



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Laurea Magistrale in Ingegneria Robotica e
Automazione

Modellazione e Controllo dell'HPV

Docente:

Prof. Alberto Landi

Studentesse:

**Alexia Spreccacè
Francesca Nocentini
Giorgia Pazzi**

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Indice

1	Introduzione	4
1.1	Human Papilloma Virus	4
1.1.1	Effetti dell'HPV	4
1.1.2	Tipi di HPV	5
1.1.3	HPV e Cervocarcinoma: mortalità	6
1.1.4	Prevenzione HPV	6
2	Modello Matematico e Simulazione	8
2.1	Un primo modello	8
2.1.1	Simulazione	10
2.1.2	Risultati della simulazione	11
2.2	Un modello più consistente	14
2.2.1	Simulazione	17
3	Calcolo del numero di riproduzione di base R_0	20
3.1	Calcolo DFE	20
3.1.1	Implementazione MATLAB DFE	20
3.1.2	Risultati ottenuti al variare di R_0	23
4	Controllo ottimo delle strategie di prevenzione	26
4.1	Efficacia degli interventi	26
4.2	Controllo ottimo	28
4.2.1	Definizione del problema	28
4.2.2	Implementazione del controllo ottimo	29
4.2.3	Risultati	30
5	Conclusioni	33

Elenco delle figure

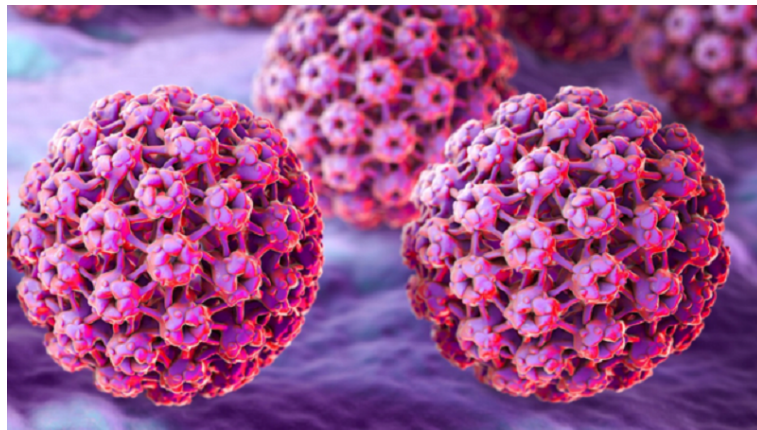
1.1	Correlazione tra tipologia di HPV e stadio di lesione istopatologica	5
1.2	Andamenti di mortalità per cervicocarcinoma dal 1980 al 2012 per area geografica. Tassi standardizzati per 100.000 donne (popolazione standard europea), età 0-94 anni	6
2.1	Visualizzazione schematica del modello	9
2.2	Risultati: S: Suscettibili, I: Infetti, V: Virus Libero, P: Cellule Precancerose, C: Cellule Cancerose	12
2.3	Andamento della classe di cellule Precancerose al variare della condizione iniziale P_0	12
2.4	Andamento della classe di cellule Precancerose superato il valore di soglia per la condizione iniziale P_0 , ovvero 1.18.	13
2.5	Diagramma a blocchi del modello matematico di <i>Zhang et al.</i>	14
2.6	Andamento delle classi V, S, E, H del modello.	19
2.7	Andamento delle classi P, I_1 , I_2 , I_3 del modello.	19
3.1	Andamento della popolazione con $R_0=2.2$	24
3.2	Andamento della popolazione con $R_0=0.7$	24
3.3	Zoom sulle popolazioni S,E,H,P, I_1 , I_2 , I_3 ,A con $R_0=2.2$	25
3.4	Zoom sulle popolazioni S,E,H,P, I_1 , I_2 , I_3 ,A con $R_0=0.7$	25
3.5	Zoom sulla popolazione A con $R_0=2.2$	25
3.6	Zoom sulla popolazione A con $R_0=0.7$	25
4.1	Variazione della popolazione E con differenti valori del parametro δ_2 mantenendo $\delta_4 = 0$	27
4.2	Variazione della popolazione E con differenti valori dei parametri δ_2 e δ_4	27
4.3	Funzione <i>Sig</i> per rappresentare l'ingresso di controllo ottimo $u_1(t)$ in una forma più realistica.	30
4.4	Funzione <i>Screening</i> per rappresentare l'ingresso di controllo ottimo $u_2(t)$ in una forma più realistica.	30
4.7	Simulazione del modello. Linee rosse: andamento della popolazione con controllo ottimo. Linee blu: andamento della popolazione senza controllo ottimo.	31

4.8 Andamento nel tempo delle due strategie di controllo ottimo. In rosso: tasso di vaccinazione annuo,ingresso $u_1(t)$. In verde: frequenza di screening annua, ingresso $u_2(t)$ 32

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Human Papilloma Virus



L'HPV (l'infezione da virus del papilloma umano) costituisce una famiglia composta da oltre cento varietà diverse di virus [1].

L'infezione genitale da Papilloma virus umano si trasmette essenzialmente attraverso i rapporti sessuali: è infatti una delle più frequenti malattie sessualmente trasmesse. È ammesso che la trasmissione possa avvenire anche con un contatto fisico, se ci sono cellule virali attive e se sono presenti lacerazioni, tagli o abrasioni nella pelle e/o mucose.

L'infezione da HPV è molto frequente nella popolazione: si stima infatti che fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetti nel corso della vita con un virus HPV, con un picco di prevalenza nelle giovani donne fino a 25 anni di età.

1.1.1 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, le quali colpiscono la cute, e i condilomi o papillomi che interessano le mucose genitali e orali.

La storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Esistono, infatti, tre possibilità di evoluzione dell'infezione da HPV: regressione, persistenza e progressione. Infatti, molte delle infezioni genitali da HPV regredisce spontaneamente grazie all'azione del sistema immunitario. Una piccola quota invece, se non trattata, può evolvere lentamente verso una forma tumorale. Il fumo di sigaretta, l'uso di contraccettivi orali, l'elevato numero di parti, la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse sono cofattori nella carcinogenesi cervicale, favorendo la progressione da infezione a lesioni preneoplastiche.

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.

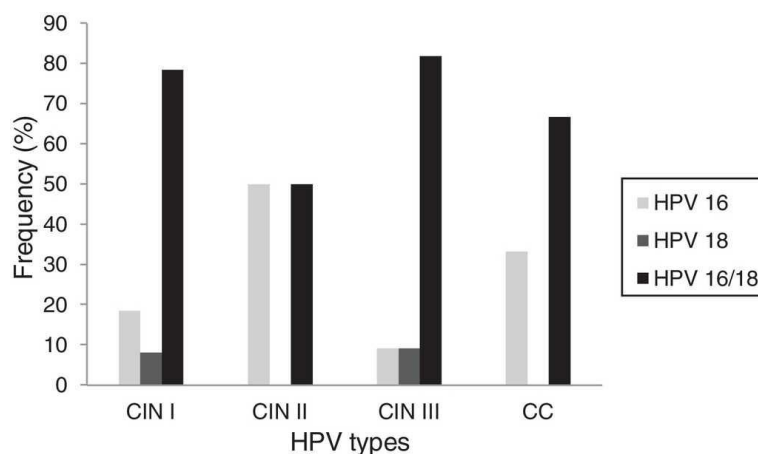
Nella CIN di grado 1 le modificazioni cellulari possono regredire spontaneamente, per cui sono sufficienti controlli periodici (Pap test, colposcopia, test virologico). Nel caso di persistenza di una lesione di grado lieve (CIN 1) o di fronte a lesioni di grado maggiore (CIN 2-3), pur tenendo presente che solo una minoranza di questi casi evolverà verso il carcinoma, è preferibile effettuare un trattamento per rimuovere l'alterazione.

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) come riconducibile nella quasi totalità dei casi all'infezione da HPV.

1.1.2 Tipi di HPV

Alcuni tra i genotipi HPV ad alto rischio oncogeno sono: HPV 13, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59, HPV 68, HPV 73 [3].

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



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

Figura 1.1: Correlazione tra tipologia di HPV e stadio di lesione istopatologica

1.1.3 HPV e Cervicarcinoma: mortalità

Complessivamente l'elevata prevalenza e la breve durata della maggior parte delle infezioni indicano che l'infezione da HPV è un evento comune, di cui il cervicocarcinoma rappresenta un esito raro. Tuttavia, esso rappresenta il quarto tumore più frequente nel sesso femminile, con una stima di 528.000 nuovi casi all'anno e 266.000 decessi nel mondo nel 2012 (la maggior parte dei quali nei Paesi in via di sviluppo). In Italia, ogni anno, si registrano oltre tremila nuovi casi di tumore della cervice uterina causato dal Papillomavirus (HPV) e si contano in media circa mille vittime.

