



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Ingegneria Informatica Multimedialità
e Telecomunicazioni**

CICLO XXV

COORDINATORE Prof. Luigi Chisci

***Vaccino e HPV: un Modello
di Previsione delle Infezioni***

Architettura dei Sistemi di Elaborazione dell'Informazione

Dottorando

Dott. Giancarlo Fabbro

Tutori

*Dott. Michele Loreti
Prof. Enrico Vicario*

Coordinatore

Prof. Luigi Chisci

Anni 2010/2013

*Corpus Humo Tegitur
Fama Per Ora Volat
Spiritus Astra Tenet*

Indice

Introduzione	1
1 Modelli matematici di trasmissione delle infezioni	3
1.1 Introduzione	3
1.2 Modelli compartimentali deterministici	4
1.3 Modelli compartimentali stocastici	9
1.4 Modelli basati sugli agenti (Agent-Based Models)	9
1.5 Altri modelli	10
2 Un modello per lo studio della diffusione dell'HPV	13
2.1 Introduzione	13
2.2 Un modello epidemiologico per l'HPV	14
2.2.1 I tassi di infezione λ e $\hat{\lambda}$	17
2.3 Test del modello con BlenX	18
2.4 Test del modello con Bio-PEPA Workbench	19
2.5 Confronto BlenX - Bio-PEPA	23
2.6 Approfondimenti con Bio-PEPA Workbench	29
2.7 Taratura del modello	31
3 Il modello HPV	35
3.1 Introduzione	35
3.2 Probabilistic Risk Assessment	35
3.3 Applicazione della PRA al modello HPV	36
3.4 Copertura vaccinale e modello HPV	38
3.5 Aspetti computazionali	51
4 Conclusioni	53
Appendice A	57
A.1 BlenX	57
A.1.1 Dichiarazioni dei parametri e funzioni del modello senza distinzione per classi di età	57

A.1.2	Dichiarazioni dei parametri e funzioni del modello per classi di età	58
A.2	Bio-PEPA	67
A.2.1	Programma del modello senza distinzione per classi di età	67
A.2.2	Programma del modello per classi di età	68
A.2.3	Script per il campionamento di valori casuali normalmente distribuiti del modello per classi di età	72
A.2.4	Modello definitivo per Bio-PEPA	73
A.2.5	Elaborazione file delle simulazioni	77
Appendice B		83
B.1	83
Bibliografia		85
Elenco delle figure		91
Elenco delle tabelle		95

Introduzione

Il carcinoma della cervice uterina è il primo cancro ad essere riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come riconducibile nella quasi totalità dei casi ad una infezione virale: l'infezione da Papillomavirus Umano (HPV) che si trasmette per via sessuale anche col semplice contatto. La maggior parte delle infezioni viene eliminata dall'organismo, mentre una certa percentuale è destinata a sviluppare un tumore.

Il Papillomavirus esiste in un centinaio di varianti ma solo alcune sono riconosciute essere ad alto rischio oncogeno. Trattandosi di un'infezione virale, negli ultimi anni è stato messo a punto un vaccino in grado di proteggere dai quattro tipi ad alto rischio oncogeno. Nelle sperimentazioni cliniche l'uso di un vaccino si è dimostrato in grado di proteggere dall'infezione. Questo vaccino è disponibile in Italia dal 2007. Somministrato precocemente prima di entrare in contatto col virus, il vaccino viene fornito gratuitamente alle adolescenti a spese dei sistemi sanitari regionali. Attualmente pochi sono gli studi sugli effetti a lungo termine di queste vaccinazioni, tuttavia è innegabile il loro impatto sulla diffusione a lungo termine di questo virus nella popolazione, in particolare quella femminile.

Dopo una prima rassegna sui modelli di trasmissione delle infezioni esistenti in letteratura, si proporrà un modello ad equazioni differenziali di diffusione dell'HPV. Per superare il determinismo di un modello basato su equazioni differenziali, dopo una prima fase di test con applicativi in grado di risolvere il sistema per via numerica (dunque non analitica), si presenterà un modello che implementa la variabilità e quindi permetta una stima di alcuni parametri in modo intervallare e non solo puntuale. Alla fine si presenteranno i risultati delle simulazioni sugli effetti a lungo termine della prevalenza dell'infezione da HPV, e dell'effetto che questo avrà sull'incidenza dei tumori alla cervice, in seguito all'introduzione del vaccino ipotizzando diversi scenari di copertura vaccinale.

