biologice au fost cuplate cu dinamica 6-mercaptopurinei (6-MP), medicament folosit în terapia de mentenanţă. Pentru fiecare compartiment, am determinat punctele de echilibru şi am efectuat studiul de stabilitate.

În cea de-a doua parte, am studiat o serie de generalizări ale ecuaţiei Cahn–Hilliard cu sursă de masă (en. mass source), înzestrată cu condiţii de frontieră Neumann, cu aplicaţii în biologie. În acest context, am discutat problema staţionară asociată ecuaţiei Cahn–Hilliard cu sursă de masă. Am demonstrat existenţa unei soluţii unice a problemei. În continuare, am considerat o schemă numerică a modelului bazată pe o discretizare finită a elementelor în spaţiu şi o schemă inversă Euler în timp pentru problema evolutivă asociată ecuaţiei Cahn–Hilliard cu sursă de masă. În urma obţinerii unor estimări pentru eroarea soluţiilor numerice, am demonstrat că schema semi-discretă converge către problema continuă. În plus, am demonstrat stabilitatea schemei propuse, fapt ce ne-a permis să deducem convergenţa problemei discrete către cea semi-discretă. Nu în ultimul rând, am efectuat simulări numerice care au confirmat rezultatele teoretice şi au demonstrat eficienţa schemei propuse, atât pentru modelul de creştere tumorala canceroasă, cât şi pentru modelul de retuşare de imagine.

Prima Parte: Analiza unui model de ecuaţii diferenţiale cu întârziere pentru Leucemie Acută Limfoblastică sub tratament

Această parte conţine trei capitole (capitolele 1, 2 şi 3). În această parte, am introdus un model de ecuaţii diferenţiale cu întârziere pentru Leucemie Acută Limfoblastică (LAL) sub tratament. Acest model conţine un compartiment pentru eritropoieză, un compartiment pentru leucopieză şi un compartiment pentru eritropoieză; procesele au fost cuplate cu dinamica 6-mercaptopurinei (6-MP), medicament folosit în terapia de mentenanţă. Pentru fiecare compartiment, am determinat punctele de echilibru şi am efectuat studiul de stabilitate.

Capitolul 1. Fundamente matematice. În acest capitol, am oferit o scurtă introducere în teoria ecuaţiilor diferenţiale cu întârziere. Am amintit cele mai importante teoreme necesare pentru studiul stabilităţii sistemelor de ecuaţii diferenţiale cu întârziere folosind ecuaţia caracteristică şi funcţionala Lyapunov-Krasovskii.

Capitolul 2. Aspecte biologice. În acest capitol, am prezentat aspectele şi procesele biologice care sunt incluse în modele. De asemenea, am menţionat principalele ecuaţii diferenţiale cu întârziere care au influenţat construcţia modelelor.

Capitolul 3. Modelul matematic. În acest capitol, am introdus un model pentru eritropoieză, un model pentru leucopoieză şi un model pentru limfopoieză, cuplate cu dinamica medicamentului 6-MP folosit în terapia de mentenanţă.

Variabilele de stare sunt populaţii de celule. Având în vedere că nu putem discuta despre densităţi negative de celule, pozitivitatea soluţiilor sistemelor este o caracteristică vitală a modelului. Astfel, primul rezultat important prezentat este legat de pozitivitatea soluţiilor.

Modelul care descrie procesul de eritropoieză este format din şapte ecuaţii diferenţiale cu două întârzieri. Modelul surprinde dinamica dintre celulele eritroide de tip stem pe termen scurt, eritrocite, cantitatea de 6-MP din stomac, cantitatea de 6-MP din plasmă şi concentraţia de 6-TGN (nucleotide tioguaninice) din celulele roşii din sânge.