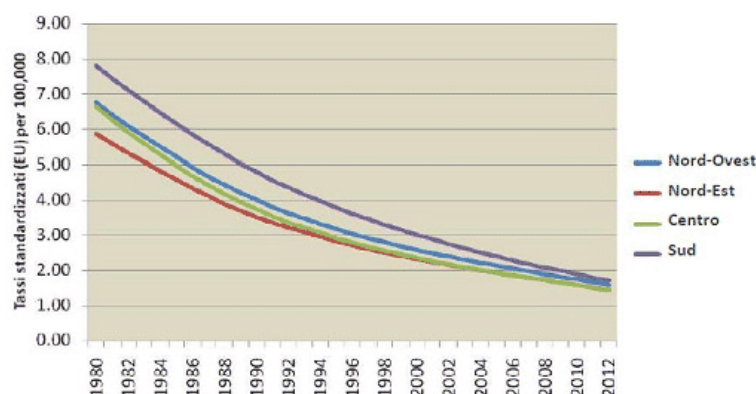


Figura 1.2: Andamenti di mortalità per cervicocarcinoma dal 1980 al 2012 per area geografica. Tassi standardizzati per 100.000 donne (popolazione standard europea), età 0-94 anni

1.1.4 Prevenzione HPV

Di per sé, l'infezione da HPV è difficile da prevenire, poiché molto diffusa, soprattutto fra i giovani.

È possibile suddividere la prevenzione in due tipologie, quella **primaria** e quella **secondaria**.

La **vaccinazione** riguarda la prima tipologia di prevenzione.

È stato prodotto un vaccino contro i sierotipi virali responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice uterina: un'arma formidabile per la prevenzione dell' HPV.

Nel 2008 è stata avviata, in tutte le regioni italiane, una campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel dodicesimo anno di vita.

L'efficacia clinica del vaccino è stata valutata in donne tra 16 e 45 anni e oltre.

L'efficacia vaccinale nel prevenire le lesioni precancerose correlate ai tipi contenuti nel vaccino è stata del 90-100% nelle donne che non erano state infettate dai tipi di HPV contenuti nel vaccino; l'efficacia si riduce a circa il 50% se si considerano anche le donne infettate con almeno uno dei tipi di HPV contenuti nel vaccino, e quelle che non avevano completato il ciclo vaccinale. Pertanto, per garantire la massima efficacia della vaccinazione, l'OMS raccomanda di immunizzare le ragazze prima del debutto sessuale, indicando le preadolescenti tra i 9 e i 13 anni di età come target

primario della vaccinazione.

Alcuni studi condotti su donne tra i 16 e i 25-26 anni hanno dimostrato, però, che l'efficacia del vaccino diminuisce con l'aumentare dell'età, poiché la protezione dura almeno 5 anni fino a un massimo di 9; la copertura non è quindi garantita per tutta la vita della donna, ma non sono previste dosi di richiamo dopo il completamento del ciclo vaccinale.

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

Programmi di screening del cervicocarcinoma basati sul **Pap-test** sono in atto da molti anni nella maggior parte dei Paesi industrializzati; in Italia è tuttora raccomandato ogni tre anni per le donne tra 25 e 64 anni. 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%.

Capitolo 2

Modello Matematico e Simulazione

Lo studio della diffusione delle malattie infettive si basa su modelli epidemiologici di natura ecologica. Si tratta di modelli diversi da quelli utilizzati per lo studio di malattie croniche dove il rischio di sviluppare una patologia è indipendente dagli altri individui. Al contrario per le patologie infettive la probabilità di un individuo di infettarsi è funzione dello stato di infezione degli altri individui con cui interagisce.

Con il presente lavoro si vuole studiare un modello dinamico per la trasmissione di infezioni da HPV. Dopo una prima rassegna sui modelli presenti in letteratura, si è deciso di approfondire lo studio di quelli che rappresentano in modo completo le dinamiche di trasmissione del virus fino al possibile sviluppo del tumore alla cervice uterina nelle donne. Viene proposta una loro simulazione insieme allo studio dell'effetto degli strumenti di prevenzione e di controllo sulla popolazione infetta.

2.1 Un primo modello

Al fine di descrivere in maniera più semplice l'evoluzione dell'HPV il punto di partenza è stato un sintetico modello di equazioni differenziali la cui ispirazione deriva da quello per l'analisi delle cellule soggette ad HIV di *Nowak e Bangham*. In effetti tale modello è composto da quelle che sono le classi compartimentali di cellule a maggior interesse per la valutazione dell'evoluzione del virus stesso:

- **Cellule suscettibili:** cellule che potenzialmente possono essere colpite dal virus;
- **Cellule Infette:** cellule che sono state infettate dal virus;
- **Virus libero:** cellule di virus libero, come propone il modello dell'HIV di *N&B*.

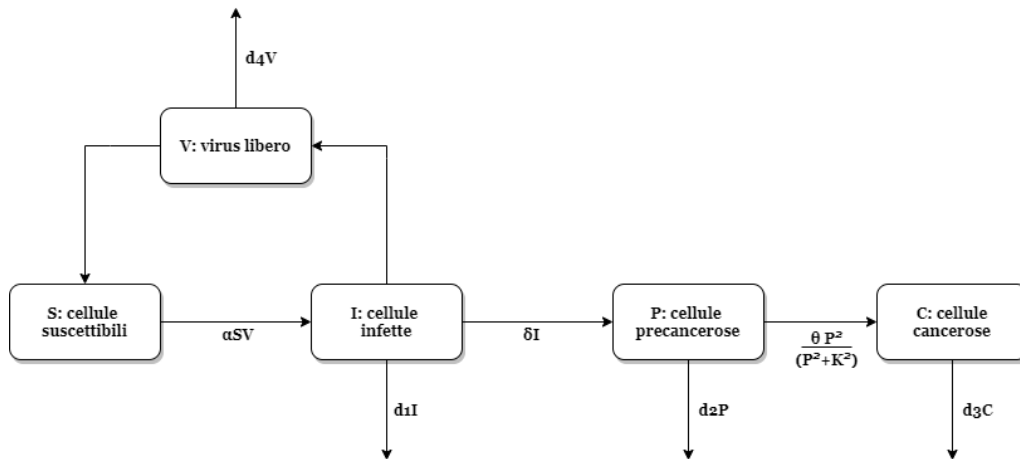


Figura 2.1: Visualizzazione schematica del modello

In questo caso è opportuno inserire due ulteriori classi rispetto a quelle del modello di *N&B* che fanno la differenza e che consentono di comprendere la gravità del virus del papilloma:

- **Cellule precancerose:** classe che rappresenta quelle cellule che hanno subito alterazioni che possono evolvere in un tumore, ma che, nel momento della diagnosi, non possono ancora essere considerate tali.
- **Cellule cancerose:** classe delle cellule cancerose che determinano il cancro alla cervice, stadio terminale dell'evoluzione del virus stesso, in cui con alta probabilità le cellule vanno in apoptosi.

Interessante è notare come queste ultime due categorie non consentano una via di ritorno nella classe delle cellule suscettibili (Figura 2.1). Ciò descrive in effetti la gravità dell'insorgenza di questi due stadi.

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);
- **a₁:** tasso di proliferazione delle cellule infette (giornaliero);
- **d₁:** tasso di apoptosi delle cellule infette (giornaliero);
- **δ:** tasso di progressione dallo stato di infezione allo stato precanceroso (giornaliero);
- **a₂:** 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.

Le equazioni differenziali che governano l'interazione tra le classi sono le seguenti [4]:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= rS\left(1 - \frac{(S + I)}{N}\right) - \alpha SV, \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha SV + a_1 I - d_1 I - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} &= n_1 d_1 I - d_4 V, \\ \frac{dP}{dt} &= \delta I + a_2 P - d_2 P - \theta \frac{P^2}{K^2 + P^2}, \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\theta P^2}{K^2 + P^2} + a_3 C - d_3 C\end{aligned}$$

Nella realizzazione di tale modello si tiene conto del fatto che il numero di cellule della cervice uterina rimane approssimativamente costante, l'epitelio viene rimpiazzato ogni 4–5 giorni. Dunque è possibile notare dalle equazioni che è presente un termine di saturazione $\frac{\theta P^2}{K^2 + P^2}$ che regola la transizione dallo stato precanceroso a quello canceroso tale per cui se il numero P è piccolo allora la probabilità di passare allo stato canceroso è bassa, mentre se si supera la soglia K allora si raggiunge molto velocemente il termine massimo di infezione θ .

2.1.1 Simulazione

Dopo aver analizzato il modello, i parametri sono stati resi adimensionali secondo queste sostituzioni: $\frac{S}{N} = S_1, \frac{I}{N} = I_1, \frac{P}{K} = P_1, \frac{C}{K} = C_1, n = n_1 d_1 N, c = d_4, p = \frac{N}{K}, \bar{\theta} = \frac{\theta}{K}, a = d_1 - a_1, b = a_2 - d_2, k = d_3 - a_3$.

Le equazioni utilizzate nella simulazione **MATLAB** sono dunque queste (i pedici sono stati rimossi per semplicità di scrittura):

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= rS(1 - (S + I)) - \alpha SV, \\
\frac{dI}{dt} &= \alpha SV + aI - dI - \delta I, \\
\frac{dV}{dt} &= nI - cV, \\
\frac{dP}{dt} &= \delta pI + bP - d_2P - \bar{\theta} \frac{P^2}{1 + P^2} \\
\frac{dC}{dt} &= \frac{\bar{\theta} P^2}{1 + P^2} - kC
\end{aligned}$$

I valori utilizzati per i parametri sono descritti nella tabella 2.1:

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

Tabella 2.1: Valori dei parametri utilizzati per la simulazione del modello.

