

Modello di trasmissione dell'HPV con vaccinazione e screening

Giorgia Pazzi, Francesca Nocentini, Alexia Spreccacè

Università degli Studi di Pisa

Corso di Laurea in Ingegneria Robotica e dell'Automazione

Cibernetica Fisiologica
Thursday 15th September, 2022

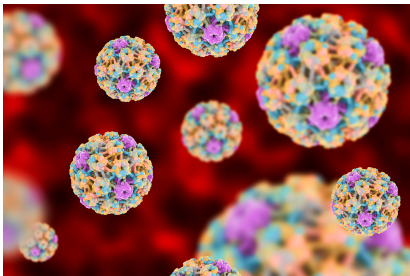


UNIVERSITÀ
DI PISA

Contents

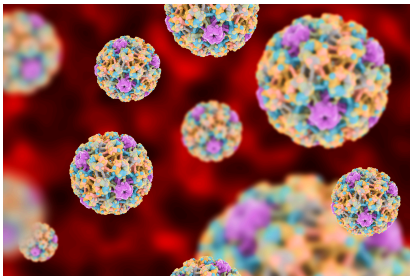
- 1 Human Papilloma Virus (HPV)
- 2 Modelli matematici e simulazioni
- 3 Calcolo dell'indice R_0
- 4 Controllo ottimo

Human Papilloma Virus (HPV)



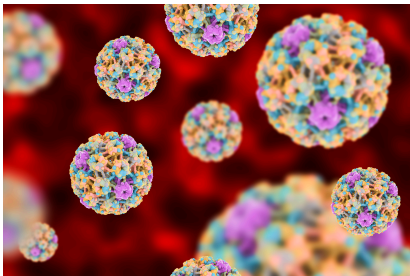
L'infezione da virus del papilloma umano (HPV) è un'infezione virale che si trasmette principalmente per via sessuale tramite contatto diretto con una persona infetta.

Effetti dell'HPV



- ❑ L'HPV ha effetti molto diversi a seconda del tipo e della famiglia a cui appartiene il ceppo virale con cui si entra in contatto.

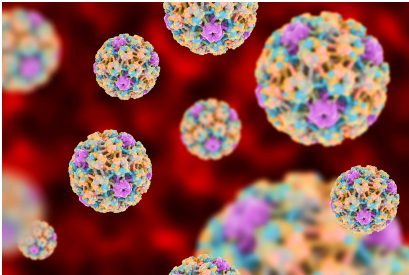
Effetti dell'HPV



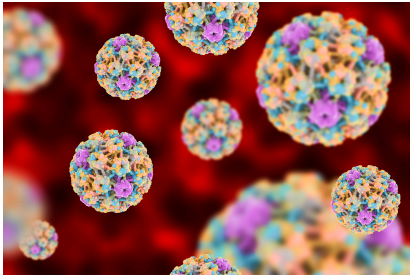
- ❑ L'HPV ha effetti molto diversi a seconda del tipo e della famiglia a cui appartiene il ceppo virale con cui si entra in contatto.
- ❑ La maggior parte degli HPV causa lesioni benigne come le verruche e i condilomi o papillomi [1].

Evoluzione dell'HPV

- ❑ Ci sono tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: **regressione**, **persistenza** e **progressione**.

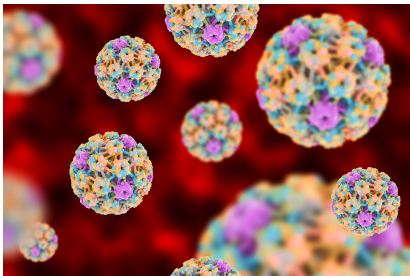


Evoluzione dell'HPV



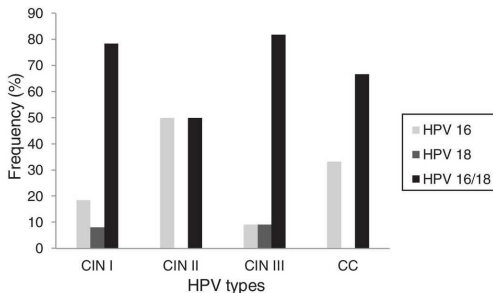
- ❑ Ci sono tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: **regressione**, **persistenza** e **progressione**.
- ❑ La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) [2] è infatti una conseguenza di un'infezione virale causata dall'HPV. Il trattamento della CIN varia in funzione del grado.

Evoluzione dell'HPV



- ❑ Ci sono tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: **regressione**, **persistenza** e **progressione**.
- ❑ La neoplasia intraepiteliale cervicale (CIN) [2] è infatti una conseguenza di un'infezione virale causata dall'HPV. Il trattamento della CIN varia in funzione del grado.
- ❑ Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'OMS come riconducibile nella quasi totalità dei casi all'infezione da **HPV**.

Tipi di HPV

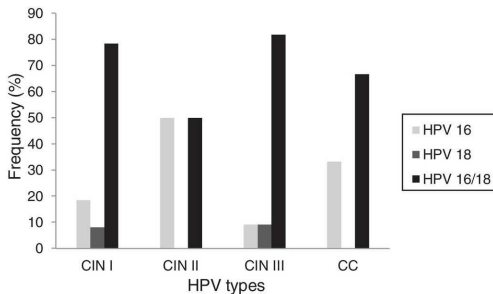


Braz J Microbiol. 2018;49 Supl 1:220-3

- Si stima che **HPV-16** e **HPV-18** siano responsabili per oltre il **70%** dei casi di tumore alla cervice.

Correlazione tra tipologia di HPV e stadio di lesione istopatologica (CIN1, CIN2, CIN3, CC).

Tipi di HPV

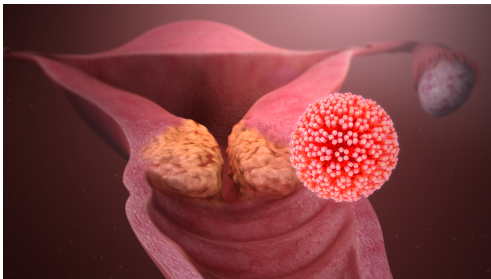


Braz J Microbiol. 2018;49 Supl 1:220-3

Correlazione tra tipologia di HPV e stadio di lesione istopatologica (CIN1, CIN2, CIN3, CC).

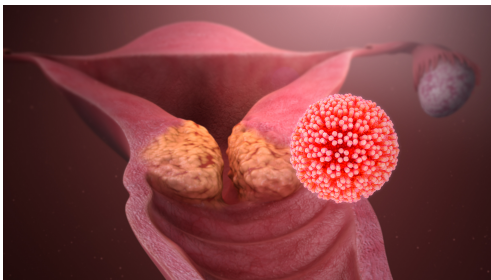
- Si stima che **HPV-16** e **HPV-18** siano responsabili per oltre il **70%** dei casi di tumore alla cervice.
- Il cancro della cervice uterina rappresenta per incidenza la seconda neoplasia al mondo nel sesso femminile.

HPV e Cervicocarcinoma: mortalità



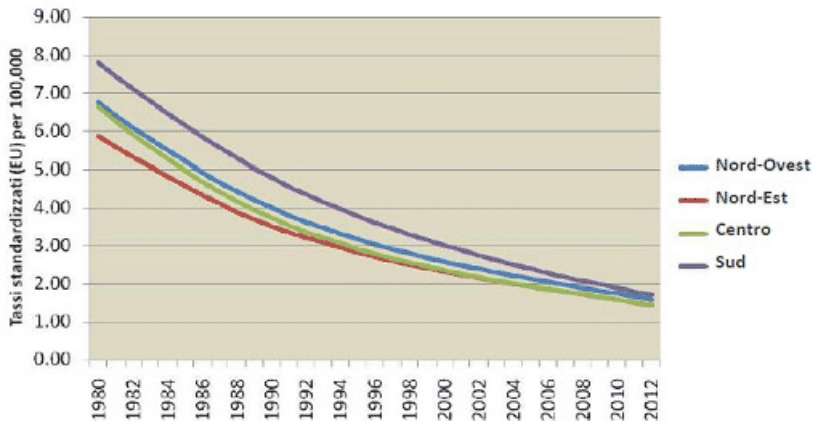
- Nel 2012 si sono stimati circa 528.000 nuovi casi e 266.000 decessi nel mondo.

HPV e Cervicocarcinoma: mortalità



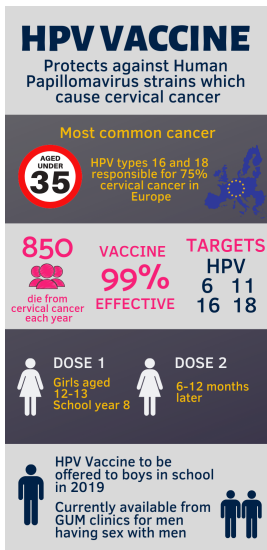
- ❑ Nel 2012 si sono stimati circa 528.000 nuovi casi e 266.000 decessi nel mondo.
- ❑ In Italia, ogni anno, si registrano oltre tremila nuovi casi di tumore della cervice uterina e si contano in media circa mille vittime.