Modelul care include răspunsul tratamentului devine:

$$\dot{z} = f_i(z, z_{\tau_j}), i = \overline{1,7}, j = \overline{1,2} \tag{1}$$

$$\begin{aligned}
\dot{z}_1 = \;& -\tfrac{\gamma_0}{1+z_3^\alpha} z_1 - \tfrac{\tilde{R}_m z_7}{\tilde{R}_{50}+z_7} z_1 - (\eta_{1e} + \eta_{2e}) k_e(z_3) z_1 - (1 - \eta_{1e} - \eta_{2e}) \beta_e(z_1, z_3) z_1 \\
& +2 z_4 (1 - \eta_{1e} - \eta_{2e}) \beta_e(z_{1\tau_1}, z_{3\tau_1}) z_{1\tau_1} + \eta_{1e} z_4 k_e(z_{3\tau_e}) z_{1\tau_1} \\
\dot{z}_2 = \;& -\gamma_2 z_2 + \tilde{A}_e k_e(z_{3\tau_2}) z_{1\tau_2} \\
\dot{z}_3 = \;& -k z_3 + \tfrac{a_1}{1+z_2^n} \\
\dot{z}_4 = \;& z_4 \left(-\tfrac{\gamma_0}{1+z_3^\alpha} - \tfrac{\tilde{R}_m z_7}{\tilde{R}_{50}+z_7} + \tfrac{\gamma_0}{1+z_{3\tau_1}^\alpha} + \tfrac{\tilde{R}_m z_{7\tau_1}}{\tilde{R}_{50}+z_{7\tau_1}} \right) \\
\dot{z}_5 = \;& -b_1 z_5 + a_2
\end{aligned}$$

$$\dot{z}_6 = \quad b_1 z_5 - e_1 z_6 - \tfrac{c_1(1-e_2)}{c_2+z_6} z_6 - \tfrac{m_2 e_2}{m_1+z_6} z_6$$

$$\dot{z}_7 = \quad \tfrac{b_2 c_1(1-e_2)}{c_2+z_6} z_6 - e_3 z_7.$$

Compartimentul de eritropoieză are două puncte de echilibru, E_1 şi E_2.

Ecuaţia caracteristică corespunzătoare punctului de echilibru E_1 are un caz critic ($\lambda = 0$). În cazul ecuaţiilor diferenţiale ordinale, această situaţie este discutată în cartea [70]. În ceea ce urmează, extindem acest rezultat la cazul ecuaţiilor diferenţiale cu întarziere. Următoarele două teoreme, care generalizează teorema prezentată în [55], oferă condiţii de stabilitate în cazul critic.

Teorema 0.0.1. *Fie următorul sistem neliniar cu argument deplasat:*

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= A_0 x(t) + \sum_{j=1}^{m} A_j x(t-\tau_j) + F[x(t), x(t-\tau_1), ..., x(t-\tau_m), y(t)] \\ \dot{y}(t) &= G[x(t), x(t-\tau_1), ..., x(t-\tau_m), y(t)], \end{aligned} \tag{2}$$

unde $A_j \in M_n(R)$, $\tau_j > 0$ *pentru orice* $1 \leq j \leq m$, $G(0,0,...,0,y) = F(0,0,...,0,y) = 0$, $\forall y \in R$, F *ia valori în* R^n *şi* G *este scalar,* F *şi* G *conţin doar puteri ale variabilelor cu suma mai mare sau egală cu doi. Atunci, pentru orice* $\delta > 0$, *există* $M_1(\delta)$ *şi* $M_2(\delta)$ *cu* $\lim_{\delta\to 0} M_1(\delta) = \lim_{\delta\to 0} M_2(\delta) = 0$ *astfel încât, atunci când* $||x(t)|| \leq \delta, ||x(t-\tau_j)|| \leq \delta, 1 \leq j \leq m, |y| \leq \delta$,

$$\begin{aligned} \|F\left(x(t), x(t-\tau_1), \ldots, x(t-\tau_m), y(t)\right)\| &\leq \\ \leq M_1(\delta)\left(\|x(t)\| + \|x(t-\tau_1)\| + \cdots + ||x(t-\tau_m)||\right) \\ |G((x(t), x(t-\tau_1), \ldots, x(t-\tau_m), y(t))| &\leq \\ \leq M_2(\delta)(||x(t)|| + ||x(t-\tau_1)|| + \cdots + ||x(t-\tau_m)||). \end{aligned} \tag{3}$$