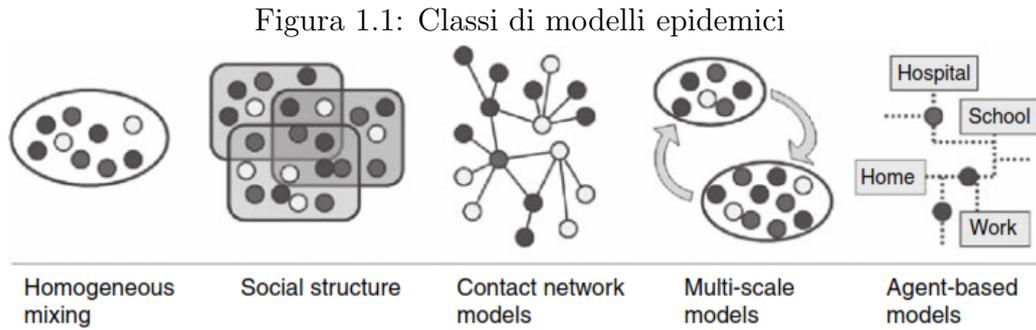
Capitolo 1

Modelli matematici di trasmissione delle infezioni

1.1 Introduzione

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 [10].

La varietà dei modelli matematici disponibili spazia da semplici modelli a compartimenti a modelli più evoluti che incorporano il grado di eterogeneità e i livelli gerarchici presenti nelle comunità e popolazioni. Un elenco di classi di strutture a differenti scale di complessità è rappresentato in Figura 1.1. I primi e più semplici sono a struttura omogenea (*Homogeneous mixing*) in cui si assume che gli individui interagiscano tra di loro in modo casuale in un sistema omogeneo. Nella classe a Società strutturata (*Social structure*) gli individui sono classificati in base a specifiche caratteristiche demografiche (età, genere, ecc.). Nelle reti di contatti (*Contact network models*) si riproducono in modo appropriato le reti sociali e le interazioni tra gli agenti che possono fornire le vie di propagazione delle infezioni. Un modello multi scala (*Multi-scale models*) combina sottopopolazioni omogenee creando una metapopolazione (popolazioni eterogenee di popolazioni omogenee) in cui vi è un movimento di individui da un gruppo all'altro. Infine, modelli basati sugli agenti (*Agent-based models*) in cui si ricreano *in-silico* i movimenti e le interazioni dei singoli individui su scala molto dettagliata [7].



1.2 Modelli compartimentali deterministici

I modelli a compartimenti deterministici sono tra le più semplici rappresentazioni della dinamica di trasmissione delle infezioni.

La storia dell'infezione è frazionata in stati discreti, in base ai quali ogni individuo della popolazione viene classificato e quindi inserito in *compartimenti* rappresentanti ciascuno stato. Alcuni esempi di modelli compartimentali sono rappresentati in Figura 1.2.

Il modello base suddivide la popolazione in due categorie: suscettibili S e infetti I . Il passaggio dal primo al secondo stadio è regolato da un tasso di infezione λ tale per cui una porzione di soggetti pari a λS passa nel compartimento I . Nel caso di guarigione (come può accadere per es. nel caso di un'influenza) al modello si aggiunge il terzo stadio che fa sì che con un tasso di guarigione γ una quota di soggetti ritorni allo stadio S .