HPV e Cervicocarcinoma: mortalità



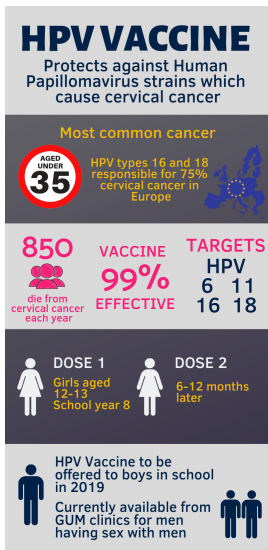
Andamenti di mortalità per cervicocarcinoma dal 1980 al 2012 per area geografica. Tassi standardizzati per 100.000 donne (popolazione standard europea), età 0-94 anni [3]

HPV e Prevenzione



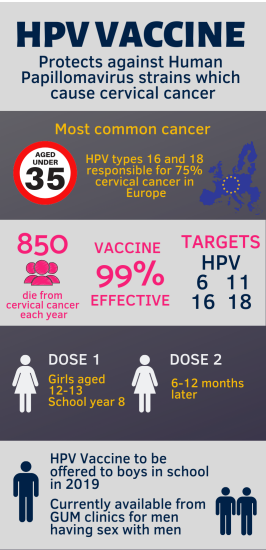
- È possibile suddividere la prevenzione in due tipologie, quella primaria (vaccinazione) e quella secondaria (screening).

HPV e Prevenzione



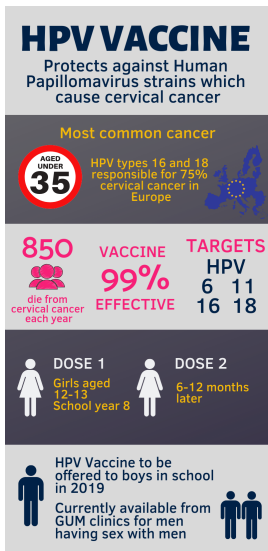
- È possibile suddividere la prevenzione in due tipologie, quella primaria (vaccinazione) e quella secondaria (screening).
- In Italia la vaccinazione è offerta attivamente e gratuitamente alle ragazze nel **dodicesimo anno** di vita dal 2007, con un'adesione di circa il **70%**.

HPV e Prevenzione



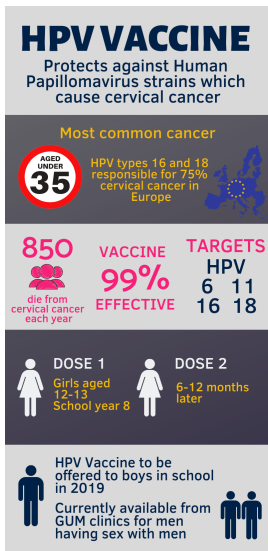
- ❑ L'OMS indica le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età come target primario della vaccinazione.

HPV e Prevenzione



- ❑ L'OMS indica le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età come target primario della vaccinazione.
- ❑ Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino diminuisce con l'aumentare dell'età, poiché la protezione dura almeno 5 anni fino ad un massimo di 9.

HPV e Prevenzione



- ☐ L'OMS indica le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età come target primario della vaccinazione.
- ☐ Alcuni studi hanno dimostrato che l'efficacia del vaccino diminuisce con l'aumentare dell'età, poiché la protezione dura almeno 5 anni fino ad un massimo di 9.
- ☐ Non sono previste dosi di richiamo dopo il completamento del ciclo vaccinale.

HPV e Prevenzione

- La prevenzione secondaria si attua attraverso la diagnosi precoce di potenziali precursori del carcinoma invasivo.

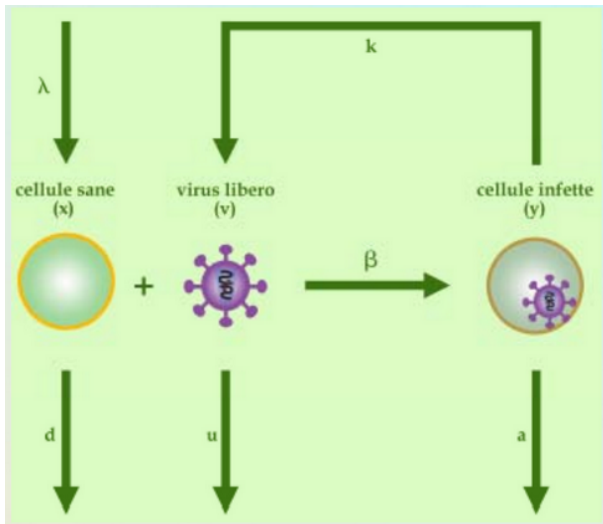


HPV e Prevenzione



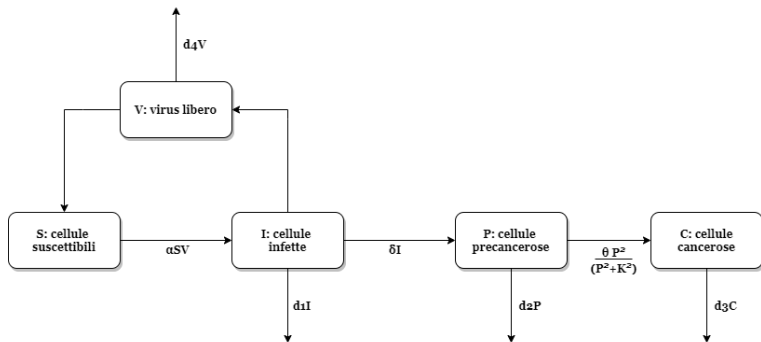
- ❑ La prevenzione secondaria si attua attraverso la diagnosi precoce di potenziali precursori del carcinoma invasivo.
- ❑ Si stima che il Pap-test eseguito a intervalli regolari di 3-5 anni riduca il rischio di sviluppare un tumore cervicale invasivo di almeno il 70%.

Idea di base: modello SIV



Schema di modello SIV di base per l'evoluzione dell'HIV di *Nowak e Bangham*

Un modello preliminare



Visualizzazione schematica del modello [4]

Equazioni differenziali

Le equazioni differenziali che governano l'interazione tra le classi sono le seguenti

$$\frac{dS}{dt} = rS\left(1 - \frac{(S+I)}{N}\right) - \alpha SV,$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha SV + a_1 I - d_1 I - \delta I,$$

$$\frac{dV}{dt} = n_1 d_1 I - d_4 V,$$

$$\frac{dP}{dt} = \delta I + a_2 P - d_2 P - \theta \frac{P^2}{K^2 + P^2},$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} + a_3 C - d_3 C$$

Parametri utilizzati

I parametri che descrivono il passaggio da una classe all'altra sono:

- ☐ **r**: tasso di crescita delle cellule suscettibili (giornaliero);
- ☐ **N**: numero massimo di cellule per garantire l'omeostasi;
- ☐ **α** : tasso d'infezione (giornaliero e dipendente dal numero di cellule affette dal virus);
- ☐ **a_1** : tasso di proliferazione delle cellule infette (giornaliero);
- ☐ **d_1** : tasso di apoptosi delle cellule infette (giornaliero);
- ☐ **δ** : tasso di progressione dallo stato di infezione allo stato precanceroso (giornaliero);
- ☐ **a_2** : tasso di proliferazione delle cellule precancerose (giornaliero);

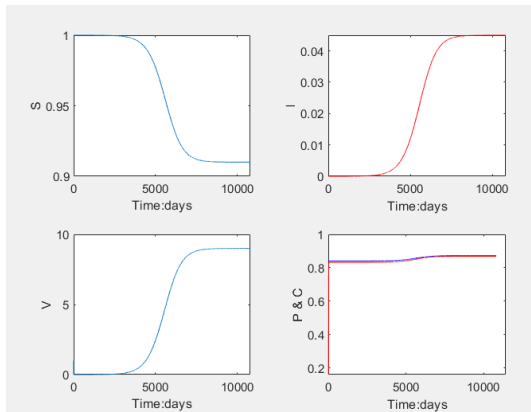
- ❑ d_2 : tasso di apoptosi delle cellule precancerose (giornaliero);
- ❑ θ : tasso massimo di progressione dallo stato precanceroso allo stato canceroso (giornaliero);
- ❑ K : concentrazione di semi-saturazione per il tasso di progressione da precanceroso a canceroso (numero di cellule);
- ❑ a_3 : tasso di proliferazione delle cellule cancerose (giornaliero);
- ❑ d_3 : tasso di apoptosi delle cellule precancerose (giornaliero);
- ❑ n_1 : numero medio di virioni prodotti da una cellula infetta (costante)
- ❑ d_4 : tasso di clearance del virus.

Simulazione MATLAB

Le condizioni iniziali per la simulazione MATLAB dell'andamento delle classi cellulari sono $X_0 = (S_0, I_0, V_0, P_0, C_0) = (1, 0, 1, 0, 0)$, rappresentanti l'infezione di una cervice uterina sana da parte di una piccola quantità di virus.

Simulazione MATLAB

Le condizioni iniziali per la simulazione MATLAB dell'andamento delle classi cellulari sono $X_0 = (S_0, I_0, V_0, P_0, C_0) = (1, 0, 1, 0, 0)$, rappresentanti l'infezione di una cervice uterina sana da parte di una piccola quantità di virus.