Teorema 0.0.2. *Presupunem că următorul sistem liniar*

$$\dot{x}(t) = A_0x(t) + \sum_{j=1}^{m} A_jx(t - \tau_j) \tag{4}$$

este asimptotic stabil. În alte cuvinte, dacă λ *este rădăcină a ecuaţiei caracteristice, atunci* $Re(\lambda) < 0$*. Atunci, soluţia nulă a sistemului (2) este simplu stabilă şi, dacă* φ *reprezintă condiţiile iniţiale pentru (2) în* $C\left([-\tau, 0]; \mathbb{R}^{n+1}\right)$*, cu* $\tau = \max\limits_{1\leq j\leq m} \tau_j$*, există* $\delta > 0$ *astfel încât, dacă* $\sup\left\{\left\|\varphi(t)\right\|_2 / t \in [-\tau, 0]\right\} < \delta$*, atunci*

$$\lim_{t\longrightarrow\infty} x_i(t) = 0, i = 1, ..., n \textit{ şi } \exists \lim_{t\longrightarrow\infty} y(t) = \tilde{y}.$$

Analiza cazului critic indică faptul că stabilitatea lui E_1 depinde de studiul termenilor transcedentali din ecuaţia caracterictică asociată. În acest context, am determinat condiţii necesare şi suficiente asupra parametrilor sistemului pentru stabilitatea acestui punct de echilibru.

Ecuaţia caracteristică corespunzătoare punctului de echilibru E_2 este complicată şi studiul de stabilitate poate fi realizat numeric.

Modelul care descrie procesul de luecopoieză constă în şase ecuaţii diferenţiale cu două întârzieri. Modelul surprinde dinamica dintre celulelele precursoare leucocitelor (de tip stem pe termen scurt), leucocitele mature, cantitatea de 6-MP din stomac, cantitatea de 6-MP din plasmă şi concentraţia de 6-TGN (nucleotide tioguaninice) din leucocite.

Modelul care include răspunsul tratamentului, devine:

$$\dot{x} = \tilde{f}_i(x, x_{\tau_j}), i = \overline{1, 6}, j = \overline{3, 4} \tag{5}$$

$$
\begin{aligned}
\dot{x}_1 = \;& -\gamma_{1l}x_1 - T_1 l_1(x_6)x_1 - \eta_{1l}k_l(x_2)x_1 - \eta_{2l}k_l(x_2)x_1 - (1-\eta_{1l}-\eta_{2l})\beta_l(x_1)x_1 + \\
& +2e^{-\gamma_{1l}\tau_3}x_3(1-\eta_{1l}-\eta_{2l})\beta_l(x_{1\tau_3})x_{1\tau_3} + \eta_{1l}e^{-\gamma_{1l}\tau_3}x_3k_l(x_{2\tau_3})x_{1\tau_3} \\
\dot{x}_2 = \;& -\gamma_{2l}x_2 + \tilde{A}_l k_l(x_{2\tau_4})x_{1\tau_4} \\
\dot{x}_3 = \;& x_3T_1[l_1(x_{6\tau_3}) - l_1(x_6)] \\
\dot{x}_4 = \;& -b_1x_4 + a_2 \\
\dot{x}_5 = \;& b_1x_4 - e_1x_5 - \tfrac{c_1(1-e_2)}{c_2+x_5}x_5 - \tfrac{m_2e_2}{m_1+x_5}x_5 \\
\dot{x}_6 = \;& \tfrac{b_2c_1(1-e_2)}{c_2+x_5}x_5 - c_3x_6.
\end{aligned}
$$

Compartimentul de leucopoieză are două puncte de echilibru, $\tilde{E}_1$ şi $\tilde{E}_2$. Analizând ecuaţiile caracteristice corespunzătoare celor două puncte de echilibru, am determinat condiţii necesare şi suficiente asupra parametrilor sistemului pentru stabilitatea acestora.

Modelul pentru limfopoieză conţine două ecuaţii diferenţiale cu două întârzieri. Modelul descrie evoluţia populaţiilor de celule în cazul LAL, prin evidenţierea dinamicii dintre progenitorii de tip stem şi celulele mature (consultaţi [15]).