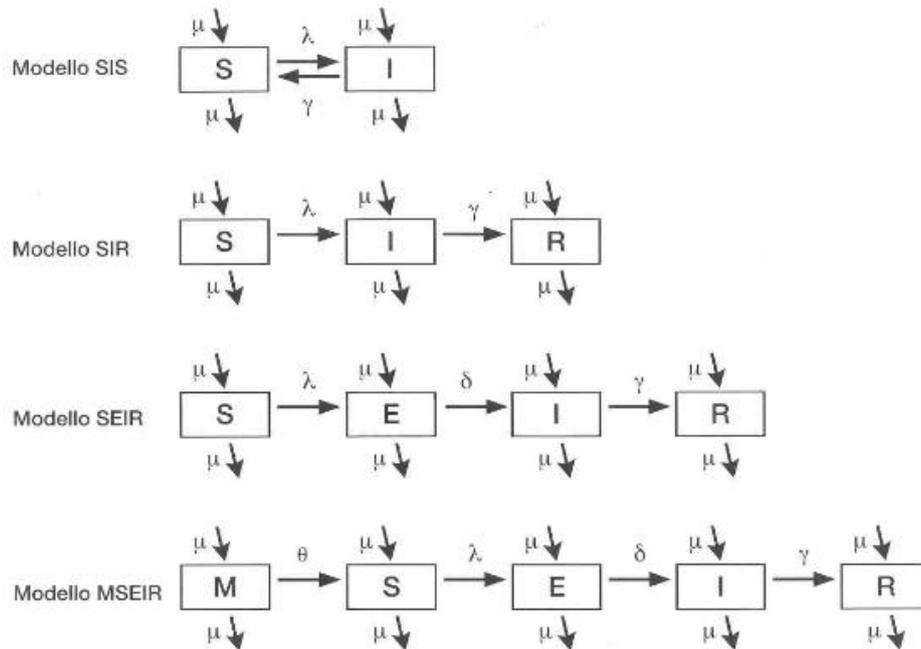
Già nel 1927 gli epidemiologi W.O. Kermack e A. G. McKendrick proposero un modello che è diventato uno dei principali punti di riferimento per lo studio e l'elaborazione dei modelli di diffusione delle epidemie [51]. Si tratta del modello SIR in cui le persone possono essere contagiate nello stadio S , infette nello stadio I per finire nello stadio dei rimossi R . In quest'ultimo caso non possono più infettarsi perché hanno acquisito un'immunità o sono morti o isolati.

In una popolazione chiusa N , con saldo naturale nullo, il modello SIR è descritto dal sistema di tre equazioni differenziali ordinarie 1.1 dove $S(t)$, $I(t)$ e $R(t)$ sono il numero di soggetti in ciascuna classe al tempo t tale che $S(t)+I(t)+R(t)=N$ [48].

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\frac{\beta IS}{N}, & S(0) &\geq 0 \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I, & I(0) &\geq 0 \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I, & R(0) &\geq 0 \end{aligned} \tag{1.1}$$

Lo stesso modello può essere ampliato considerando le dinamiche vitali di una popolazione (nascite e morti). Se μ rappresenta il tasso di natalità e mortalità (assunti uguali) allora il sistema 1.1 diventa come rappresentato in 1.2 sotto la condizione che

Figura 1.2: Esempi di modelli compartimentali



$S(t)+I(t)+R(t)=N$, quindi con un saldo naturale nullo. In questo caso vi è un incremento dovuto ai nuovi nati nel compartimento dei suscettibili pari a μN e un decremento dovuto ai decessi in tutti i compartimenti in proporzione rispettivamente μS , μI e μR .

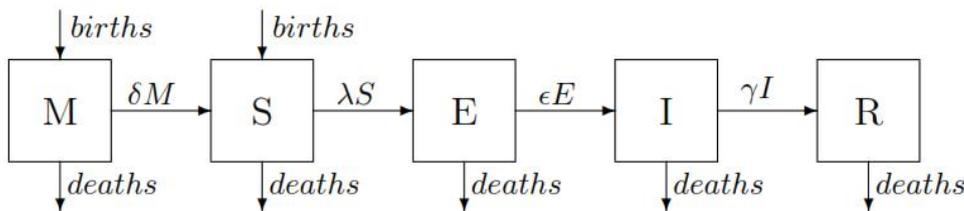
$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu N - \mu S - \frac{\beta IS}{N}, & S(0) &\geq 0 \\
 \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, & I(0) &\geq 0 \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R, & R(0) &\geq 0
 \end{aligned}
 \tag{1.2}$$

Altre varianti combinano i compartimenti nelle sequenze: SEIR Suscettibili \rightarrow Esposti ma non ancora infetti \rightarrow Infetti \rightarrow Recuperati e non piú infettabili; SEIRS che aggiunge la possibilità dopo il recupero di rientrare tra i suscettibili; SEIS in cui dallo stato di infetto si può passare immediatamente senza un periodo di immunità allo stato di suscettibile.

I modelli precedenti assumono che la popolazione rimanga costante nel tempo. Tuttavia modelli del genere non sono adatti quando nascite e morti non si bilanciano o le complicazioni mortali dell'infezione sono rilevanti come avvenuto in epoche passate ad esempio con la peste del XIV secolo con perdite fino al 25% della popolazione [44].