Una volta scritte le equazioni e settati i parametri sono state scelte le condizioni iniziali per le diverse classi di cellule: $X_0 = (S, I, V, P, C) = (1, 0, 1, 0, 0)$. Tali condizioni sono state scelte per simulare l'infezione di una cervice uterina sana da parte di una piccola quantità di virus.

2.1.2 Risultati della simulazione

L'andamento delle diverse classi può essere visualizzato in figura 2.2. Si nota come l'infezione si espande in maniera molto lenta nei primi 3000-4000 giorni per poi incrementare in maniera più significativa. In concomitanza di tale incremento cresce anche il numero di cellule precancerose anche se di un piccolo fattore.

Ovviamente la classe delle cellule sane presenta un andamento decrescente.

Se si va a valutare la classe P, questa presenta andamenti differenti a seconda della condizione iniziale (figura 2.3). Infatti se superata una determinata soglia il numero di cellule precancerose aumenta a dismisura (figura 2.4): ovviamente ciò manifesta la gravità delle conseguenze che comporta il virus se non controllato.

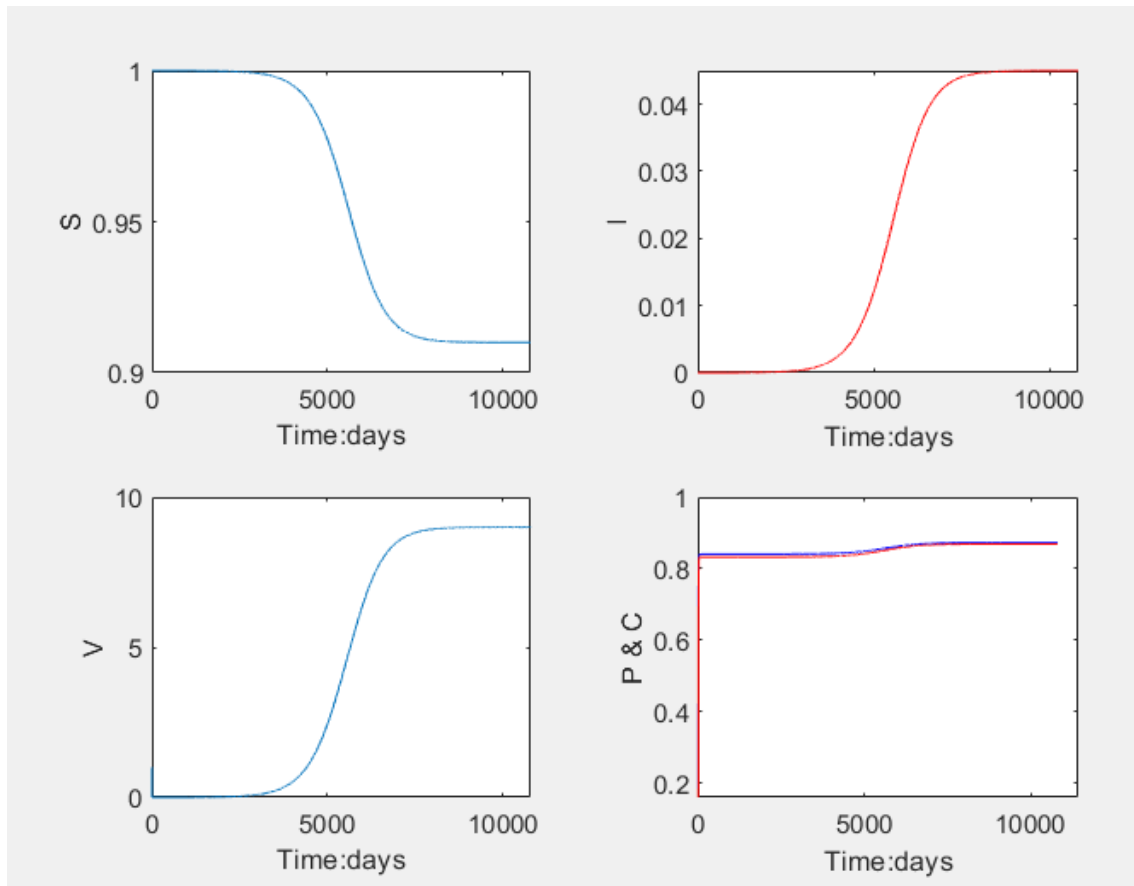


Figura 2.2: Risultati: S : Suscettibili, I : Infetti, V : Virus Libero, P : Cellule Precancerose, C : Cellule Cancerose

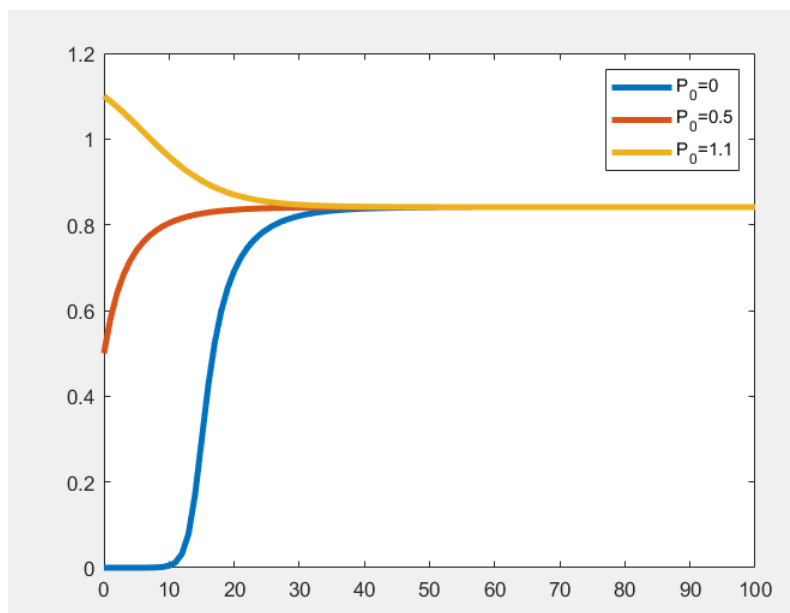


Figura 2.3: Andamento della classe di cellule Precancerose al variare della condizione iniziale P_0

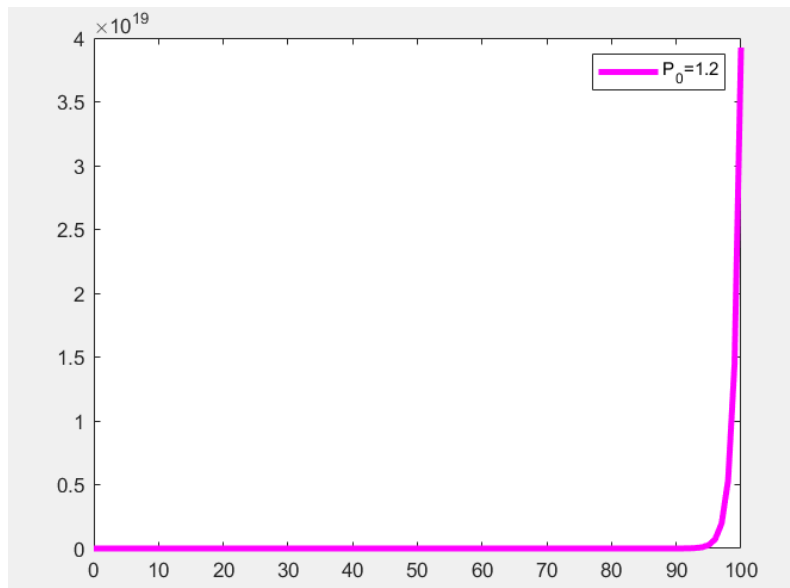


Figura 2.4: Andamento della classe di cellule Precancerose superato il valore di soglia per la condizione iniziale P_0 , ovvero 1.18.

È stata proprio l'analisi di questi risultati che ha fatto vertere l'elaborato verso un nuovo modello di diffusione del virus che considerasse anche le strategie di prevenzione tutt'oggi utilizzate anche in Italia: vaccinazione e screening.

2.2 Un modello più consistente

La modellazione matematica è uno strumento utile per valutare l'impatto potenziale di strategie di intervento contro la diffusione dell'HPV tra gli esseri umani. Numerosi autori hanno formulato diversi modelli per valutare l'impatto della vaccinazione contro tale virus. Sono un esempio i modelli di *Malik et al.* [7] e di *Omame* [10]: il primo propone un modello che divide gli individui per classi di età e studia l'effetto dello screening come strumento di controllo, mentre il secondo distingue il sesso degli individui e modella l'effetto di cure e vaccini sulla diffusione del virus.