Modelul pentru limfopoieză devine:

$$\dot{u} = \hat{f}_i(u, u_{\tau_{jll}}), i = 1,2,\ j = 1,2 \tag{6}$$

$$
\begin{aligned}
\dot{u}_1 = \;& -\gamma_{1ll}u_1 - (\eta_{1ll}+\eta_{2ll})k_{ll}(u_2)u_1 + \eta_{1ll}e^{-\gamma_{1ll}\tau_{1ll}}k_{ll}(u_{2\tau_{1ll}})u_{1\tau_{1ll}} \\
\dot{u}_2 = \;& -\gamma_{2ll}u_2 + A_{ll}(2\eta_{2ll}+\eta_{1ll})k_{ll}(u_{2\tau_{2ll}})u_{1\tau_{2ll}}.
\end{aligned}
$$

Compartimentul pentru limfopoieză are doar un singur punct de echilibru relevant din punct de vedere biologic, $\hat{E}$. Studiul de stabilitate realizat cu ajutorul ecuaţiei caracterictice a evidenţiat faptul că punctul de echilibru este local asimptotic stabil. Astfel, modelul prezice însănătoşirea pacientului, cel puţin în cazul în care încărcătura leucemică nu este foarte mare.

Modelarea matematică a procesului de hematopoieză descris prin cele trei compartimente presupune considerarea a două tipuri de diviziune celulară (simetrică şi asimetrică). Tratamentul în cazul LAL constă în administrarea orală de 6-MP.

Partea a doua: O ecuaţie diferenţială cu derivate parţiale de ordinul patru pentru aplicaţii în biologie

A doua parte este formată din patru capitole (capitolele 4, 5, 6 şi 7). În această parte, am considerat ecuaţia Cahn–Hilliard cu sursă de masă, înzestrată cu condiţii de frontieră Neumann. Rezultatele matematice provin din studiul formulării corecte a problemei staţionare şi din analiza numerică ale problemei evolutive cu condiţii de frontieră Neumann asociate.

Capitolul 4. Context matematic. În acest capitol, am oferit o scurtă introducere în originile ecuaţiei Cahn–Hilliard. De asemenea, am prezentat teoria matematică corespunzătoare studiului acestor tipuri de ecuaţii, aplicaţiile acestora, precum şi rezultate anterioare relevante.

Capitolul 5. Formularea corectă a problemei staţionare.

Cosiderând $g(x,u) = h(x)L(u)$, am studiat următoarea problemă mixtă:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \Delta^2 u - \Delta f(u) + g(x,u) = 0, \qquad \text{în } \Omega \times [0,T], \tag{7}$$

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial}{\partial \nu}(\Delta u) = 0, \qquad \text{pe } \Gamma, \tag{8}$$

$$u|_{t=0} = u_0, \qquad \text{în } \Omega. \tag{9}$$

Problema staţionară asociată (7-9) este:

$$\Delta^2 u - \Delta f(u) + h(x)L(u) = 0, \qquad \text{în} \qquad \Omega, \tag{10}$$

$$\frac{\partial u}{\partial v} = \frac{\partial}{\partial v}(\Delta u) = 0, \qquad \text{pe} \qquad \Gamma. \tag{11}$$

În acest capitol am considerat formularea corectă a problemei staţionare asociată ecuaţiei Cahn–Hilliard cu sursă de masă şi cu condiţii de frontieră Neumann. Am demonstrat existenţa unei soluţii slabe şi a unicităţii acesteia, în anumite condiţii.

Capitolul 6. Studiul numeric al problemei evolutive.

Fie următoarea ecuaţie:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \Delta^2 u - \Delta f(u) + g(x,u) = 0. \tag{12}$$

Aici, $g(x,u) = h(x)L(u)$, unde $h \in L^\infty(\Omega)$ şi $L(u)$ este un polinom de grad impar.

În acest capitol, considerăm problema (12) după cum urmează:

$$u_t = \Delta w + g(x,u), \;\; \text{în} \;\; \Omega \tag{13}$$

$$w = f(u) - \Delta u, \;\; \text{în} \;\; \Omega \tag{14}$$

$$\frac{\partial u}{\partial v} = \frac{\partial \Delta u}{\partial v} = 0, \;\; \text{pe} \;\; \partial\Omega. \tag{15}$$

Am efectuat un studiu numeric pentru (13-15) cu termen reprezentând sursă de masă şi cu condiţii de frontieră Neumann. Am propus o schemă de semi-discretizare finită a elementelor şi am demonstrat convergenţa problemei semi-discrete către problema continuă. În continuare, am demonstrat stabilitatea shemei inverse Euler.