Il modello MSEIR (Figura 1.3) si adatta a infezioni immunizzanti come morbillo, rosolia e parotiti. Si consideri che il tasso di natalità sia una costante b e il tasso di mortalità sia una costante d tale per cui la popolazione $N(t)$ al tempo t soddisfi la relazione

Figura 1.3: Modello MSEIR per infezioni immunizzanti

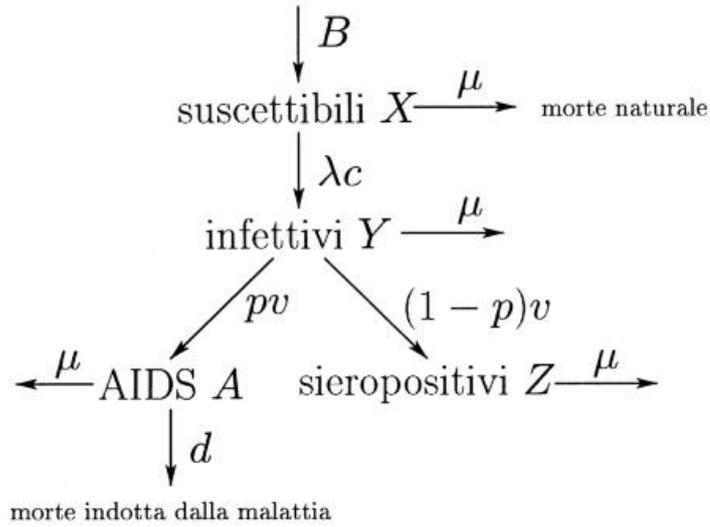


$N'=(b-d)N$. La quantità $q=b-d$ rappresenta per tanto il tasso di crescita della popolazione che può essere negativo, costante o positivo. In questo modello sono presenti gli ulteriori compartimenti M (immunità acquisita alla nascita) ed E (soggetti esposti all'infezione in fase latente). L'immunità può essere persa con probabilità δ per cui al tempo t una porzione pari a δM di soggetti transita verso lo stato di suscettibile. Nei compartimenti M e S insistono le nascite e in tutti le morti. Il modello MSEIR è descritto dal sistema di equazioni differenziali 1.3.

$$\begin{aligned}
 \frac{dM}{dt} &= b(N - S) - (\delta + d)M \\
 \frac{dS}{dt} &= bS + \delta M - \frac{\beta IS}{N} - dS \\
 \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - (\varepsilon + d)E \\
 \frac{dI}{dt} &= \varepsilon E - (\gamma + d)I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - dR \\
 \frac{dN}{dt} &= (b - d)N.
 \end{aligned}
 \tag{1.3}$$

Un modello a compartimenti specifico come quello per la sindrome da immuno deficienza acquisita (AIDS) è rappresentato in Figura 1.4. In una popolazione di individui $N(t)$ a rischio di infezione, si supponga che vi sia un certo numero di individui suscettibili di infezione $X(t)$, di infetti $Y(t)$, di pazienti malati di AIDS $A(t)$ e di sieropositivi non infetti $A(t)$. Con μ viene indicato il tasso di morte naturale, cioè non indotta dal virus, mentre con d è indicata la velocità di morte dei pazienti malati. Il parametro λ indica la probabilità di contrarre l'infezione da un partner a caso e β la probabilità di trasmissione; c il numero di partner sessuali. Inoltre, con p è indicata la proporzione di sieropositivi che sono infetti e v è la velocità costante di passaggio dell'infezione allo stato conclamato. Il modello matematico si riassume quindi nel sistema di equazioni differenziali 1.4 [32].