Sulla base di tali studi e osservando la diffusione del virus HPV insieme allo sviluppo del tumore alla cervice uterina da esso causato, gli autori *Zhang et al.* [11] hanno proposto un modello matematico sufficientemente completo per formulare buone strategie di controllo. In particolare, il modello evidenzia l'efficace impatto di vaccini e screening, quest'ultimo raramente proposto nei modelli presenti in letteratura, insieme a numerosi altri fattori che possono aumentare la probabilità di contrarre il virus come fumo e contraccettivi orali.

La modellazione si basa soprattutto sulla diffusione dell'HPV nella donna, in quanto l'attenzione è accentuata sulla probabilità di sviluppare il tumore all'utero se l'infezione persiste nell'individuo.

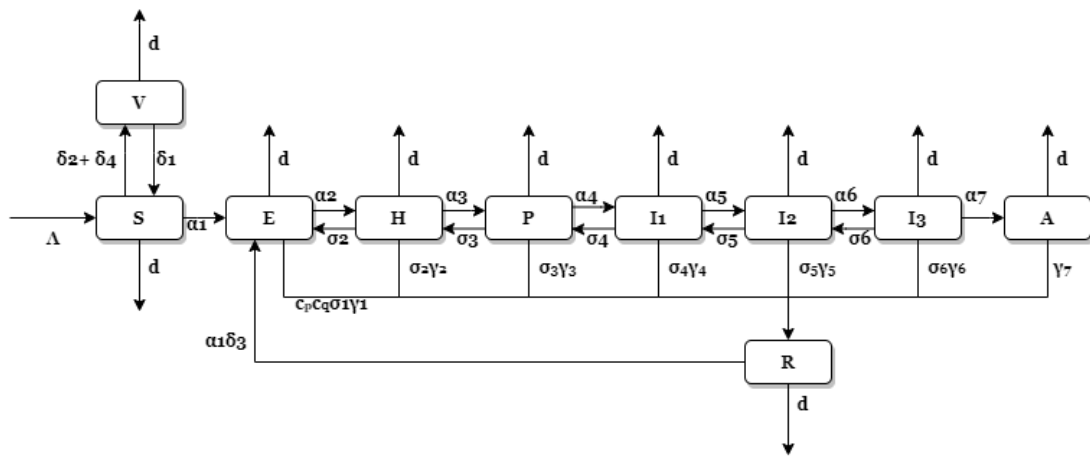


Figura 2.5: Diagramma a blocchi del modello matematico di *Zhang et al.*

In questo caso si analizza la diffusione del virus non più a livello cellulare ma in termini di individui e quindi di popolazione. Quest'ultima viene suddivisa in dieci classi mutuamente esclusive, come illustrato in figura 2.5:

- $V(t)$: 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

Nel modello gli individui vaccinati non rischiano il contagio solo per un tempo limitato, sottolineando il fatto che i vaccini presenti attualmente non rendono immuni per tutta la vita chi vi si sottopone. Per questo motivo gli autori propongono anche lo studio di dosi di richiamo per una copertura totale durante tutta la vita della donna.

Non è interessante costruire un modello basato sul generico *SEIR*, in quanto il periodo di latenza tra il contagio e la positività dell'individuo non è influente. Dall'altro lato, invece, è utile dividere in più step lo sviluppo della positività fino all'eventuale ultimo stadio del cancro; infatti, in caso di infezione persistente, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni, mentre la latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può essere di decenni (20-40 anni) [6].

La classe $R(t)$ rappresenta l'insieme sia degli individui che sono riusciti a espellere il virus naturalmente o con trattamenti, che gli individui guariti dal cancro. L'immunità raggiunta è però limitata in quanto chi è stato infettato in passato può contrarre nuovamente il virus (e quindi tornare in $E(t)$) ma con una minore probabilità.

Scendiamo ora più nel dettaglio nella descrizione e comprensione del modello. Di seguito sono riportate le equazioni che regolano l'interazione tra le classi.

$$\begin{aligned}
\frac{dV(t)}{dt} &= \delta_2 S(t) + \delta_4 S(t) - (d + \delta_1) V(t) \\
\frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda + \delta_1 V(t) - (\delta_2 + \delta_4 + \alpha_1(t) + d) S(t) \\
\frac{dE(t)}{dt} &= \alpha_1(t) S(t) + \delta_3 \alpha_1(t) R(t) + \sigma_2 H(t) - (\alpha_2 + c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 + d) E(t) \\
\frac{dH(t)}{dt} &= \alpha_2 E(t) + \sigma_3 P(t) - (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d) H(t) \\
\frac{dP(t)}{dt} &= \alpha_3 H(t) + \sigma_4 I_1(t) - (\sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d) P(t) \\
\frac{dI_1(t)}{dt} &= \alpha_4 P(t) + \sigma_5 I_2(t) - (\sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d) I_1(t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dI_2(t)}{dt} &= \alpha_5 I_1(t) + \sigma_6 I_3(t) - (\sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d) I_2(t) \\
\frac{dI_3(t)}{dt} &= \alpha_6 I_2(t) - (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d) I_3(t) \\
\frac{dA(t)}{dt} &= \alpha_7 I_3(t) - (\gamma_7 + d + d_1) A(t) \\
\frac{dR(t)}{dt} &= c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 E(t) + \gamma_2 \sigma_2 H(t) + \gamma_3 \sigma_3 P(t) + \gamma_4 \sigma_4 I_1(t) + \\
&\quad + \gamma_5 \sigma_5 I_2(t) + \gamma_6 \sigma_6 I_3(t) + \gamma_7 A(t) - (\delta_3 \alpha_1(t) + d) R(t)
\end{aligned}$$

Come è possibile osservare dalle equazioni, il modello presenta 40 parametri che ne regolano l'evoluzione tenendo conto di tutti i fattori che influiscono sullo sviluppo della patologia. Mostriamo di seguito un elenco dettagliato di ciascun parametro con il suo significato:

- 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_4 : 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)

La popolazione del modello non è chiusa, infatti sono previsti un tasso di incremento della popolazione (Λ) e due tassi di morte (naturale d o per cancro d_1). La percentuale annua di vaccinazione (δ_2) si riferisce ai vaccini profilattici, attualmente i più diffusi. 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, ovvero la percentuale annua di persone che da suscettibili diventano infette senza sintomi.

Per ogni istante temporale t , α_1 viene calcolato in funzione delle classi di infetti secondo la seguente espressione:

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

Con N si rappresenta la popolazione totale data da

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

Al variare dei parametri del modello è possibile osservare quali sono i fattori che più influenzano lo sviluppo e la diffusione del virus nelle classi infette. I parametri che possono essere sfruttati come azioni di controllo riguardano i tassi di vaccinazione e rivaccinazione (δ_2 e δ_4) e la frequenza di screening annua (c_q).

2.2.1 Simulazione

Al fine di validare la bontà del modello nella rappresentazione matematica del fenomeno studiato, è stata analizzata una sua implementazione in **MATLAB** con lo scopo di simulare l'andamento di tutte le classi.

Dopo aver scritto le equazioni dinamiche delle dieci classi del modello, sono stati settati i valori numerici di tutti i parametri ricavando quelli forniti dalle fonti analizzate come riportato nella tabella 2.2.

Alcuni parametri non erano forniti direttamente in letteratura, per cui sono stati assegnati dei valori in modo tale da ottenere un andamento veritiero della popolazione delle varie classi. Come indicato in tabella, alcuni parametri sono stati leggermente variati rispetto a quelli trovati nelle fonti, ma sempre tenendo conto del loro significato e dei valori ragionevolmente assunti da essi.

Le equazioni differenziali del modello sono state risolte tramite la funzione *ode45()* fornita da MATLAB [9].

Parameter	Value	Source	Parameter	Value	Source	Parameter	Value	Source
Λ	288802	[10]	α_3	0.005	[7]	γ_1	1.5	[11]
d	0.0162	[10]	α_4	0.1	[7]	γ_2	1.5	[11]
d_1	0.01	[7]	α_5	0.02	[7]	γ_3	1.2	[11]
δ_1	0.3	M	α_6	0.04	[7]	γ_4	1.1	[11]
δ_2	0.87	[10]	α_7	0.08	[7]	γ_5	1.05	[11]
δ_3	0.3	[10]	σ_1	0.99	[7]	γ_6	1.03	[11]
δ_4	0.27	[11]	σ_2	9e-4	[10]	γ_7	1.01	[11]
c_p	0.9	[11]	σ_3	0.5	[10]	θ_4	0.6	[11]
c_q	0.4	[11]	σ_4	1.9e-7	[11]	θ_5	0.5	[11]
σ_5	1.9e-7	[11]	θ_1	1	[11]	θ_2	0.8	[10]
α_2	1.8	M	σ_6	1.9e-7	[11]	θ_3	0.7	[11]
c_n	2	[10]	c_k	0.5	[10]	c_c	0.92	[10]
c_a	0.2	[10]	α	1.2	A	β	1	A

Tabella 2.2: Valori dei parametri usati per la simulazione del modello (M: modificato, A: assunto)

Come è possibile osservare dai grafici riportati, il modello presenta in generale andamenti crescenti per tutte le classi rappresentanti individui infetti. Infatti, senza un intervento preventivo, la probabilità di sviluppare il tumore alla cervice uterina è molto alta in presenza di infezione da HPV persistente.