Capitolul 7. Simulări numerice. În acest capitol, am prezentat simulări numerice care confirmă rezultatele teoretice şi care arată eficienţa schemei propuse. Simulările au fost realizate folosind Freefem++.

Bibliografie

[1] A. K. Abass, A. H. Lichtman, S. Pillai Cellular and Molecular Immunolgy, 7th edition, Elsevier ,2012.

[2] R. Adams, Sobolev spaces, Academic Press, 1970.

[3] M. Adimy, Y. Bourfia, M. L. Hbid, C. Marquet, Age-structured model of hematopoiesis dynamics with growth factor-dependent coefficients, Electr. J. of Diff. Eq., (2016), 1-20.M.

[4] Adimy, F. Crauste, Modeling and asymptotic stability of a growth factor-dependent stem cell dynamics model with distributed delay, Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B 8 (2007), no. 1, 19-38.

[5] M. Adimy, F. Crauste, Mathematical model of hematopoiesis dynamics with growth factor-dependent apoptosis and proliferation regulations, Math. Comput. Modelling 49 (2009), no. 11-12, 2128-2137.

[6] M. Adimy, F. Crauste, Delay differential equations and autonomous oscillations in hematopoietic stem cell dynamics modeling, Mathematical Modelling of Natural Phenomena 7 (2012), 1-22.

[7] M. Adimy, F. Crauste, A. Halanay, M. Neamtu, D. Opris , Stability of Limit Cycles in a Pluripotent Stem Cell Dynamics Model, Chaos, Solitons&Fractals, 27(4), 1091-1107(2006).

[8] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, A mathematical study of the hematopoiesis process with application to chronic myelogenous leukemia, SIAM J. Appl. Math., 65(4), (2005), 1328–1352.

[9] M. Adimy, F. Crauste, S. Ruan, Modelling hematopoiesis mediated by growth factors with applications to periodic hematological diseases, Bull. Math. Biol. 68 (2006), no. 8, 2321-2351. MR 2293845 (2007k:92034).

[10] I. Akushevich,G. Veremeyeva, G. Dimov, S. Ukraintseva, K. Arbeev, A. Akleyev, A. Yashin, Modeling hematopoietic system response caused by chronic exposure to ionizing radiation, Radiat Environ Biophys, May (2011), 50(2): doi:10.1007/s00411-011-0351-3.

[11] S.M. Allen and J.W. Cahn, A macroscopic theory for antiphase boundary motion and its application to antiphase domain coarsening, Ada Metall 27 (1979), 1085-1095.

[12] A.C. Aristotelous, O.A. Karakashian, and S.M. Wise, Adaptive, second order in time, primitive-variable discontinuous Galerkin schemes for a Cahn–Hilliard equation with a mass source, IMA J. Numer. Anal 35 (2015), 1167–1198.

[13] I. Badralexi, A. Halanay, A Complex Model for Blood Cells' Evolution in Chronic Myelogenous Leukemia, 20th International Conference on Control Systems and Computer Science (CSCS), 611 - 617(2015).

[14] I. Badralexi, A. Halanay, Stability and oscillations in a CML model, AIP Conference Proceedings 2017 Jan 27, 1798(1), 020011(2017).

[15] I. Badralexi, A. Halanay, R. Mghames, A Delay Differential Equations model for maintenance therapy in acute lymphoblastic leukemia, U.P.B. Sci. Bull. Series A, (to appear).

[16] I. Badralexi, A. Halanay, R. Radulescu, A Lyapunov-Krasovskii functional for a complex system of delay-differential equations, U.P.B. Sci. Bull., Series A, 77(2), 9-18(2015).

[17] S. Balea, A. Halanay, D. Jardan, M. Neamtu, C. A. Safta, Stability Analysis of a Feedback Model for the Action of the Immune System in Leukemia, Math. Model. Nat. Phenom., 9(1), 108-132(2014) DOI: 10.1051/mmnp/20149108.