Figura 1.4: Modello di diffusione dell'AIDS



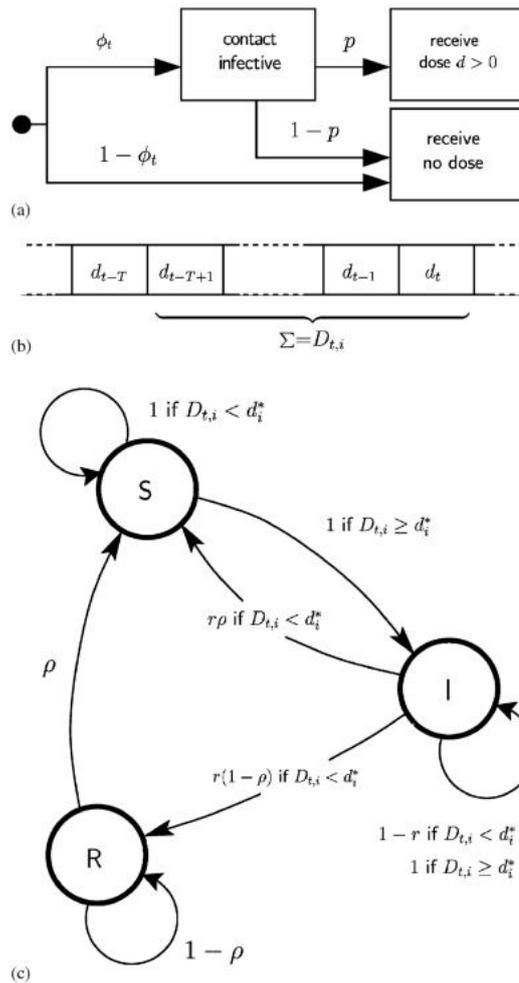
$$\begin{aligned}
 \frac{dX}{dt} &= B - \mu X - \lambda c X, & \lambda &= \frac{\beta Y}{N} \\
 \frac{dY}{dt} &= \lambda c X - (v + \mu) Y \\
 \frac{dA}{dt} &= pv Y - (d + \mu) A \\
 \frac{dZ}{dt} &= (1 - p)v Y - \mu Z
 \end{aligned}
 \tag{1.4}$$

$$N(t) = X(t) + Y(t) + Z(t) + A(t)$$

Nel classico modello SIR (e le sue varianti) le interazioni tra individui sono indipendenti dalla storia dei contatti che i soggetti hanno avuto in precedenza ed inoltre, la probabilità di infezione è assunta essere indipendente ed identica nel corso delle successive infezioni.

Un modello SIRS a memoria viene proposto in [36]. La sua caratteristica consiste nel tenere memoria delle esposizioni con infetti. Il passaggio allo stato di infetto avviene solo dopo aver accumulato una dose minima di agenti infettanti (vedi Figura 1.5(a)). Ad ogni istante un individuo può entrare in contatto con un infetto con probabilità ϕ_t e ricevere una dose $d > 0$ di infezione con probabilità p . Di conseguenza ogni individuo i al tempo t ha accumulato una quantità pari a $D_{t,i} = \sum_{t'=t-T+1}^t d_{t',i}$, ovvero alla somma di tutte le dosi ricevute negli ultimi T istanti. Solo quando la quantità accumulata $D_{t,i}$ supera un valore soglia d_i^* (dipendente da una qualche funzione di distribuzione) il soggetto i passa dal comparto S a quello I . Da questo momento il soggetto i rimane nello stato di infetto fino a quando la dose accumulata non scende sotto la soglia. A questo punto può transitare verso il compartimento R con probabilità r . Trattandosi di un modello

Figura 1.5: (a) Rappresentazione della dose accumulata da un individuo esposto al tempo t ; (b) Quantità di dose assunta ad ogni istante temporale; (c) Flusso del passaggio da un compartimento all'altro e relative probabilità



SIRS, quindi per infezioni non immunizzanti, c'è ancora il rischio di riprendere posto tra i suscettibili con probabilità ρ . Si noti come il modello si riduca al caso SIR se $\rho = 0$ (immunità permanente o morte, ad esempio nel caso della varicella), al modello SIS se $\rho = 1$ (come ad esempio nel caso delle influenze stagionali).

Un concetto fondamentale che riguarda tutti questi modelli (ma anche quelli descritti in seguito) è legato al parametro R_0 o *Basic Reproductive Number* (*tasso fondamentale riproduttivo*): è il numero medio di infezioni secondarie che un caso genera in una popolazione totalmente suscettibile. Il suo valore varia a seconda dell'infezione considerata. Tuttavia è possibile dire che se $R_0 > 1$ l'infezione tende a diffondersi in modo epidemico; se $R_0 < 1$ l'infezione tende a estinguersi; se $R_0 = 1$ la diffusione dell'infezione è di tipo endemico. Sul valore di questo parametro possono incidere riducendolo misure come quarantene, isolamento degli infetti o somministrazione di antivirali in una popolazione totalmente suscettibile. La capacità diffusiva effettiva di un'infezione è misurata invece dalla quantità $R_t = R_0 S(t)/N(t)$ (*Effective reproductive number*), quindi funzione della