Con lo studio degli strumenti di controllo, quali vaccinazione e screening, si deve cercare di invertire l'andamento delle curve delle classi, diminuendo gli infetti e gli individui che hanno sviluppato il cancro e aumentando i suscettibili e i guariti.

Le condizioni iniziali per le classi compartimentali usate nella simulazione sono quelle descritte nella tabella 2.3.

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 2.3: Componenti del vettore $X_0 = (V_0, S_0, E_0, H_0, P_0, I_{10}, I_{20}, I_{30}, A_0, R_0)$ utilizzato nella simulazione

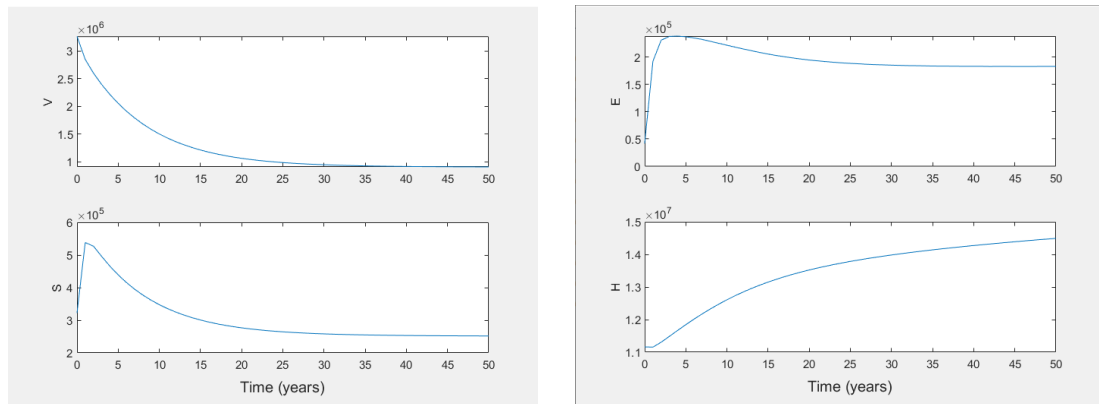
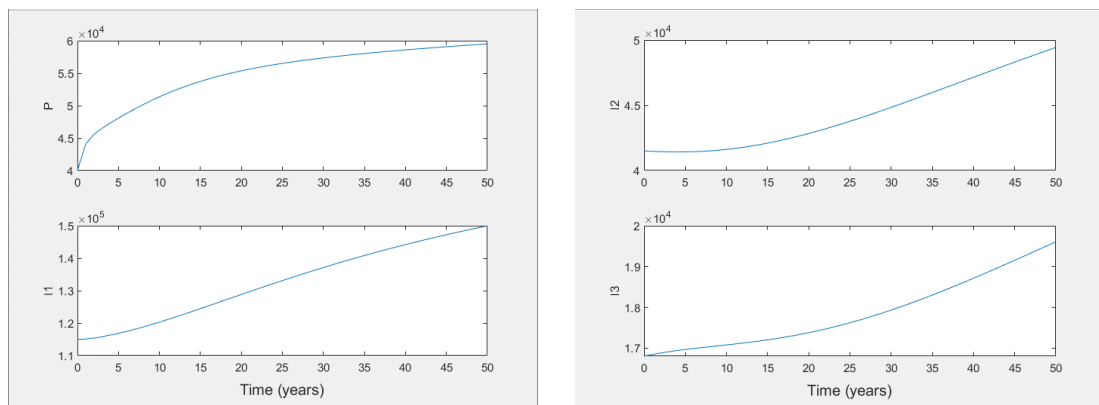
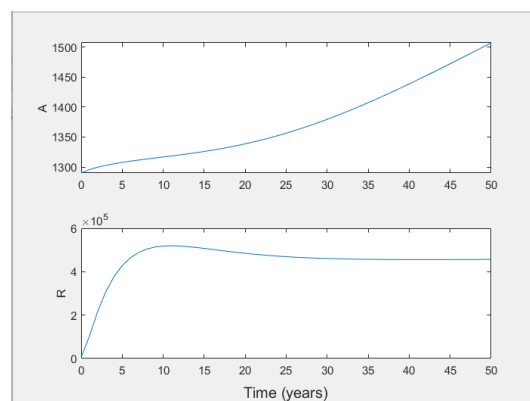


Figura 2.6: Andamento delle classi V, S, E, H del modello.

Figura 2.7: Andamento delle classi P, I_1 , I_2 , I_3 del modello.

(a) Andamento delle classi A, R del modello.

Capitolo 3

Calcolo del numero di riproduzione di base 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.

È necessario dunque calcolare il modo in cui si trasmette il contagio dal punto di vista numerico, quantitativo.

L'indice R_0 (Numero di riproduzione di base) serve proprio a questo: misura il potenziale di trasmissibilità di una malattia infettiva.

Per arrivare alla formulazione matematica dell'indice R_0 [5] si dovrà partire dal calcolo del DFE ovvero del punto di equilibrio non tenendo conto della malattia.

Se $R_0 < 1$ allora il DFE (disease free equilibrium) è localmente asintoticamente stabile mentre se $R_0 > 1$ il DFE è instabile.

In questo capitolo il calcolo di R_0 si riferisce al modello di *Malik et al* [7].

3.1 Calcolo DFE

Il DFE si ottiene eguagliando a zero le equazioni del modello studiate precedentemente.

Come già accennato il DFE non tiene conto della diffusione della malattia quindi ci limiteremo a considerare le prime due equazioni (riguardanti i vaccinati e i suscettibili) ponendo tutte le altre classi ($E, H, P, I_1, I_2, I_3, A, R$) a zero.

3.1.1 Implementazione MATLAB DFE

Dopo aver definito a livello simbolico le variabili di interesse e dopo aver scritto le prime due equazioni del modello (eqn1 ed eqn2) si è utilizzato il comando MATLAB *solve* per restituire il DFE.

$$DFE = \left(\frac{\Lambda(\delta_2 + \delta_4)}{a_1 a_2 - \delta_1(\delta_2 + \delta_4)}, \frac{\Lambda a_1}{a_1 a_2 - \delta_1(\delta_2 + \delta_4)}, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 \right) \quad (3.1)$$

```

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);

```

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:

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

dove:

$$\Phi(X) = \begin{bmatrix} \alpha_1 S \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.2)$$

e:

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

Dopo aver riportato tali matrici su MATLAB:

```
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];
```

Si è calcolato il jacobiano attraverso il comando MATLAB *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:

$$\begin{aligned} D\Phi(X) &= \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ D\Gamma(X) &= \begin{bmatrix} V & 0 \\ J1 & J2 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.3)$$

che sono rispettivamente una matrice diagonale e una triangolare inferiore.

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

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

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

$$F = a_{10} \begin{bmatrix} 1 & \theta_1 & \theta_2 & \theta_5 & \theta_4 & \theta_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

$$V = \begin{bmatrix} a_3 & -\sigma_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 & a_4 & -\sigma_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_3 & a_5 & 0 & 0 & -\sigma_4 \\ 0 & 0 & 0 & a_8 & -\alpha_6 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\sigma_6 & a_7 & -\alpha_5 \\ 0 & 0 & -\alpha_4 & 0 & -\sigma_5 & a_6 \end{bmatrix} \quad (3.5)$$

dove $a_1 = d + \delta_1$, $a_2 = \delta_2 + \delta_4 + d$, $a_3 = \alpha_2 + c_p c_q \gamma_1 \sigma_1 + d$, $a_4 = \sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d$, $a_5 = \sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d$, $a_6 = \sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d$; $a_7 = \sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d$, $a_8 = \sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d$, $a_9 = \gamma_7 + d + d_1$, $a_{10} = \frac{M a_1}{a_1 + \delta_2 + \delta_3}$, $M = \beta \alpha c_n c_k (1 - c_c c_a)$.

FV^{-1} è definita matrice di nuova generazione.

R_0 non è altro che il raggio spettrale di tale matrice ovvero il suo autovalore più grande (operatore $\rho()$).

In MATLAB si è utilizzato il comando *eig* per il calcolo degli autovalori della matrice di nuova generazione e si sono ottenuti 5 autovalori nulli e il sesto riportato di seguito:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{a_1 M M_1}{(a_3 D_6 - \sigma_2 D_5)(a_1 + \delta_2 + \delta_4)} \quad (3.6)$$

dove:

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

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

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

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

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

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

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

3.1.2 Risultati ottenuti al variare di R_0

Successivamente ai calcoli simbolici illustrati nella sezione precedente, è stato visualizzato l'andamento di tutte le popolazioni al variare dello stesso indice R_0 .

Laddove $R_0 > 1$ (vedasi figura 3.1) si nota come padroneggino le classi **H** ed **V**, il primo uno stato di infezione sintomatica e l'altro l'andamento della classe vaccinata. Se invece $R_0 < 1$, il contenimento della malattia è dimostrato nell'andamento in figura 3.2. 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**. In effetti si può notare che spiccano le classi **V** (infatti è stato incrementato il tasso di vaccinazione e rivaccinazione), **R** ed **H**, tra le quali quest'ultima ha però un andamento esponenzialmente decrescente.