[18] S. Balea, A. Halanay, M. Neamtu, A feedback model for leukemia including cell competition and the action of the immune system, 10th ICNPAA 2014, 1637(1), AIP Publishing, (2014).

[19] S. Bernard, J. B'elair, M.C. Mackey, Oscillations in cyclical neutropenia: New evidence for origins based on mathematical modeling, (2003), J. Theor. Biol., 223, 283-298.

[20] R. Bellman, K. L. Cooke, Differential-Difference Equations, Academic Press New York, (1963).

[21] A. Bertozzi, S. Esedoglu, and A. Gillette, Inpainting of binary images using the Cahn–Hilliard equation, IEEE Trans. Imag. Proc. 16 (2007), 285–291.

[22] A. Bertozzi, S. Esedoglu, and A. Gillette, Analysis of a two-scale Cahn–Hilliard model for binary image inpainting, Multiscale Model. Simul. 6 (2007), 913–936.

[23] M. Burger, L. HE and C.B Schönlieb, Cahn-Hilliard inpainting and a generalization for grayscale images, SIAM Journal on Imaging Sciences 2, no. 4 (2009): 1129-1167.

[24] J.W. Cahn and J.E. Hilliard, Free energy of a nonuniform system I. Interfacial free energy, J. Chem. Phys. 28 (1958), 258–267.

[25] D. Candea, A. Halanay, I.R. Radulescu, Stability analysis of some equilibria in a time-delay model for competition of leukemia and healthy cells in CML, Bull. Math. Soc. Sci. Math. Roum, 59(2), 135-150(2016).

[26] D. Candea, A. Halanay, I.R. Radulescu, R. Talmaci, Parameter estimation and sensitivity analysis for a mathematical model with time delays of leukemia, AIP Conference Proceedings 2017, 1798(1), 020034(2017), AIP Publishing.

[27] V. Chalupecki, Numerical studies of Cahn-Hilliard equations and applications in image processing, Proceedings of Gzech-Japanese Seminar in Applied Mathematics, 4-7 August, 2004, Czech Technical University in Prague, (2004).

[28] L. Cherfils, H. Fakih, and A. Miranville, Finite-dimensional attractors for the Bertozzi–Esedoglu–Gillette–Cahn–Hilliard equation in image inpainting, Inv. Prob. Imag. 9 (2015), 105–125.

[29] L. Cherfils, H. Fakih, and A. Miranville, On the Bertozzi–Esedoglu–Gillette–Cahn–Hilliard equation with logarithmic nonlinear terms, SIAM J. Imag. Sci. 8 (2015), 1123–1140.

[30] L. Cherfils, H. Fakih, and A. Miranville, A Cahn–Hilliard system with a fidelity term for color image inpainting, J. Math. Imag. Vision 54 (2016), 117–131.

[31] L. Cherfils, H. Fakih, and A. Miranville, A complex version of the Cahn-Hilliard equation for grayscale image inpainting, Multi. Modeling Simul. 15 (2017), 575–605.

[32] L. Cherfils, A. Miranville, and S. Zelik, The Cahn–Hilliard equation with logarithmic potentials, Milan J. Math. 79 (2011), 561–596.

[33] L. Cherfils, A. Miranville, and S. Zelik, On a generalized Cahn–Hilliard equation with biological applications, Discrete Cont. Dyn. Systems B 19 (2014), 2013–2026.

[34] L. Cherfils, M. Petcu, and M. Pierre, A numerical analysis of the Cahn–Hilliard equation with dynamic boundary conditions, Discrete Cont. Dyn. Systems 27 (2010), 1511–1533.

[35] A. Childhood, Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia: overview of 42 trials involving 12,000 randomized children, Lancet, (1996), 1783-1788.

[36] P.G. Ciarlet, The Finite Element Method for Elliptic Problems, Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM), Philadelphia, PA, (2002).

[37] D. Cohen and J.M. Murray, A generalized diffusion model for growth and dispersion in a population, J. Math. Biol. 12 (1981), 237-248.

[38] C. Colijn, M. C. Mackey, A Mathematical Model for Hematopoiesis: I. Periodic Chronic Myelogenous Leukemia, J. Theor. Biol., (2005), 117-132.