- Risultati della simulazione. S: Suscettibili, I: Infetti, V: Virus Libero, P: Cellule Precancerose (in rosso), C: Cellule Cancerose (in blu)

Valori dei parametri

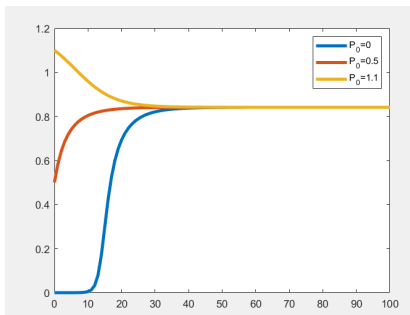
I valori utilizzati per i parametri sono descritti nella tabella 1:

Parametro	Valore
r	0.02
α	10^{-4}
a	0.01
δ	0.0082
n	10^4
p	13.44
b	1
$\bar{\theta}$	2.03
k	1.01

tabella 1. Valori dei parametri utilizzati per la simulazione del modello. Le sostituzioni fatte sono state: $\frac{S}{N} = S_1$, $\frac{I}{N} = I_1$, $\frac{P}{K} = P_1$, $\frac{C}{K} = C_1$, $n = n_1 d_1 N$, $c = d_4$, $p = \frac{N}{K}$, $\bar{\theta} = \frac{\theta}{K}$, $a = d_1 - a_1$, $b = a_2 - d_2$, $k = d_3 - a_3$. e sono stati rimossi i pedici per semplicità di scrittura.

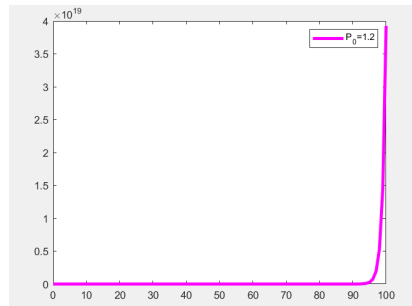
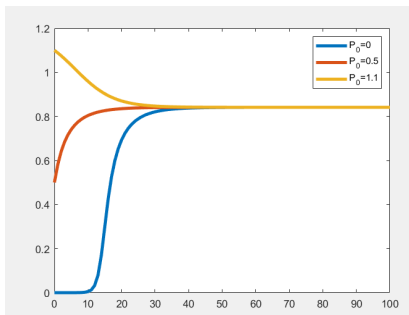
Andamento della classe P al variare di P_0

Si va inoltre a valutare la classe P, in quanto questa presenta andamenti differenti a seconda della condizione iniziale.



Andamento della classe P al variare di P_0

Si va inoltre a valutare la classe P, in quanto questa presenta andamenti differenti a seconda della condizione iniziale.



Un modello più consistente

Questo modello evidenzia l'efficace impatto di **vaccinazione e screening**.

Un modello più consistente

Questo modello evidenzia l'efficace impatto di **vaccinazione** e **screening**.

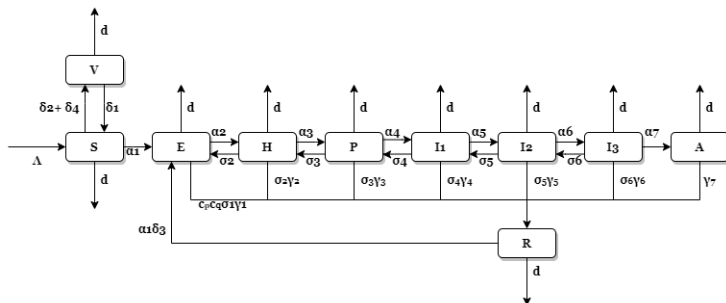


Diagramma a blocchi del modello matematico di *Zhang et al.* [5]

Classi compartimentali

La popolazione viene suddivisa in dieci classi mutuamente esclusive.

- ☐ $V(t)$: individui vaccinati
- ☐ $S(t)$: individui suscettibili
- ☐ $E(t)$: individui infetti senza sintomi
- ☐ $H(t)$: individui infetti con sintomi
- ☐ $P(t)$: individui infetti con infezione persistente
- ☐ $I_1(t)$: neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 1 (CIN1)
- ☐ $I_2(t)$: neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 2 (CIN2)
- ☐ $I_3(t)$: neoplasia intraepiteliale cervicale di grado 3 (CIN3)
- ☐ $A(t)$: individui affetti da cancro
- ☐ $R(t)$: individui guariti

Equazioni

Di seguito sono riportate le equazioni che regolano l'interazione tra le classi.

$$\frac{dV(t)}{dt} = \delta_2 S(t) + \delta_4 S(t) - (d + \delta_1) V(t)$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \Lambda + \delta_1 V(t) - (\delta_2 + \delta_4 + \alpha_1(t) + d) S(t)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \alpha_1(t) S(t) + \delta_3 \alpha_1(t) R(t) + \sigma_2 H(t) - (\alpha_2 + c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 + d) E(t)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = \alpha_2 E(t) + \sigma_3 P(t) - (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d) H(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \alpha_3 H(t) + \sigma_4 I_1(t) - (\sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d) P(t)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = \alpha_4 P(t) + \sigma_5 I_2(t) - (\sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d) I_1(t)$$

$$\frac{dl_2(t)}{dt} = \alpha_5 l_1(t) + \sigma_6 l_3(t) - (\sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d) l_2(t)$$

$$\frac{dl_3(t)}{dt} = \alpha_6 l_2(t) - (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d) l_3(t)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = \alpha_7 l_3(t) - (\gamma_7 + d + d_1) A(t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dR(t)}{dt} = & c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 E(t) + \gamma_2 \sigma_2 H(t) + \gamma_3 \sigma_3 P(t) + \gamma_4 \sigma_4 l_1(t) + \\ & + \gamma_5 \sigma_5 l_2(t) + \gamma_6 \sigma_6 l_3(t) + \gamma_7 A(t) - (\delta_3 \alpha_1(t) + d) R(t) \end{aligned}$$

Parametri

Il modello presenta **40** parametri che ne regolano l'evoluzione:

Parametri

Il modello presenta **40** parametri che ne regolano l'evoluzione:

- ☐ Λ : tasso di incremento della popolazione suscettibile (annuale)
- ☐ d : tasso di morte naturale (annuale)
- ☐ d_1 : tasso di morte per cancro (annuale)
- ☐ α_1 : tasso di contagio
- ☐ δ_1 : tasso di inefficacia del vaccino (annuale)
- ☐ δ_2, δ_2 : tasso di vaccinazione e rivaccinazione (annuali)
- ☐ δ_3 : parametro di modifica per la probabilità che R sia infetto rispetto a S
- ☐ c_p : effetto dello screening con il test per l'HPV
- ☐ c_q : tasso di screening (annuale)
- ☐ c_n : tasso con cui le donne (uomini) acquisiscono nuovi partner sessuali (annuale)
- ☐ c_k : probabilità di trasmettere l'HPV da donna (uomo) a uomo (donna)
- ☐ c_c : efficacia del preservativo

- ❑ c_a : disponibilità del preservativo
- ❑ α : effetto negativo dei farmaci contraccettivi
- ❑ β : effetto negativo del fumo
- ❑ $\alpha_2, \alpha_3, \alpha_4, \alpha_5, \alpha_6, \alpha_7$: tasso di progressione da E ad H, da H a P, da P a I_1 , da I_1 a I_2 , da I_2 a I_3 , da I_3 ad A (annuale)
- ❑ $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3, \sigma_4, \sigma_5, \sigma_6$: tasso di guarigione da E a R, da H a E, da P ad H, I_1 a P, da I_2 a I_1 , da I_3 a I_2 (annuale)
- ❑ $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4, \gamma_5, \gamma_6, \gamma_7$: effetto dei farmaci sulla guarigione
- ❑ $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5$: parametro di modifica che tiene conto dell'infettività di individui nelle classi H, P, I_1 , I_2 , I_3 rispetto a quelli della classe E per le donne (uomini)

Tutti i parametri sono costanti, ad eccezione di $\alpha_1(t)$ che dipende dal tempo. Infatti questo parametro rappresenta il **tasso di contagio** degli individui e viene calcolato in funzione delle classi di infetti secondo la seguente espressione:

Tutti i parametri sono costanti, ad eccezione di $\alpha_1(t)$ che dipende dal tempo. Infatti questo parametro rappresenta il **tasso di contagio** degli individui e viene calcolato in funzione delle classi di infetti secondo la seguente espressione:

$$\alpha_1(t) = \frac{\beta \alpha c_n c_k (1 - c_c c_a) (E + \theta_1 H + \theta_2 P + \theta_3 I_1 + \theta_4 I_2 + \theta_5 I_3)}{N}$$

Tutti i parametri sono costanti, ad eccezione di $\alpha_1(t)$ che dipende dal tempo. Infatti questo parametro rappresenta il **tasso di contagio** degli individui e viene calcolato in funzione delle classi di infetti secondo la seguente espressione:

$$\alpha_1(t) = \frac{\beta \alpha c_n c_k (1 - c_c c_a) (E + \theta_1 H + \theta_2 P + \theta_3 I_1 + \theta_4 I_2 + \theta_5 I_3)}{N}$$

dove con N si rappresenta la popolazione totale data da:

Tutti i parametri sono costanti, ad eccezione di $\alpha_1(t)$ che dipende dal tempo. Infatti questo parametro rappresenta il **tasso di contagio** degli individui e viene calcolato in funzione delle classi di infetti secondo la seguente espressione:

$$\alpha_1(t) = \frac{\beta \alpha c_n c_k (1 - c_c c_a) (E + \theta_1 H + \theta_2 P + \theta_3 I_1 + \theta_4 I_2 + \theta_5 I_3)}{N}$$

dove con N si rappresenta la popolazione totale data da:

$$N(t) = V(t) + S(t) + E(t) + H(t) + P(t) + I_1(t) + I_2(t) + I_3(t) + A(t) + R(t)$$

Simulazione Matlab

I parametri delle equazioni sono stati inizialmente settati ai valori riportati nelle tabelle successive.