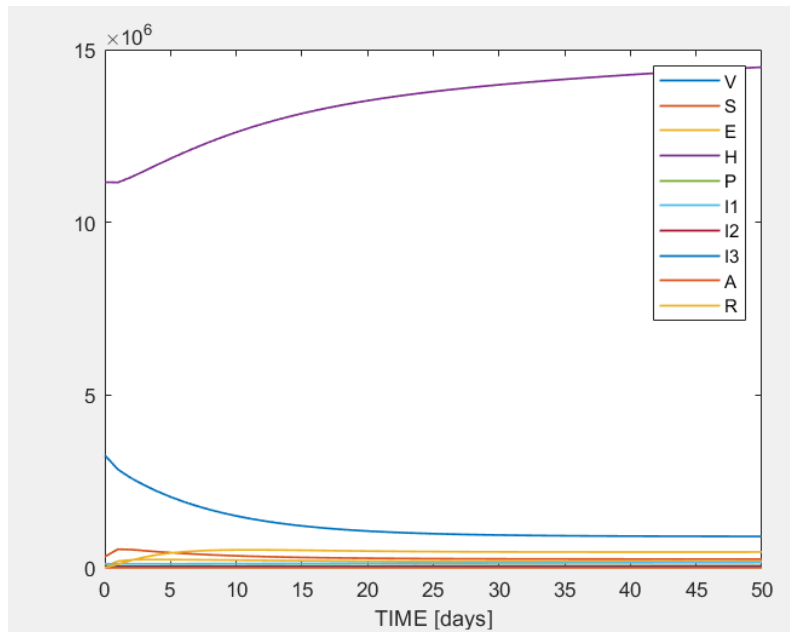


Figura 3.1: Andamento della popolazione con $R_0=2.2$.

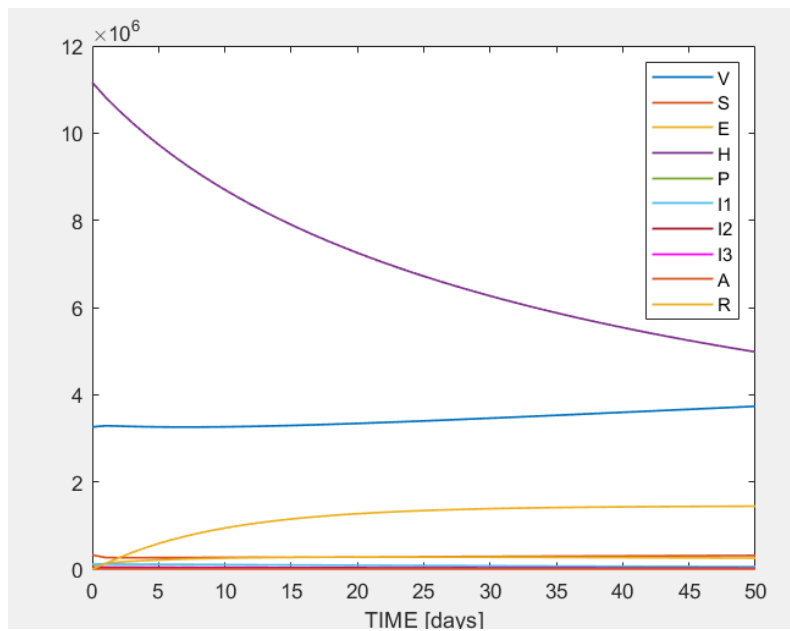


Figura 3.2: Andamento della popolazione con $R_0=0.7$.

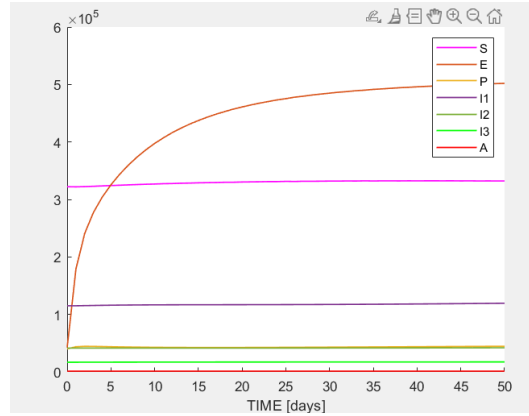


Figura 3.3: Zoom sulle popolazioni S,E,H,P, I_1 , I_2 , I_3 ,A con $R_0=2.2$

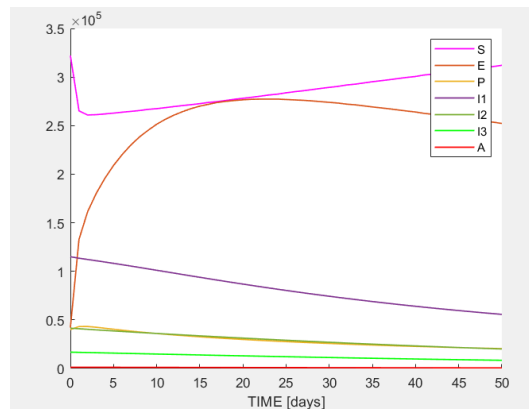


Figura 3.4: Zoom sulle popolazioni S,E,H,P, I_1 , I_2 , I_3 ,A con $R_0=0.7$

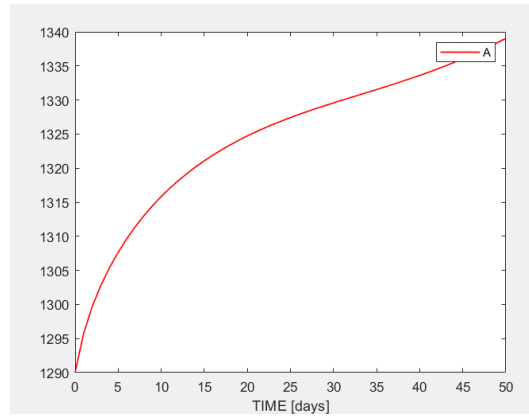


Figura 3.5: Zoom sulla popolazione A con $R_0=2.2$

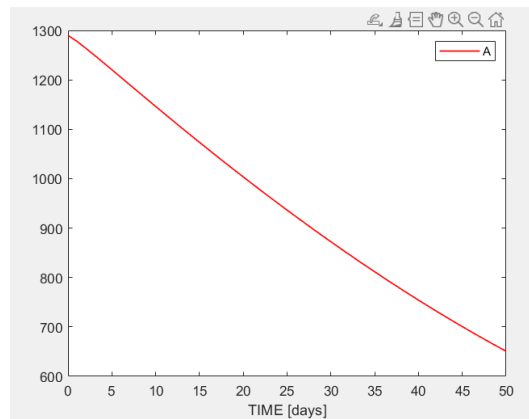


Figura 3.6: Zoom sulla popolazione A con $R_0=0.7$

Capitolo 4

Controllo ottimo delle strategie di prevenzione

In questo capitolo si propongono alcune strategie di prevenzione necessarie per la diminuzione della diffusione dello *Human Papilloma Virus* e del cancro alla cervice uterina tra la popolazione.

La medicina odierna permette di sfruttare due armi contro il virus HPV: la **vaccinazione** e lo **screening** tramite il Pap test. Questi strumenti sono entrambi inclusi nel modello descritto alla sezione 2.2, per cui l'elaborato si baserà su quest'ultimo per lo studio delle strategie di controllo.

Nella sezione 4.1 viene descritta una simulazione numerica per studiare l'effetto della vaccinazione e della rivaccinazione sulla popolazione del modello matematico in esame.

Nella sezione 4.2 viene fornito uno studio di controllo ottimo sfruttando gli strumenti di vaccinazione e screening.

4.1 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.

In un primo esame viene tracciato il numero di **individui infetti** (E) con valori diversi del parametro δ_2 e ponendo $\delta_4 = 0$.

Come è possibile osservare alla figura 4.1, all'aumentare del tasso di vaccinazione si riduce in modo persistente il valore di picco della classe E. Però, anche con un tasso di vaccinazione al 100% ($\delta_2 = 1$), la popolazione E non raggiunge lo zero: questo accade a causa della copertura limitata del vaccino, per cui le donne che si vaccinano in giovane età risultano comunque esposte al virus dopo un certo periodo (circa 10 anni).

Partendo dal presupposto che l'effetto protettivo del vaccino si esaurisce dopo qualche anno, si aggiunge una valutazione dell'effetto delle dosi di richiamo per

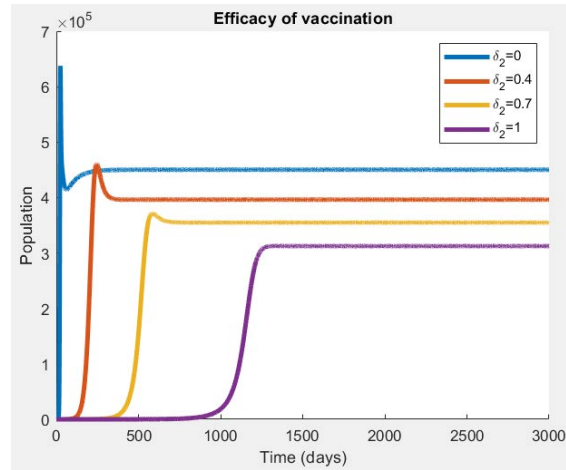


Figura 4.1: Variazione della popolazione E con differenti valori del parametro δ_2 mantenendo $\delta_4 = 0$.

aumentare la protezione del vaccino lungo l'intera vita della donna e non solo durante la giovane età.