[39] K. Cooke, Z. Grossman, Discrete Delay, Distribution Delay and Stability Switches. J. Math. Anal. Appl., (1982), 592-627.

[40] K. Cooke, P. van den Driessche, On Zeroes of Some Transcendental Equations. Funkcialaj Ekvacioj, (1986), 29, 77-90.

[41] J. Dockery and I. Klapper , Role of cohesion in the material description of biofilms, Phys. Rev. E 74 (2006), 0319021.

[42] I.C. Dolcetta, S.F. Vita, and R. March, Area-preserving curve-shortening flows: from phase separation to image processing, Interfaces Free Bound. 4 (2002), 325–343.

[43] C. M. Elliott, The Cahn-Hilliard model for the kinetics of phase separation, in Mathematical models for phase change problems, Birkhuser Basel, (1989), 35-73.

[44] C.M. Elliott, D.A. French, and F.A. Milner, A second order splitting method for the Cahn–Hilliard equation, Numer. Math. 54 (1989), 575–590.

[45] L.E. El'sgol'ts, S.B. Norkin, Introduction to the theory of differential equations with deviating arguments, (in Russian). Nauka, Moscow, (1971).

[46] A. Ern and J.L. Guermond, Elements finis: theorie, applications, mise en oeuvre, Springer-Verlag, Berlin, (2002).

[47] H. Fakih, Asymptotic behavior of a generalized Cahn–Hilliard equation with a mass source, Applicable Analysis. 96 (2016), 324–348.

[48] H. Fakih, A Cahn–Hilliard equation with a proliferation term for biological and chemical applications, Asympt. Anal. 94 (2015), 71–104.

[49] H. Fakih, R. Mghames, N. R. Nasereddine,On the Cahn-Hilliard equation with mass source for biological applications, Communications on Pure and Applied Analysis, (2019), (to appear).

[50] Aristide Halanay, Differential Equations. Stability, Oscillations, Time Lags, Academic Press, New York, (1966).

[51] A. Halanay. Stability analysis for a mathematical model of chemotherapy action in hematological diseases. Bull. Sci. Soc. Roumaine Sci. Math. 53 (101) (2010), no. 1, 3-10.

[52] A. Halanay, Treatment induced periodic solutions in some mathematical models of tumoral cell dynamics. Mathematical Reports, 2(62) (2010), no. 4, 329-339.

[53] A. Halanay, Periodic Solutions in Mathematical Models for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia.Math. Model.Nat.Phenom, 7 (2012), no.1, 235-244.

[54] A. Halanay, D. Candea, R. Radulescu, Existence and stability of limit cycles in a two-delays model of hematopoiesis including asymmetric division, Math. Model. Nat. Phenom., (2013), 32-52.

[55] A. Halanay, C. Safta, A critical case for stability of equilibria of delay differential equations and the study of a model for an electrohydraulic servomechanism, submited.

[56] J. Hale. Theory of Functional Differential Equations. Springer, New York, (1977).

[57] J. Hale, S. M. Verduyn Lunel, Introduction to Functional Differential Equations. Springer, New York, (1993).

[58] F. Hecht, New development in FreeFem++, J. Numer. Math. 20 (2012), 251–265.

[59] D. Jayachandran, A. E. Rundell, R. Hannemann, T. A. Vik, D. Ramkrishna, Optimal Chemotherapy for Leukemia : A model-Based Strategy for Individualized Treatment, PLOS ONE, (2014), vol. 9, issue 10, e109623. doi:10.1371/journal.pone.0109623.

[60] I.M. Khalatnikov and L.D. Landau , On the theory of superconductivity, Collected Papers of L.D. Landau (ed. D. Ter Haar) Pergamon, Oxford, (1965), 546-568.

[61] R.V. Kohn and F. Otto, Upper bounds for coarsening rates, Commun. Math. Phys. 229 (2002), 375-395.

[62] E. Khain and L.M. Sander, A generalized Cahn–Hilliard equation for biological applications, Phys. Rev. E 77 (2008), 51–129.

[63] V. L. Kharitonov, A. P. Zhabko, Lyapunov-Krasovskii approach to the robust stability analysis of time-delay systems, Automatica, (2003), 15-20.