Simulazione Matlab

I parametri delle equazioni sono stati inizialmente settati ai valori riportati nelle tabelle successive.

Parameter	Value	Source	Parameter	Value	Source
Λ	288802	[6]	α_3	0.005	[7]
d	0.0162	[6]	α_4	0.1	[7]
d_1	0.01	[7]	α_5	0.02	[7]
δ_1	0.3	M	α_6	0.04	[7]
δ_2	0.87	[6]	α_7	0.08	[7]
δ_3	0.3	[6]	σ_1	0.99	[7]
δ_4	0.27	[5]	σ_2	9e-4	[6]
c_p	0.9	[5]	σ_3	0.5	[6]
c_q	0.4	[5]	σ_4	1.9e-7	[5]
σ_5	1.9e-7	[5]	θ_1	1	[5]
α_2	1.8	M	σ_6	1.9e-7	[5]
c_n	2	[6]	c_k	0.5	[6]
c_a	0.2	[6]	α	1.2	A

Parameter	Value	Source
γ_1	1.5	[5]
γ_2	1.5	[5]
γ_3	1.2	[5]
γ_4	1.1	[5]
γ_5	1.05	[5]
γ_6	1.03	[5]
γ_7	1.01	[5]
θ_4	0.6	[5]
θ_5	0.5	[5]
θ_2	0.8	[6]
θ_3	0.7	[5]
c_c	0.92	[6]
β	1	A

Valori dei parametri usati per la simulazione del modello (M: modificato, A: assunto)

Condizioni iniziali X_0

Parametro	Valore	Fonte
V_0	$3.2e^6$	[7]
S_0	$3.22e^5$	[7]
E_0	$4.22e^4$	[7]
H_0	$1.11e^7$	[7]
P_0	$4e^4$	[7]
I_{10}	$1.15e^5$	[7]
I_{20}	$4.15e^4$	[7]
I_{30}	$1.68e^4$	[7]
A_0	$1.29e^3$	[7]
R_0	$6.3e^3$	[7]

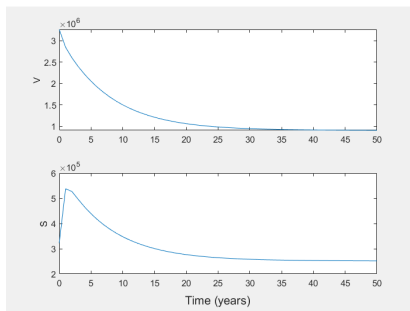
tabella 3. Componenti del vettore delle condizioni iniziali
 $X_0 = (V_0, S_0, E_0, H_0, P_0, I_{10}, I_{20}, I_{30}, A_0, R_0)$

Andamenti della simulazione

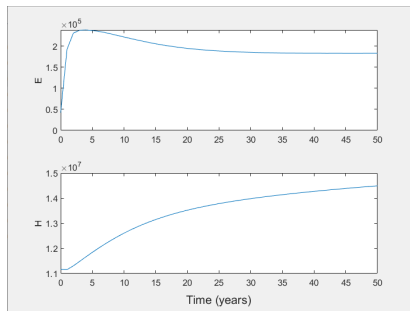
Sono state dunque eseguite le simulazioni per un orizzonte temporale di **50** anni e senza alcun tipo di controllo.

Andamenti della simulazione

Sono state dunque eseguite le simulazioni per un orizzonte temporale di **50** anni e senza alcun tipo di controllo.

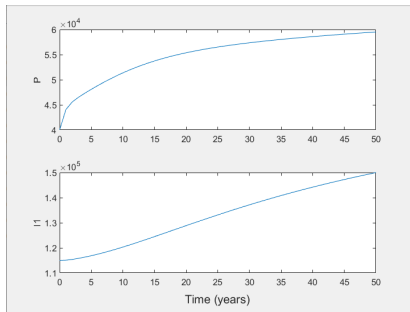


Andamento delle classi V ed S

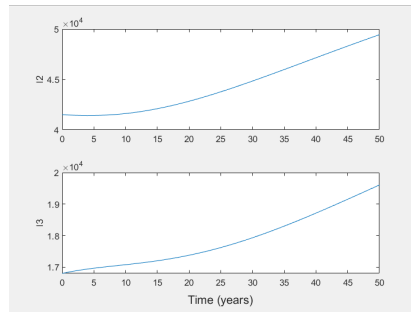


Andamento delle classi E ed H

Andamenti della simulazione

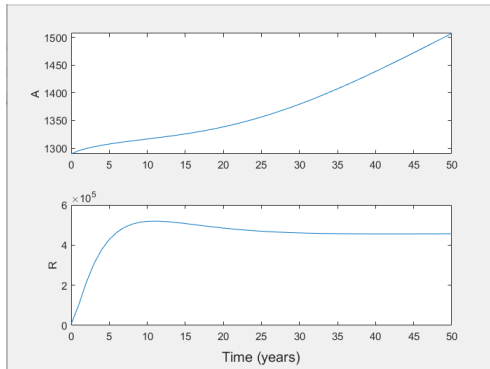


Andamento delle classi P ed I_1



Andamento delle classi I_2 e I_3

Andamenti della simulazione



Andamento delle classi A ed R

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

1. Calcolo del **DFE** (disease free equilibrium).

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

1. Calcolo del **DFE** (disease free equilibrium).
2. Calcolo delle matrici $\Phi(\mathbf{X})$ e $\Gamma(\mathbf{X})$.

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

1. Calcolo del **DFE** (disease free equilibrium).
2. Calcolo delle matrici $\Phi(\mathbf{X})$ e $\Gamma(\mathbf{X})$.
3. Calcolo del Jacobiano delle matrici definite al punto 2.

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

1. Calcolo del **DFE** (disease free equilibrium).
2. Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$.
3. Calcolo del Jacobiano delle matrici definite al punto 2.
4. Estrazione delle prime sei righe e colonne di $D\Phi(X)$ e $D\Gamma(X)$.

Calcolo di R_0

Uno dei problemi principali nel definire i modelli di dinamica delle malattie infettive è la rappresentazione matematica del meccanismo di trasmissione del contagio.

L'indice R_0 (numero di riproduzione di base) misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Il calcolo di R_0 [8] si sviluppa nel seguente modo:

1. Calcolo del **DFE** (disease free equilibrium).
2. Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$.
3. Calcolo del Jacobiano delle matrici definite al punto 2.
4. Estrazione delle prime sei righe e colonne di $D\Phi(X)$ e $D\Gamma(X)$.
5. Calcolo R_0 .

Calcolo DFE

Il DFE non tiene conto della diffusione della malattia quindi si ottiene eguagliando a zero le prime due equazioni (riguardanti i vaccinati e i suscettibili) considerando nulle tutte le altre classi.

Calcolo DFE

Il DFE non tiene conto della diffusione della malattia quindi si ottiene eguagliando a zero le prime due equazioni (riguardanti i vaccinati e i suscettibili) considerando nulle tutte le altre classi.

```
syms V S E H P I1 I2 I3 A R
syms d d1 alfa1 delta1 delta2 delta4 delta3 cp cq cn ck cc
syms ca alfa beta alfa2 alfa3 lambda sigma1
syms alfa4 alfa5 alfa6 alfa7 sigma2 sigma3 sigma4 sigma5
syms sigma6 gamma1 gamma2 gamma3 gamma4 gamma5 gamma6 gamma7

eqn1 = delta2*S+delta4*S-(d+delta1)*V ==0;
eqn2 = lambda+delta1*V-(delta2+delta4+d)*S ==0;
eqns = [eqn1 eqn2];
vars = [V S];
[equilibrium] = solve(eqns,vars,'ReturnConditions', true);
```

Calcolo DFE

Il DFE non tiene conto della diffusione della malattia quindi si ottiene eguagliando a zero le prime due equazioni (riguardanti i vaccinati e i suscettibili) considerando nulle tutte le altre classi.

```
syms V S E H P I1 I2 I3 A R
syms d d1 alfa1 delta1 delta2 delta4 delta3 cp cq cn ck cc
syms ca alfa beta alfa2 alfa3 lambda sigma1
syms alfa4 alfa5 alfa6 alfa7 sigma2 sigma3 sigma4 sigma5
syms sigma6 gamma1 gamma2 gamma3 gamma4 gamma5 gamma6 gamma7

eqn1 = delta2*S+delta4*S-(d+delta1)*V ==0;
eqn2 = lambda+delta1*V-(delta2+delta4+d)*S ==0;
eqns = [eqn1 eqn2];
vars = [V S];
[equilibrium] = solve(eqns,vars,'ReturnConditions', true);
```

$$DFE = \left(\frac{\Lambda(\delta_2 + \delta_4)}{a_1 a_2 - \delta_1(\delta_2 + \delta_4)}, \frac{\Lambda a_1}{a_1 a_2 - \delta_1(\delta_2 + \delta_4)}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right) \quad (1)$$