La figura 4.2 mostra come già un incremento dei parametri δ_2 e δ_4 da 0 a 0.4 riduce notevolmente il picco massimo di popolazione infetta. La riduzione è del 100% quando i valori dei parametri passano da 0 a 0.7 e da 0 a 1.

Questi risultati dimostrano che per bloccare la diffusione del virus è necessario intervenire sia con una copertura vaccinale (almeno il 70%) che con dosi di richiamo (anch'esse sul 70% della popolazione).

Possiamo concludere che la simulazione implementata evidenzia chiaramente la necessità della vaccinazione come strumento di controllo contro l'HPV.

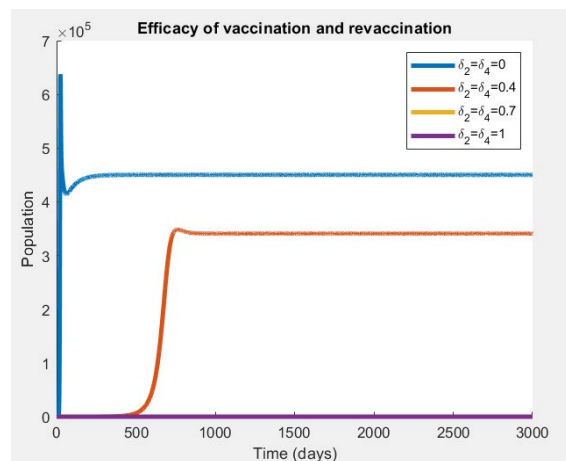


Figura 4.2: Variazione della popolazione E con differenti valori dei parametri δ_2 e δ_4 .

4.2 Controllo ottimo

In questa sezione viene formulato un modello di controllo ottimale per le dinamiche di trasmissione dell'HPV.

L'obiettivo è quello di formulare strategie di controllo ottime con lo scopo di contenere l'epidemia e allo stesso tempo minimizzare i costi. Questi ultimi sono dovuti alle spese legate ai vaccini forniti alle ragazze adolescenti (solitamente intorno ai 12 anni di età) e ai Pap test per lo screening sulle donne (consigliato dai 25 anni in su).

4.2.1 Definizione del problema

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 $[0, t_f]$:

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

s.t.

$$\begin{aligned} V' &= u_1(t)S + \delta_4 S - (d + \delta_1)V, \\ S' &= \Lambda + \delta_1 V - (u_1(t) + \delta_4 + \alpha_1 + d)S, \\ E' &= \alpha_1 S + \delta_3 \alpha_1(t)R + \sigma_2 H - (\alpha_2 + c_p u_2(t)\gamma_1 \sigma_1 + d)E, \\ H' &= \alpha_2 E + \sigma_3 P - (\sigma_2 + \gamma_2 \sigma_2 + \alpha_3 + d)H, \\ P' &= \alpha_3 H + \sigma_4 I_1 - (\sigma_3 + \gamma_3 \sigma_3 + \alpha_4 + d)P, \\ I_1' &= \alpha_4 P + \sigma_5 I_2 - (\sigma_4 + \gamma_4 \sigma_4 + \alpha_5 + d)I_1, \\ I_2' &= \alpha_5 I_1 + \sigma_6 I_3 - (\sigma_5 + \gamma_5 \sigma_5 + \alpha_6 + d)I_2, \\ I_3' &= \alpha_6 I_2 - (\sigma_6 + \gamma_6 \sigma_6 + \alpha_7 + d)I_3, \\ A' &= \alpha_7 I_3 - (\gamma_7 + d + d_1)A, \\ R' &= c_p u_2(t)\gamma_1 \sigma_1 E + \gamma_2 \sigma_2 H + \gamma_3 \sigma_3 P + \gamma_4 \sigma_4 I_1 + \\ &\quad + \gamma_5 \sigma_5 I_2 + \gamma_6 \sigma_6 I_3 + \gamma_7 A - (\delta_3 \alpha_1 + d)R, \\ 0 &\leq u_1(t) \leq u_{1max}, \\ 0 &\leq u_2(t) \leq u_{2max}, \end{aligned}$$

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, ovvero fattori che bilanciano il costo in relazione all'importanza delle componenti della funzione obiettivo. L'ingresso di controllo $u_1(t)$ è la frazione di popolazione che entra nella classe dei vaccinati (V), per cui si sostituisce al parametro δ_2 nel modello. L'altro ingresso di controllo, $u_2(t)$, è la frazione della popolazione di individui infetti senza sintomi (E) che si sottopongono allo screening dell'HPV, per cui sostituisce il parametro c_q nel modello.

Nell'articolo *Mathematical analysis of a human papillomavirus transmission model with vaccination and screening* [11] viene fornita una trattazione matematica della soluzione analitica del problema enunciato.

In questo elaborato si propone un'implementazione tramite il software MATLAB con lo scopo di risolvere il problema di controllo ottimo non lineare vincolato enunciato sopra e quindi di proporre una strategia di controllo attuabile nella realtà.

4.2.2 Implementazione del controllo ottimo

Il punto di partenza del codice sviluppato è rappresentato dal modello implementato in precedenza e descritto alla sezione 2.2.

Per la risoluzione del problema di controllo ottimo viene sfruttata la funzione *fmincon()* di MATLAB [8]. Tale funzione permette di trovare il minimo di una funzione multivariabile non lineare vincolata.

La funzione da minimizzare è rappresentata dal nostro funzionale di costo, che viene definito nello script *cost_function*. Sono stati assegnati i valori seguenti ai pesi:

$$C_1 = 4.5e - 2,$$

$$C_2 = 1e - 7,$$

$$C_3 = 1e - 4,$$

$$C_4 = 1e - 5,$$

$$C_5 = 2e - 4,$$

$$C_6 = 1e - 4,$$

$$B_1 = 8.3e8,$$

$$B_2 = 4e8.$$

Come si può osservare il costo legato all'aspetto economico è pesato molto di più rispetto alle classi di popolazione infetta. Infatti, se si dovessero assegnare costi tutti dello stesso ordine di grandezza, per minimizzare al massimo gli infetti basterebbe mantenere il tasso di vaccinazione e quello di screening al 100%; questa strategia di controllo non sarebbe attuabile nel mondo reale.

I valori di ingresso ottimi forniti dalla *fmincon* dovranno rispettare i vincoli imposti dal problema, per cui sono settati i valori minimi e i valori massimi raggiungibili, rappresentati all'interno del vettore U_0 . 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. Dunque le condizioni iniziali sono le stesse utilizzate nella simulazione alla sezione 2.2.1. Inoltre sono stati imposti i valori:

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

$$u_{2max} = 2.$$

Al fine di rendere tale sequenza adatta a una sua realizzazione nel mondo reale, questi dati sono stati rielaborati e rappresentati mediante funzioni note che potessero rappresentare strategie di controllo veritiere.

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

global L1 k1 t1 L2 k2 t2

L1 = par(1);    %ampiezza
k1 = par(2);    %costante di tempo
t1 = par(3);    %ritardo

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

Figura 4.3: Funzione *Sig* per rappresentare l'ingresso di controllo ottimo $u_1(t)$ in una forma più realistica.

Per la **vaccinazione** si è scelta una rappresentazione in forma di sigmoide inversa come mostrato in figura 4.3. Questa forma permette di mantenere un tasso di vaccinazione costante senza brusche fluttuazioni di anno in anno.