[64] Y. Kuang. Delay Differential Equations With Applications in Population Dynamics. Mathematics in Science and Engineering Vol.191, Academic Press Limited, San Diego, CA, (1993).

[65] J.S. Langer, Theory of spinodal decomposition in alloys, Ann. Phys. 65 (1975), 53-86.

[66] T.L. Lin, M.S. Vala, J.P. Barber, J.E. Karp, B.D. Smith, W Matsui and R.J. Jones, Induction of acute lymphocytic leukemia differentiation by maintenance therapy,Leukemia, (2007), 1915-1920. doi:10.1038/sj.leu.2404823.

[67] M.C. Mackey, L. Glass, Oscillation and chaos in physiological control systems, Science,Vol. 197, (1977), 287-289.

[68] S. Maier-Paape and T. Wanner, Spinodal Decomposition for the Cahn-Hilliard Equation in Higher Dimensions. Part I: Probability and Wave-length Estimate, Communications in Mathematical Physics 195 (1998), 435-464.

[69] S. Maier-Paape and T. Wanner, Spinodal Decomposition for the Cahn-Hilliard Equation in Higher Dimensions: Nonlinear Dynamics, Archive for Rational Mechanics and Analysis 151 (2000), 187-219.

[70] I. G. Malkin, Theory of stability of motion (in Russian), Nauka, Moskow, English translation: Atomic Energy Comm. Translation AEC–TR–3352, 1966.

[71] R. Mghames, H. Fakih, N. R. Nasereddine,Well-Posedness of the steady state problem for the Cahn–Hilliard equation with mass source, DIMA-COS2019, Hammamet, Tunisia, October, (2019), 250-251.

[72] A. Miranville, Asymptotic behavior of the Cahn–Hilliard–Oono equation, J. Appl. Anal. Comp. 1 (2011), 523–536.

[73] A. Miranville, Asymptotic behavior of a generalized Cahn–Hilliard equation with a proliferation term, Appl. Anal. 92 (2013), 1308–1321.

[74] A. Miranville, Existence of solutions to a Cahn–Hilliard type equation with a logarithmic nonlinear term, Mediterr. J. Math. 16 (2019), 1–18.

[75] A. Miranville, The Cahn–Hilliard equation and some of its variants, AIMS Math. 2 (2017), 479–544.

[76] A. Novick-Cohen and L.A. Segal, Nonlinear Cahn–Hiliard equation, Proc. Roy. Soc. London Ser. A 422 (1989), 261–278.

[77] Y. Oono and S. Puri, Computationally efficient modeling of ordering of quenched phases, Phys. Rev. Lett. 58 (1987), 836–839.

[78] C. H. Pui, W. E. Evans, Treatment of acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine, (2006), 166–178.

[79] I.R. Radulescu , D. Candea , A. Halanay , A study on stability and medical implications for a complex delay model for CML with cell competition and treatment, Journal of Theoretical Biology, 363, (2014), 30-40.

[80] I.R. Radulescu, D. Candea, A. Halanay , A control delay differential equations model of evolution of normal and leukemic cell populations under treatment, IFIP Advances in Information and Communication Technology, 443, (2014), 257-266.

[81] J.C. Robinson, Infinite-dimensional dynamical systems: an introduction to dissipative parabolic PDEs and the theory of global attractors, Cambridge University Press, 28, (2001).

[82] K. Schmiegelow , I. Al-Modhwahi ,M.K. Andersen, M. Behrendtz , E. Forestier et al., Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study, (2009), Blood 113: 6077.

[83] C.B. Schönlieb and A. Bertozzi, Unconditionally stable schemes for higher order inpainting, Commun. Math. Sci. 9 (2011), 413–457.

[84] R. Temam, Infinite-dimensional dynamical systems in mechanics and physics, Springer Science and Business Media, Vol. 68 (2012).

[85] S. Villain-Guillot, Phases modulées et dynamique de Cahn–Hilliard, Habilitation thesis, Université Bordeaux 1, (2010).

[86] J. Zajac, L. E. Harrington, Immune Response to Viruses: Antibody-Mediated Immunity, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA, Elsevier Ltd, (2008).