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Sia

$$X = [E, H, P, I_1, I_2, I_3, A, S, R, V]^T$$

Le equazioni del modello possono essere riscritte in forma vettoriale nel seguente modo:

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Sia

$$X = [E, H, P, I_1, I_2, I_3, A, S, R, V]^T$$

Le equazioni del modello possono essere riscritte in forma vettoriale nel seguente modo:

$$\frac{dX}{dt} = \Phi(X) - \Gamma(X)$$

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

dove

$$\Phi(X) = [\alpha_1 S \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T \quad (2)$$

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

dove

$$\Phi(X) = [\alpha_1 S \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T \quad (2)$$

e

$$\Gamma(X) = \begin{bmatrix} -\delta_3 \alpha_1 R - \sigma_2 H + (\alpha_2 + c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 + d) E \\ -\alpha_2 E - \sigma_3 P + (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d) H \\ -\alpha_3 H - \sigma_4 I_1 + (\alpha_4 + \gamma_3 \sigma_3 + \sigma_3 + d) P \\ -\alpha_4 P - \sigma_5 I_2 + (\alpha_5 + \gamma_4 \sigma_4 + \sigma_4 + d) I_1 \\ -\alpha_5 I_1 - \sigma_6 I_3 + (\alpha_6 + \gamma_5 \sigma_5 + \sigma_5 + d) I_2 \\ -\alpha_6 I_2 + (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d) I_3 \\ -\alpha_7 I_3 + (\gamma_7 + d + d_1) A \\ -\Lambda - \delta_1 V + (\delta_2 + \delta_4 + \alpha_1 + d) S \\ -c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 E - \gamma_2 \sigma_2 H - \gamma_3 \sigma_3 P - \gamma_4 \sigma_4 I_1 - \gamma_5 \sigma_5 I_2 - \gamma_6 \sigma_6 I_3 - \gamma_7 A + \\ + (\delta_3 \alpha_1 + d) R \\ -\delta_2 S - \delta_4 S + (d + \delta_1) V \end{bmatrix}$$

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Tali matrici sono state dunque riportate in MATLAB nel seguente modo:

Calcolo delle matrici $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Tali matrici sono state dunque riportate in MATLAB nel seguente modo:

```
N=lambda/d;
alfa1 = (beta*alfa*cn*ck*(1-cc*ca)*(E+thetal*H+theta2*P+
theta3*I1+theta4*I2+theta5*I3))/N;
PHI=[alfa1*S,0,0,0,0,0,0,0,0,0];

eqn3= delta3*alfa1*R+sigma2*H-(alfa2+cp*cq*gamma1*sigma1+d)*E;
eqn4 = alfa2*E+sigma3*P-(sigma2+gamma2*sigma2+alfa3+d)*H;
eqn5 = alfa3*H +sigma4*I1 -(alfa4+gamma3*sigma3+sigma3+d)*P;
eqn6 = alfa4*P+sigma5*I2-(alfa5+gamma4*sigma4+sigma4+d)*I1;
eqn7 = alfa5*I1+sigma6*I3-(sigma5+gamma5*sigma5+alfa6+d)*I2;
eqn8 = alfa6*I2-(sigma6+gamma6*sigma6+alfa7+d)*I3;
eqn9 = alfa7*I3-(gamma7+d+d1)*A;
eqn2 = lambda+delta1*V-(delta2+delta4+alfa1+d)*S;
eqn10= cp*cq*gamma1*sigma1*E+gamma2*sigma2*H+gamma3*sigma3*P+
gamma4*sigma4*I1+gamma5*sigma5*I2+gamma6*sigma6*I3+gamma7*A-(delta3*alfa1+d)*R;
eqn1 = delta2*S+delta4*S-(d+delta1)*V;
Gamma=-[eqn3,eqn4,eqn5,eqn6,eqn7,eqn8,eqn9,eqn2,eqn10,eqn1];
```

Calcolo del Jacobiano di $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Il comando MATLAB per il calcolo del jacobiano è `jacobian()`.

Calcolo del Jacobiano di $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Il comando MATLAB per il calcolo del jacobiano è `jacobian()`.

```
vars=[E,H,P,I1,I2,I3,A,S,R,V];
J=jacobian(PHI,vars);
Dphi=subs(J,vars,[0,0,0,0,0,0,0,lambda*(d + delta1)/(d*delta1 + d*delta2 + ...
+ d*delta4 + d^2),0,lambda*(delta2 + delta4)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4 + d^2)]);

Jl=jacobian(Gamma,vars);
Dgamma=subs(Jl,vars,[0,0,0,0,0,0,0,lambda*(d + delta1)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4)...
+ d^2),0,lambda*(delta2 + delta4)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4 + d^2)]);
```

In questo modo si ottiene:

Calcolo del Jacobiano di $\Phi(X)$ e $\Gamma(X)$

Il comando MATLAB per il calcolo del jacobiano è `jacobian()`.

```
vars=[E,H,P,I1,I2,I3,A,S,R,V];
J=jacobian(PHI,vars);
Dphi=subs(J,vars,[0,0,0,0,0,0,0,lambda*(d + delta1)/(d*delta1 + d*delta2 + ...
+ d*delta4 + d^2),0,lambda*(delta2 + delta4)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4 + d^2)]);

J1=jacobian(Gamma,vars);
Dgamma=subs(J1,vars,[0,0,0,0,0,0,0,lambda*(d + delta1)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4)...
+ d^2),0,lambda*(delta2 + delta4)/(d*delta1 + d*delta2 + d*delta4 + d^2)]);
```

In questo modo si ottiene:

$$\begin{aligned} D\Phi(X) &= \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ D\Gamma(X) &= \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_1 & J_2 \end{bmatrix} \end{aligned} \tag{3}$$

Calcolo delle matrici \mathbf{F} e \mathbf{V}

Per ricavare le matrici \mathbf{F} e \mathbf{V} si sono estratte le prime sei righe e colonne di $D\Phi(X)$ e di $D\Gamma(X)$.

Calcolo delle matrici \mathbf{F} e \mathbf{V}

Per ricavare le matrici \mathbf{F} e \mathbf{V} si sono estratte le prime sei righe e colonne di $D\Phi(X)$ e di $D\Gamma(X)$.

$$\mathbf{F} = D\Phi(1:6, 1:6);$$

$$\mathbf{V} = D\Gamma(1:6, 1:6);$$

Calcolo delle matrici F e V

Per ricavare le matrici F e V si sono estratte le prime sei righe e colonne di $D\Phi(X)$ e di $D\Gamma(X)$.

$$F = D\Phi(1:6, 1:6);$$

$$V = D\Gamma(1:6, 1:6);$$

$$F = a_{10} \begin{bmatrix} 1 & \theta_1 & \theta_2 & \theta_5 & \theta_4 & \theta_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (4)$$

$$V = \begin{bmatrix} a_3 & -\sigma_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 & a_4 & -\sigma_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_3 & a_5 & 0 & 0 & -\sigma_4 \\ 0 & 0 & 0 & a_8 & -\alpha_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\sigma_6 & a_7 & -\alpha_5 \\ 0 & 0 & -\alpha_4 & 0 & -\sigma_5 & a_6 \end{bmatrix} \quad (5)$$

Calcolo delle matrici F e V

I parametri utilizzati all'interno delle matrici F e V sono riportati di seguito:

Calcolo delle matrici F e V

I parametri utilizzati all'interno delle matrici F e V sono riportati di seguito:

$$a_1 = d + \delta_1$$

$$a_2 = \delta_2 + \delta_4 + d$$

$$a_3 = \alpha_2 + c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 + d$$

$$a_4 = \sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d$$

$$a_5 = \sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d$$

$$a_6 = \sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d$$

$$a_7 = \sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d$$

$$a_8 = \sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d$$

$$a_9 = \gamma_7 + d + d_1$$

$$a_{10} = \frac{Ma_1}{a_1 + \delta_2 + \delta_3}$$

$$M = \beta \alpha c_n c_k (1 - c_c c_a)$$

Calcolo di R_0

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{a_1 MM_1}{(a_3 D_6 - \sigma_2 D_5)(a_1 + \delta_2 + \delta_4)} \quad (6)$$

Calcolo di R_0

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{a_1 MM_1}{(a_3 D_6 - \sigma_2 D_5)(a_1 + \delta_2 + \delta_4)} \quad (6)$$

dove l'operatore ρ rappresenta il **raggio spettrale** della **matrice di nuova generazione** (FV^{-1}) ovvero il suo autovalore più grande.

Calcolo di R_0

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{a_1 MM_1}{(a_3 D_6 - \sigma_2 D_5)(a_1 + \delta_2 + \delta_4)} \quad (6)$$

dove l'operatore ρ rappresenta il **raggio spettrale** della **matrice di nuova generazione** (FV^{-1}) ovvero il suo autovalore più grande.