Per lo **screening**, invece, sono state utilizzate due sigmoidi di cui la seconda inversa, come mostrato in figura 4.4. Anche in questo caso la forma è stata scelta in modo da consentire percentuali di screening sulla popolazione senza brusche variazioni di anno in anno.

```
function Utime = Screening(par,t)

global L1 k1 t1 L2 k2 t2

L1 = par(1);    %ampiezza seconda sigmoide
k1 = par(2);    %costante di tempo seconda sigmoide
t1 = par(3);    %ritardo prima sigmoide
L2 = par(4);    %ampiezza seconda sigmoide
k2 = par(5);    %costante di tempo seconda sigmoide
t2 = par(6);    %ritardo seconda sigmoide

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

Figura 4.4: Funzione *Screening* per rappresentare l'ingresso di controllo ottimo $u_2(t)$ in una forma più realistica.

4.2.3 Risultati

Una volta aver ottenuto le due sequenze di ingresso ottime, e dopo averle rappresentate con funzioni opportune, si è osservato come tale controllo impatti sull'andamento delle classi del modello. Viene ripetuta la simulazione considerando un arco di 50

anni e si riportano gli andamenti della popolazione di ciascuna classe confrontandoli con quelli già illustrati alla sezione 2.2.

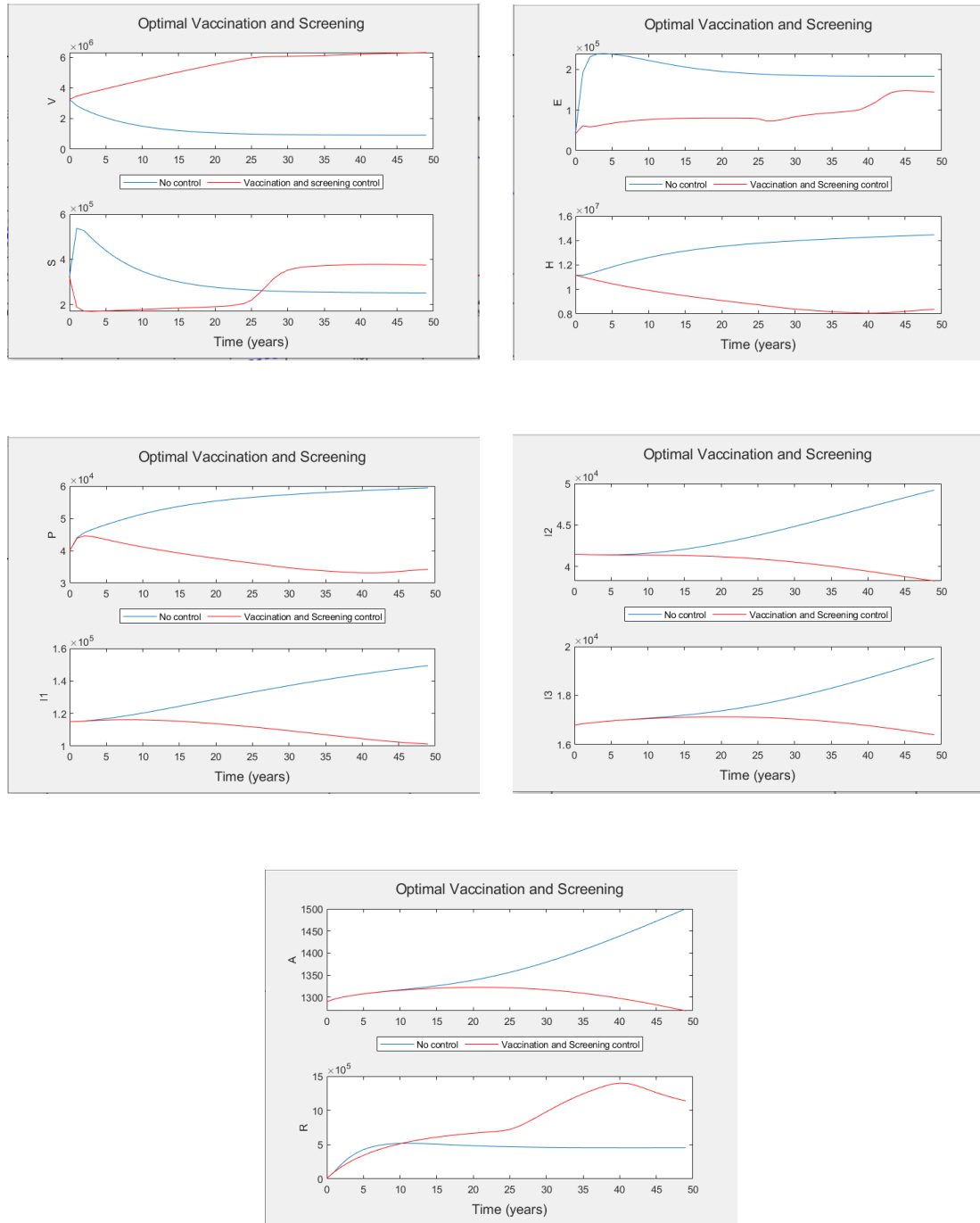


Figura 4.7: Simulazione del modello. Linee rosse: andamento della popolazione con controllo ottimo. Linee blu: andamento della popolazione senza controllo ottimo.

Dai grafici riportati è possibile osservare che la strategia di controllo ottima è efficace. Gli individui vaccinati aumentano costantemente mentre i suscettibili iniziano a scendere nei primi 2-3 anni per poi ricrescere nuovamente fino a stabilizzarsi dai 30 anni in poi. Il numero di individui infetti diminuisce significativamente in tutte

le classi coinvolte, dalla popolazione in E a quella in A. Per cui possiamo concludere che una strategia di controllo ottima permette di diminuire non solo il contagio dell'HPV ma anche il numero di donne che possono sviluppare il tumore a seguito di infezioni persistenti.

Di seguito sono riportati gli andamenti nel tempo delle due strategie di controllo ottimo ricavate. Per quanto riguarda la vaccinazione, è richiesta una vaccinazione totale al 100% della popolazione per i primi 20 anni, scendendo poi a una copertura del solo 20% negli anni a seguire. Lo screening, invece, si mantiene all'80% per i primi 25 anni, aumentando fino al 160% in corrispondenza della diminuzione del tasso di vaccinazione.

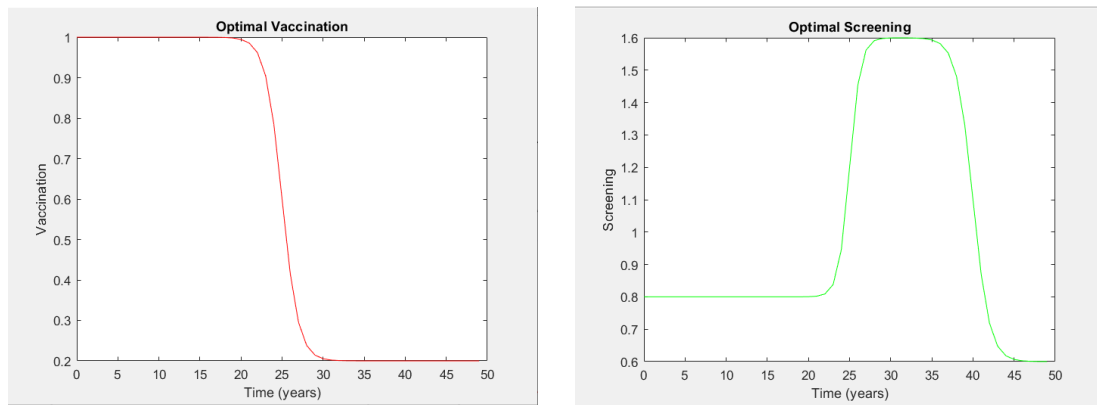


Figura 4.8: Andamento nel tempo delle due strategie di controllo ottimo. In rosso: tasso di vaccinazione annuo, ingresso $u_1(t)$. In verde: frequenza di screening annua, ingresso $u_2(t)$.

Capitolo 5

Conclusioni

In questo lavoro sono stati studiati e approfonditi alcuni modelli in grado di rappresentare il contagio del virus HPV e i suoi effetti sulla popolazione, tenendo conto degli aspetti più importanti.

Oltre alla simulazione di modelli più o meno dettagliati, sono stati anche effettuati studi sugli elementi cruciali per la diffusione del virus, quali il numero di riproduzione di base 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. In particolare, il secondo modello descritto permette di integrare anche gli strumenti ad oggi utilizzati per la prevenzione dell'infezione.

Sono stati presi in considerazione tutti gli aspetti che portano dalla contrazione del virus al possibile sviluppo del cancro alla cervice uterina. A questo riguardo, è stato 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. Il calcolo di tali strategie è stato svolto tenendo anche conto dell'impatto economico che presentano vaccini e Pap-test.

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.

Bibliografia

- [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] Papilloma virus. <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/papilloma-virus.html>, controllato il 25/08/2022.
- [4] T S N Asih, S Lenhart, S Wise, L Aryati¹, F. Adi-Kusumo¹, M S Hardianti, and J Forde. The dynamics of hpv infection and cervical cancer cells. *Springer*, (2), 2015.
- [5] Van den Driessche. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 2002.
- [6] Ian H Frazer, J Thomas Cox, Edward John Mayeaux Jr, Eduardo L Franco, Anna-Barbara Moscicki, Joel M Palefsky, Daron G Ferris, Alex S Ferenczy, and Luisa L Villa. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *The Pediatric infectious disease journal*, 25(2):S65–S81, 2006.
- [7] Tufail Malik, Jody Reimer, Abba Gumel, Elamin H Elbasha, and Salaheddin 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*, 10(4):1173, 2013.
- [8] MATLAB. fmincon matlab function. <https://it.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>, controllato il 19/08/2022.
- [9] MATLAB. ode45 matlab function. <https://it.mathworks.com/help/matlab/ref/ode45.html>, controllato il 17/08/2022.
- [10] A Oname, RA Umana, D Okuonghae, and SC Inyama. Mathematical analysis of a two-sex human papillomavirus (hpv) model. *International Journal of Biomathematics*, 11(07):1850092, 2018.
- [11] Kate Zhang, Xin Wei Wang, Hua Liu, Yun Peng Ji, Qiuwei Pan, Yu Mei Wei, and X Ma. Mathematical analysis of a human papillomavirus transmission model with vaccination and screening. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(5):5449–5476, 2020.