porzione di suscettibili nel corso dell'epidemia. Esso rappresenta il numero medio di infezioni secondarie che un caso infetto può causare in una determinata popolazione in un determinato momento. Su questa capacità diffusiva può incidere invece la somministrazione di vaccini. All'inizio di un'epidemia $R_t > 1$, nella sua fase di picco vale che $R_t = 1$ e in fase di estinzione $R_t < 1$. Lo scopo di una campagna di vaccinazioni non è quello di coprire tutta la popolazione ma quello di raggiungere una soglia di copertura tale da portare il tasso effettivo $R_t < 1$. In questo modo si sfrutta l'*immunità di gregge* [10]. L'introduzione di individui immuni nel sistema riduce il numero di contatti utili ai fini della diffusione. A parità di R_0 si abbassa la soglia epidemica.

1.3 Modelli compartimentali stocastici

I modelli compartimentali deterministici spiegano bene la diffusione di talune malattie infettive come quelle prevenibili da vaccini, HIV/AIDS, HPV, tubercolosi, ecc. ma alcuni aspetti intrinseci di questi modelli ne limitano l'utilità in specifiche situazioni. Ad esempio il fatto che il numero di individui nella realtà è discreto e non continuo. La stocasticità può giocare un ruolo importante sull'evoluzione di un'epidemia in quanto fenomeni casuali a livello di popolazione possono influire sul decorso degli eventi. I modelli stocastici possono tener conto del destino di ogni singolo individuo nella popolazione e ogni soggetto può andare in contro a diversi eventi della storia naturale dell'infezione con una propria specifica probabilità. Consentono di tenere conto in modo più realistico delle relazioni sociali e della struttura della popolazione, dell'età dei soggetti o dei comportamenti sociali o sessuali, delle probabilità di contatto tra i soggetti usando algoritmi che tengano conto delle distanze sociali e spaziali tra gli individui e coprire, su base probabilistica, l'intera gamma di possibilità del fenomeno in studio.

Un modello classico di tipo stocastico in tempo discreto è il modello epidemico Reed-Frost [5]. Si tratta di un modello di tipo SIR in tempo discreto che nella formulazione più semplice implementa un processo markoviano ricorsivo in cui il numero di infetti al tempo $t + 1$ è $I_{t+1} = S_t(1 - q_t^I)$. La quantità S rappresenta il gruppo dei suscettibili, mentre q_t^I è la probabilità di avere un contatto utile con un soggetto del gruppo I al tempo t .

Il modello Reed-Frost è uno dei più semplici modelli epidemici ed è usato come base per costruire varianti molto più sofisticate.

1.4 Modelli basati sugli agenti (Agent-Based Models)

Nel caso più semplice un Agent Based Model (ABM) consiste in un sistema di agenti che interagiscono tra di loro. Il sistema è modellato come una collezione di entità autonome chiamate *agenti*. Ogni agente valuta la propria situazione e prende le sue decisioni in modo

autonomo sulla base di un *set* di regole. Essi possono eseguire varie attività appropriate al contesto. Anche nel caso più semplice, il sistema mostra dei *pattern* complessi e fornisce delle informazioni sulla dinamica del mondo che vuole simulare. Possono anche evolvere mostrando risultati inaspettati. I modelli più evoluti incorporano reti neurali o algoritmi che apprendono e si riadattano [14].

I modelli a equazioni differenziali sono in grado di incorporare una varietà molto ampia di effetti ma tipicamente aggregano gli agenti in pochi stati o compartimenti omogenei di cui considerano il valore atteso o valore medio introducendo in qualche caso degli effetti casuali (come nei modelli stocastici). Nei ABM l'implementazione dell'eterogeneità, della varietà di attributi degli agenti e delle reti di interazioni è più naturale e come i modelli a equazioni differenziali possono essere di tipo deterministico o stocastico [24, 29]. Tuttavia questa migliore capacità di cogliere con maggior dettaglio le dinamiche del sistema si paga con richieste di un notevole aumento delle capacità computazionali [57].