Di seguito vengono riportati i parametri che compaiono nell'espressione di R_0 :

$$M_1 = D_6 + \theta_1 D_5 + \theta_2 D_4 + \theta_3 D_3 + \theta_4 D_2 + \theta_5,$$

$$D_1 = \frac{\alpha_7}{a_9},$$

$$D_2 = \frac{a_8}{\alpha_6},$$

$$D_3 = \frac{a_7 D_2 - \sigma_6}{\alpha_5},$$

$$D_4 = \frac{a_6 D_3 - \sigma_5 D_2}{\alpha_4},$$

$$D_5 = \frac{a_5 D_4 - \sigma_4 D_3}{\alpha_3},$$

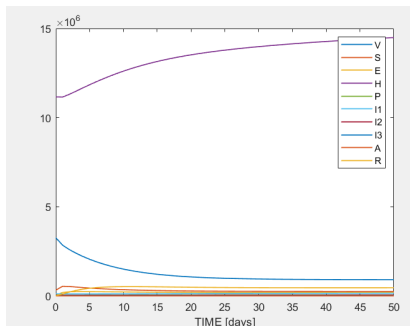
$$D_6 = \frac{a_4 D_5 - \sigma_3 D_4}{\alpha_2}$$

Risultati al variare di R_0

R_0 è molto sensibile ai parametri δ_2 e δ_4 di vaccinazione e rivaccinazione, al tasso di screening c_q e al tasso di mortalità naturale d .

Risultati al variare di R_0

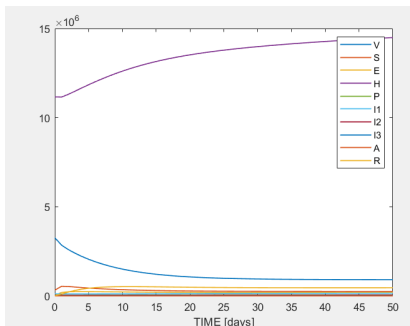
R_0 è molto sensibile ai parametri δ_2 e δ_4 di vaccinazione e rivaccinazione, al tasso di screening c_q e al tasso di mortalità naturale d .



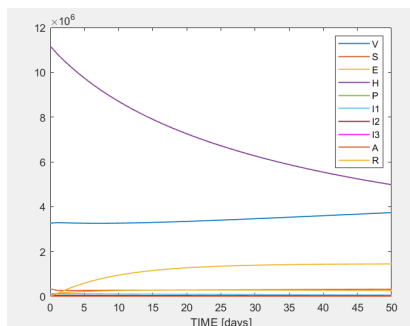
Andamento della popolazione con
 $R_0=2.2$.

Risultati al variare di R_0

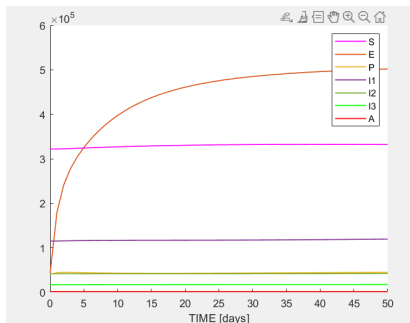
R_0 è molto sensibile ai parametri δ_2 e δ_4 di vaccinazione e rivaccinazione, al tasso di screening c_q e al tasso di mortalità naturale d .



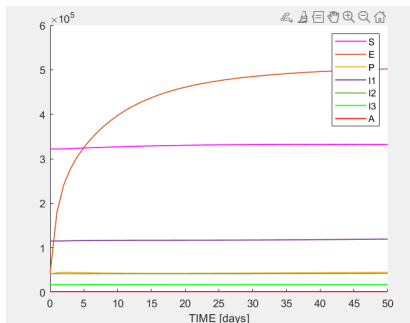
Andamento della popolazione con $R_0 = 2.2$.



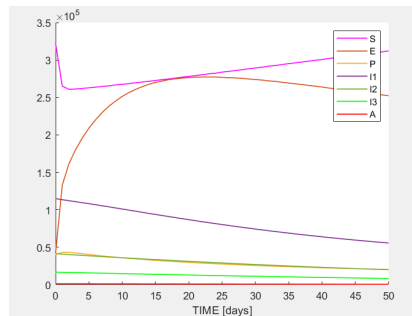
Andamento della popolazione con $R_0 = 0.7$.



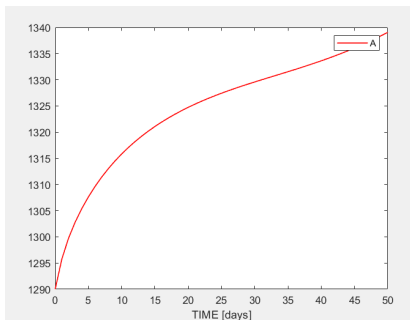
Zoom sulle classi di minor rilievo con $R_0=2.2$.



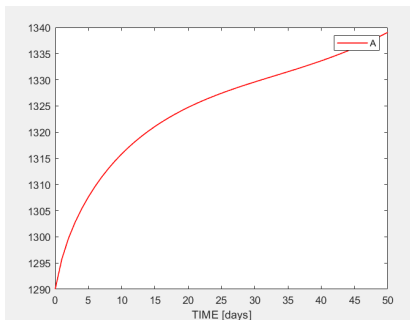
Zoom sulle classi di minor rilievo con $R_0 = 2.2$.



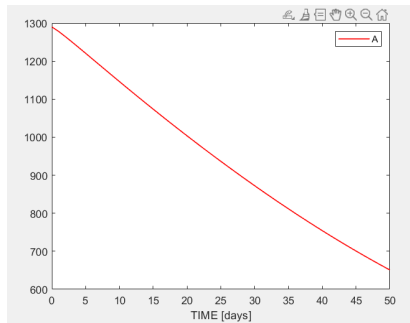
Zoom sulle classi di minor rilievo con $R_0 = 0.7$.



Zoom sulla popolazione soggetta al cancro all'utero con $R_0=2.2$.



Zoom sulla popolazione soggetta al cancro all'utero con $R_0=2.2$.



Zoom sulla popolazione soggetta al cancro all'utero con $R_0=0.7$.

Controllo ottimo delle strategie di prevenzione

La medicina odierna permette di sfruttare due armi contro il virus HPV: la **vaccinazione** e lo **screening** tramite il Pap test. Sulla base di ciò l'analisi delle strategie di controllo si è sviluppata in due fasi:

Controllo ottimo delle strategie di prevenzione

La medicina odierna permette di sfruttare due armi contro il virus HPV: la **vaccinazione** e lo **screening** tramite il Pap test. Sulla base di ciò l'analisi delle strategie di controllo si è sviluppata in due fasi:

1. simulazione numerica per studiare l'**efficacia** della vaccinazione e della rivaccinazione sulla popolazione del modello matematico in esame;

Controllo ottimo delle strategie di prevenzione

La medicina odierna permette di sfruttare due armi contro il virus HPV: la **vaccinazione** e lo **screening** tramite il Pap test. Sulla base di ciò l'analisi delle strategie di controllo si è sviluppata in due fasi:

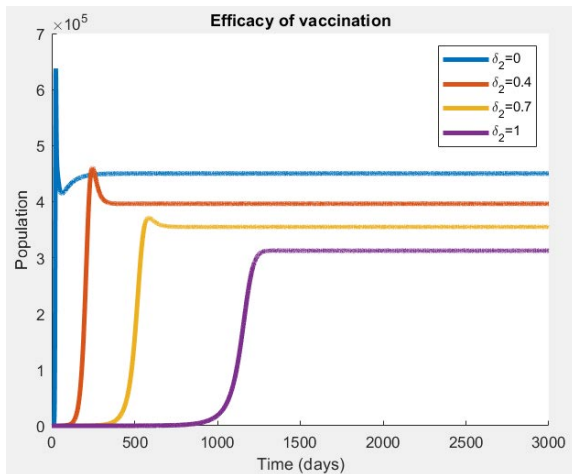
1. simulazione numerica per studiare l'**efficacia** della vaccinazione e della rivaccinazione sulla popolazione del modello matematico in esame;
2. studio di **controllo ottimo** sfruttando gli strumenti di vaccinazione e screening.

Efficacia degli interventi

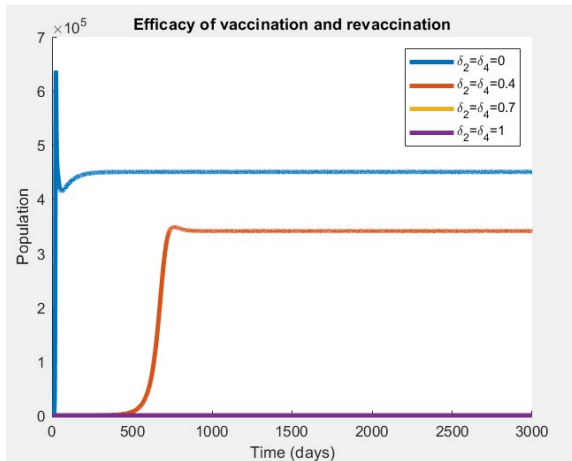
Per evidenziare l'importante impatto della vaccinazione, sono stati svolti più test sul modello andando a variare i parametri riferiti alla percentuale di vaccinazioni annue sulla popolazione femminile.

Efficacia degli interventi

Per evidenziare l'importante impatto della vaccinazione, sono stati svolti più test sul modello andando a variare i parametri riferiti alla percentuale di vaccinazioni annue sulla popolazione femminile.



- Variazione della popolazione E con differenti valori del parametro δ_2 mantenendo $\delta_4 = 0$.



- Variazione della popolazione E con differenti valori dei parametri δ_2 e δ_4 .

Controllo ottimo

L'obiettivo è quello di formulare una strategia di controllo ottima con lo scopo di contenere l'epidemia e allo stesso tempo minimizzare i costi. La strategia ottima di vaccinazione e screening può essere formulata come il seguente problema di controllo ottimo con vincoli di disuguaglianza e stato finale libero definiti sull'intervallo $[0, t_f]$:

Controllo ottimo

L'obiettivo è quello di formulare una strategia di controllo ottima con lo scopo di contenere l'epidemia e allo stesso tempo minimizzare i costi. La strategia ottima di vaccinazione e screening può essere formulata come il seguente problema di controllo ottimo con vincoli di disuguaglianza e stato finale libero definiti sull'intervallo $[0, t_f]$:

$$\min J = \int_0^{t_f} (C_1 E^2 + C_2 H^2 + C_3 P^2 + C_4 I_1^2 + C_5 I_2^2 + C_6 I_3^2 + B_1 u_1^2 + B_2 u_2^2) dt$$

dove t_f è l'istante finale fissato, i coefficienti $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, B_1$ e B_2 rappresentano le costanti di peso.

s.t.

$$\begin{aligned}
 V' &= \mathbf{u}_1(\mathbf{t})S + \delta_4 S - (d + \delta_1)V, \\
 S' &= \Lambda + \delta_1 V - (\mathbf{u}_1(\mathbf{t}) + \delta_4 + \alpha_1 + d)S, \\
 E' &= \alpha_1 S + \delta_3 \alpha_1(t)R + \sigma_2 H - \\
 &\quad - (\alpha_2 + c_p \mathbf{u}_2(\mathbf{t})\gamma_1 \sigma_1 + d)E, \\
 H' &= \alpha_2 E + \sigma_3 P - (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d)H, \\
 P' &= \alpha_3 H + \sigma_4 I_1 - (\sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d)P, \\
 I_1' &= \alpha_4 P + \sigma_5 I_2 - (\sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d)I_1, \\
 I_2' &= \alpha_5 I_1 + \sigma_6 I_3 - (\sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d)I_2, \\
 I_3' &= \alpha_6 I_2 - (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d)I_3, \\
 A' &= \alpha_7 I_3 - (\gamma_7 + d + d_1)A, \\
 R' &= c_p \mathbf{u}_2(\mathbf{t})\gamma_1 \sigma_1 E + \gamma_2 \sigma_2 H + \gamma_3 \sigma_3 P + \\
 &\quad + \gamma_4 \sigma_4 I_1 + \gamma_5 \sigma_5 I_2 + \gamma_6 \sigma_6 I_3 + \gamma_7 A - (\delta_3 \alpha_1 + d)R,
 \end{aligned}$$

$$0 \leq u_1(t) \leq u_{1max}, \quad 0 \leq u_2(t) \leq u_{2max},$$

□ $u_1(t)$ è la frazione di popolazione che entra nella classe dei vaccinati V (δ_2 nel modello).

s.t.

$$\begin{aligned}
 V' &= \mathbf{u}_1(\mathbf{t})S + \delta_4 S - (d + \delta_1)V, \\
 S' &= \Lambda + \delta_1 V - (\mathbf{u}_1(\mathbf{t}) + \delta_4 + \alpha_1 + d)S, \\
 E' &= \alpha_1 S + \delta_3 \alpha_1(t)R + \sigma_2 H - \\
 &\quad - (\alpha_2 + c_p \mathbf{u}_2(\mathbf{t})\gamma_1 \sigma_1 + d)E, \\
 H' &= \alpha_2 E + \sigma_3 P - (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d)H, \\
 P' &= \alpha_3 H + \sigma_4 I_1 - (\sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d)P, \\
 I_1' &= \alpha_4 P + \sigma_5 I_2 - (\sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d)I_1, \\
 I_2' &= \alpha_5 I_1 + \sigma_6 I_3 - (\sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d)I_2, \\
 I_3' &= \alpha_6 I_2 - (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d)I_3, \\
 A' &= \alpha_7 I_3 - (\gamma_7 + d + d_1)A, \\
 R' &= c_p \mathbf{u}_2(\mathbf{t})\gamma_1 \sigma_1 E + \gamma_2 \sigma_2 H + \gamma_3 \sigma_3 P + \\
 &\quad + \gamma_4 \sigma_4 I_1 + \gamma_5 \sigma_5 I_2 + \gamma_6 \sigma_6 I_3 + \gamma_7 A - (\delta_3 \alpha_1 + d)R,
 \end{aligned}$$

$$0 \leq u_1(t) \leq u_{1max}, \quad 0 \leq u_2(t) \leq u_{2max},$$

- $\mathbf{u}_1(\mathbf{t})$ è la frazione di popolazione che entra nella classe dei vaccinati V (δ_2 nel modello).
- $\mathbf{u}_2(\mathbf{t})$ è la frazione della popolazione di individui infetti senza sintomi E che si sottopongono allo screening (c_q nel modello).

Le condizioni iniziali sono quelle riportate nella tabella 3. Inoltre sono stati definiti i seguenti vincoli:

Le condizioni iniziali sono quelle riportate nella tabella 3. Inoltre sono stati definiti i seguenti vincoli:

$$t_f = 50,$$

$$u_{1max} = 1,$$

$$u_{2max} = 2,$$

$$C_1 = 4.5e - 2,$$

$$C_2 = 1e - 7,$$

$$C_3 = 1e - 4,$$

$$C_4 = 1e - 5,$$

$$C_5 = 2e - 4,$$

$$C_6 = 1e - 4,$$

$$B_1 = 8.3e8,$$

$$B_2 = 4e8.$$

Implementazione controllo ottimo

Per la risoluzione del problema di controllo ottimo viene sfruttata la funzione *fmincon()* di MATLAB [9]. Tale funzione permette di trovare il minimo di una **funzione multivariabile non lineare vincolata**.

Implementazione controllo ottimo

Per la risoluzione del problema di controllo ottimo viene sfruttata la funzione *fmincon()* di MATLAB [9]. Tale funzione permette di trovare il minimo di una **funzione multivariabile non lineare vincolata**.

La funzione restituisce un vettore nominato ***Uvec*** che rappresenta una successione di parametri ottimi che andranno a costituire la sequenza di ingresso ottima simulata nell'arco di 50 anni.

Linee di controllo ottime: un andamento realizzabile

Al fine di rendere le sequenze ottenute dal processo di ottimizzazione adatte a una loro realizzazione nel mondo reale, esse sono state rielaborate e rappresentate mediante funzioni note che potessero rappresentare strategie di controllo veritiere.

Curva di controllo per la vaccinazione

1. **Caso vaccinazione:** si è scelta una rappresentazione in forma di sigmoide inversa secondo la funzione mostrata nella variabile Sig.

Curva di controllo per la vaccinazione

1. **Caso vaccinazione:** si è scelta una rappresentazione in forma di sigmoide inversa secondo la funzione mostrata nella variabile Sig.

```
function Sig = Sigmoid(par,t)
```

```
global L1 k1 t1 L2 k2 t2
```

```
L1 = par(1);
```

```
k1 = par(2);
```

```
t1 = par(3);
```

```
Sig = 1 - (L1./(1+exp(-k1.*(t-t1))));
```

Curva di controllo per lo screening

2. **Caso screening:** sono state utilizzate due sigmoidi di cui la seconda inversa, come mostrato nella funzione U_{time} .

Curva di controllo per lo screening

2. **Caso screening:** sono state utilizzate due sigmoidi di cui la seconda inversa, come mostrato nella funzione Utime.

```
function Utime = Screening(par,t)
global L1 k1 t1 L2 k2 t2
L1 = par(1);
k1 = par(2);
t1 = par(3);
L2 = par(4);
k2 = par(5);
t2 = par(6);

Utime = 0.8+(L1./(1+exp(-k1.*(t-t1))) ...
... - L2./(1+exp(-k2.*(t-t2))));
```


Risultati

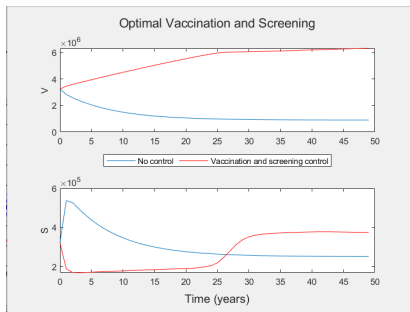
Si è osservato come tale controllo impatti sull'andamento delle classi del modello.

Viene ripetuta la simulazione considerando un arco di 50 anni.

Risultati

Si è osservato come tale controllo impatti sull'andamento delle classi del modello.

Viene ripetuta la simulazione considerando un arco di 50 anni.