Il ricorso all'uso dei modelli ad agenti può essere preferito quando i comportamenti degli individui presentano non-linearità oppure effetti soglia o discontinuità difficilmente descrivibili con le equazioni differenziali. Oppure ancora, quando il comportamento non è di tipo markoviano e anzi è presente un effetto memoria o correlazione temporale. Si adattano meglio ai casi in cui le interazioni tra gli agenti generano delle reti e aggregazioni eterogenee. Con le equazioni differenziali si ottiene un risultato medio e le fluttuazioni tendono a essere attenuate mentre in un ABM di queste fluttuazioni può esserne osservato il comportamento sotto determinate condizioni destabilizzanti. Teoricamente tutto può essere descritto da equazioni differenziali ma la loro complessità cresce esponenzialmente all'aumentare della complessità del sistema da imitare [14].

1.5 Altri modelli

Sono molti i modelli epidemici che sono stati sviluppati e negli ultimi anni sono state proposte molte combinazioni coinvolgendo diverse discipline: dall'epidemiologia alle scienze sociali alla computer science. Senza pretese di esaustività se ne accennano alcuni.

Dall'osservazione che gli spostamenti umani tendono a presentare dei *pattern* specifici e che molto tempo viene passato in determinati luoghi (casa, ufficio, luoghi di svago, ecc.) e uno o due di questi rappresentano dei luoghi in cui i soggetti rientrano abitualmente (es. casa, lavoro), si possono sviluppare dei modelli basati su *pattern* di mobilità umana (Figura 1.6)[2, 4, 11].

Questi modelli possono considerare in modo indistinto gli individui (*Diffusive Dispersal*) che si spostano da un gruppo all'altro in base a un *set* di tassi di mobilità da e verso i luoghi frequentati (ω_{km}, ω_{mk}). Oppure individuare i singoli soggetti e seguirli nei loro spostamenti (*Natural Human Mobility*).

Figura 1.6: Modelli di mobilità umana (a) Dispersione diffusa (diffusive dispersal) (b) Mobilità naturale (Natural Human Mobility)

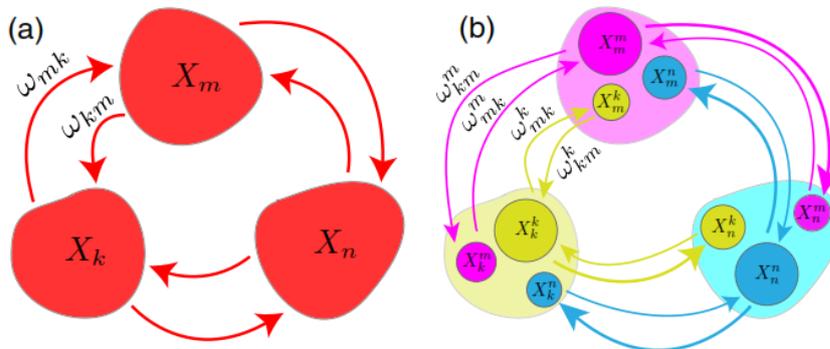
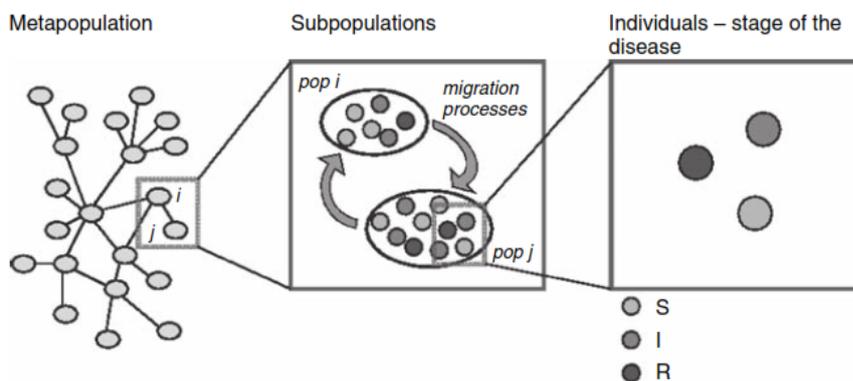


Figura 1.7: Rappresentazione di un modello a metapopolazioni



La raccolta delle informazioni sulla mobilità umana da implementare nei modelli, può essere fatta ricorrendo ad esempio, a seconda della scala di riferimento, ai dati del trasporto aereo, alle informazioni sugli spostamenti raccolte dalle celle dei telefonini cellulari o anche dall'analisi della circolazione delle banconote [3, 18, 41].