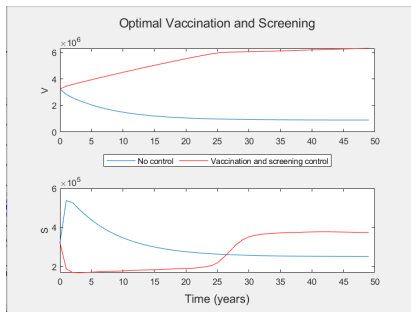


Andamento di V ed S con e senza controllo

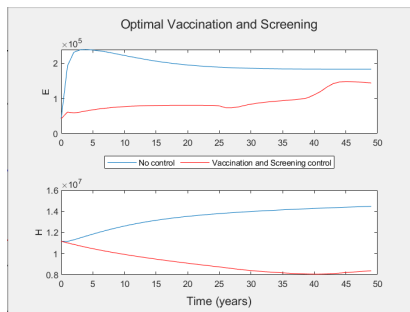
Risultati

Si è osservato come tale controllo impatti sull'andamento delle classi del modello.

Viene ripetuta la simulazione considerando un arco di 50 anni.

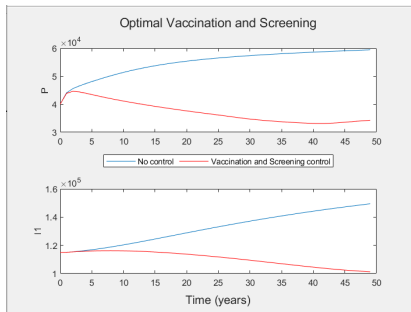


Andamento di V ed S con e senza controllo



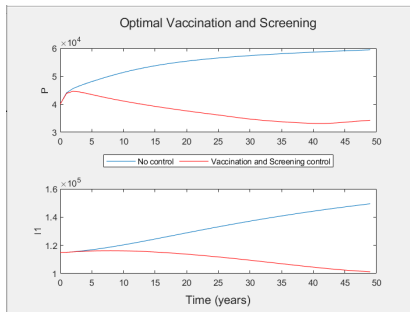
Andamento di E ed H con e senza controllo

Risultati

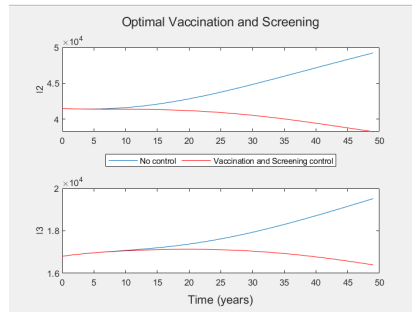


Andamento di P ed I_1 con e senza controllo

Risultati

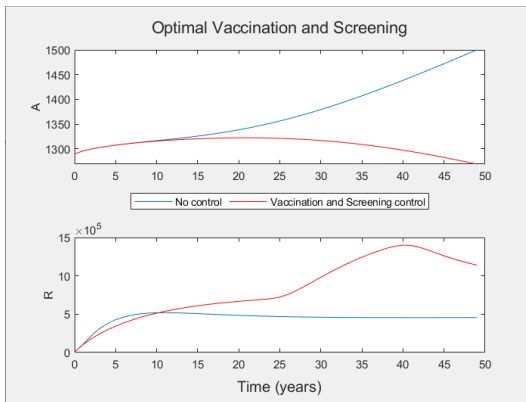


Andamento di P ed I_1 con e senza controllo



Andamento di I_2 ed I_3 con e senza controllo

Risultati

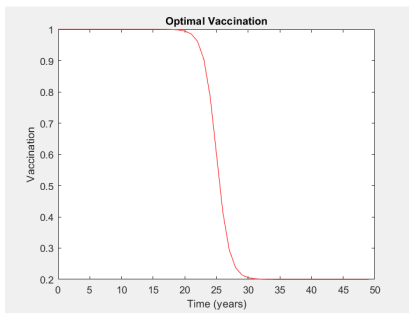


Andamento di R ed A con e senza controllo

Simulazione del modello. Linee rosse: andamento della popolazione con controllo ottimo. Linee blu: andamento della popolazione senza controllo ottimo.

Risultati

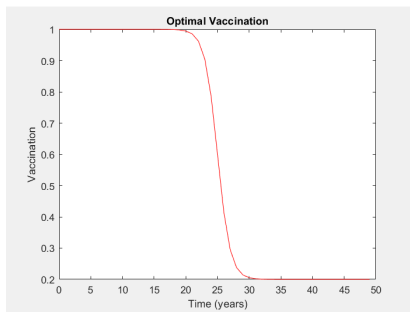
Di seguito sono riportati gli andamenti nel tempo delle due strategie di controllo ottimo ricavate.



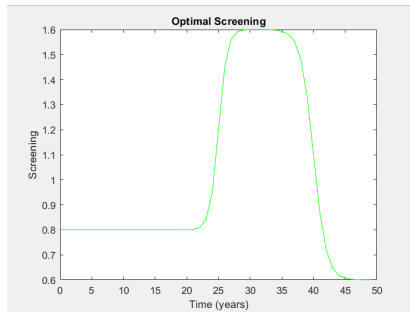
Vaccinazione

Risultati

Di seguito sono riportati gli andamenti nel tempo delle due strategie di controllo ottimo ricavate.



Vaccinazione



Screening

Conclusioni

- ❑ In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus e i suoi effetti sulla popolazione.

Conclusioni

- ❑ In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus e i suoi effetti sulla popolazione.
- ❑ Sono stati effettuati studi sugli elementi cruciali per la diffusione del virus, quali l'indice R_0 , l'efficacia della vaccinazione sulla popolazione e il controllo ottimo.

Conclusioni

- ❑ In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus e i suoi effetti sulla popolazione.
- ❑ Sono stati effettuati studi sugli elementi cruciali per la diffusione del virus, quali l'indice R_0 , l'efficacia della vaccinazione sulla popolazione e il controllo ottimo.
- ❑ I risultati ottenuti mostrano che i modelli proposti simulano correttamente l'andamento del virus nella popolazione.

Conclusioni

- ❑ In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus e i suoi effetti sulla popolazione.
- ❑ Sono stati effettuati studi sugli elementi cruciali per la diffusione del virus, quali l'indice R_0 , l'efficacia della vaccinazione sulla popolazione e il controllo ottimo.
- ❑ I risultati ottenuti mostrano che i modelli proposti simulano correttamente l'andamento del virus nella popolazione.
- ❑ Si è evidenziato come la vaccinazione e lo screening possano prevenire la diffusione del contagio e insieme abbassare le probabilità di diffusione tra le donne del tumore causato dall'hpv.

Conclusioni

- ❑ In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus e i suoi effetti sulla popolazione.
- ❑ Sono stati effettuati studi sugli elementi cruciali per la diffusione del virus, quali l'indice R_0 , l'efficacia della vaccinazione sulla popolazione e il controllo ottimo.
- ❑ I risultati ottenuti mostrano che i modelli proposti simulano correttamente l'andamento del virus nella popolazione.
- ❑ Si è evidenziato come la vaccinazione e lo screening possano prevenire la diffusione del contagio e insieme abbassare le probabilità di diffusione tra le donne del tumore causato dall'hpv.
- ❑ Sono state proposte due strategie di controllo ottimo che, distribuite nell'arco di 50 anni, possono condurre a un abbassamento consistente degli infetti.

Sviluppi futuri

Il modello approfondito può essere ulteriormente espanso, andando ad esempio ad aggiungere anche una rappresentazione della popolazione maschile. Inoltre, sarebbe interessante suddividere ogni compartimento in classi di età, in quanto dai dati statistici risultano essere i giovani quelli più a rischio contagio.

References I

- [1] *Infezione da hpv (papilloma virus)*,
<https://www.humanitas.it/malattie/infezione-da-hpv-papilloma-virus/>, controllato il 25/08/2022.
- [2] *La neoplasia intraepiteliale cervicale (cin)*,
<https://www.aimac.it/libretti-tumore/cancro-cervice/neoplasia-intraepiteliale-cervicale-cin>, controllato il 25/08/2022.
- [3] *Andamenti di incidenza e mortalità per cervicocarcinoma in italia*, <https://www.epicentro.iss.it/materno/8marzoTumori>, controllato il 10/09/2022.
- [4] T. S. N. Asih, S. Lenhart, S. Wise, *et al.*, "The dynamics of hpv infection and cervical cancer cells," *Springer*, no. 2, 2015.

References II

- [5] K. Zhang, X. W. Wang, H. Liu, *et al.*, “Mathematical analysis of a human papillomavirus transmission model with vaccination and screening,” *Mathematical Biosciences and Engineering*, vol. 17, no. 5, pp. 5449–5476, 2020.
- [6] A. Omame, R. Umana, D. Okuonghae, and S. Inyama, “Mathematical analysis of a two-sex human papillomavirus (hvp) model,” *International Journal of Biomathematics*, vol. 11, no. 07, p. 1850092, 2018.
- [7] T. Malik, J. Reimer, A. Gumel, E. H. Elbasha, and S. Mahmud, “The impact of an imperfect vaccine and pap cytology screening on the transmission of human papillomavirus and occurrence of associated cervical dysplasia and cancer,” *Mathematical Biosciences & Engineering*, vol. 10, no. 4, p. 1173, 2013.

References III

- [8] V. den Driessche, "Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission," *Mathematical Biosciences*, 2002.
- [9] MATLAB, *Fmincon matlab function*, <https://it.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>, controllato il 19/08/2022.