Altri modelli epidemici fanno uso delle Complex Network e delle Social Network. In una metapopolazione il sistema è composto da una rete eterogenea di sottopopolazioni interconnesse e soggette a fenomeni migratori (vedi Figura 1.7). Ciascun gruppo contiene una popolazione di individui caratterizzati da un proprio stadio dell'infezione (ad es. suscettibili, infetti, rimossi). Attraverso la rete essi possono spostarsi da una sottopopolazione all'altra [7]. Lo sviluppo di tali modelli è basato su una dettagliata conoscenza della struttura spaziale dell'ambiente, delle infrastrutture, delle vie di trasporto e del traffico di mezzi e persone, degli schemi di spostamento da un luogo all'altro. Tutto ciò contribuisce a rendere la topologia di queste reti molto eterogenee arrivando a produrre modelli basati su complessi algoritmi che riproducono in modo realistico la diffusione delle malattie attraverso le reti sociali [7, 8].

Infine si trovano proposte di modelli che incorporano le dinamiche della teoria del caos nel modello SEIR [53].

Capitolo 2

Un modello per lo studio della diffusione dell'HPV

2.1 Introduzione

Il Papillomavirus Umano (HPV) è un virus che infetta la pelle e le membrane mucose. L'infezione da HPV è abbastanza comune e si stima che circa il 75% delle donne contragga nel corso della propria vita una qualche forma di HPV [16]. Ad oggi sono stati identificati più di cento tipi classificati in due gruppi in base al carattere oncogeno: HPV ad alto rischio oncogeno e a basso rischio oncogeno. Nella maggior parte dei casi queste infezioni si risolvono spontaneamente o vengono contrastate dall'organismo nell'arco di uno o due anni a seconda dell'età del soggetto e dal tipo di HPV. I tipi di HPV ad alto rischio sono responsabili dell'insorgenza di lesioni neoplastiche benigne e sono frequentemente associati a lesioni intraepiteliali che successivamente possono progredire in carcinoma.

In medicina le varianti di virus HPV sono indicate con un numero. Tra i tipi ad alto rischio, il 16 e il 18 sono responsabili del 70% dei casi di cancro cervicale [15]. Quasi tutte le donne che sviluppano un tumore al collo dell'utero risultano positive all'infezione da HPV. L'infezione è asintomatica e, se non si risolve spontaneamente, può portare allo sviluppo di lesioni precancerose nel collo dell'utero dopo un periodo variabile dai 5 ai 12 anni. Se non curata, può quindi svilupparsi in un vero e proprio tumore maligno. Nonostante il miglioramento dei trattamenti medici, l'HPV continua a essere una delle principali cause di morte tanto che il cancro alla cervice è la seconda causa di morte tra le donne in età fertile con una stima di quasi 500.000 nuovi casi ogni anno nel mondo e 270.000 vittime nel 2002 [54]. Nei paesi sviluppati, grazie all'introduzione di test più efficaci e una migliore prevenzione secondaria, nel corso degli ultimi decenni, è diventata attualmente la quarta causa di morte per le donne in età fertile. In Italia ogni anno sono diagnosticati in media 3.400 nuovi casi di carcinoma invasivo della cervice e si stima che per una donna italiana il rischio di avere un cancro alla cervice nel corso della propria vita

sia del 6,8‰, mentre il rischio cumulativo¹ di morire per tale patologia sia del 1,1‰[46].

La ricerca scientifica ha dimostrato che un vaccino può essere efficace nel prevenire le infezioni e le relative conseguenze patologiche [47, 52, 65]. Di conseguenza nel 2006 la Food and Drug Administration ha approvato il primo vaccino quadrivalente contro i più pericolosi tipi 6, 11, 16 e 18 anche se altri studi recenti mettono in dubbio la loro efficacia a lungo termine [62]. Per essere più efficace il vaccino va somministrato prima di entrare in contatto con il virus. In Italia la somministrazione del vaccino bivalente (contro i tipi 16 e 18) viene offerto gratuitamente dalla fine del 2007 in età preadolescenziale dal dodicesimo anno di età, come definito dall'intesa tra il Ministero della Salute e le Regioni che si prefigge di raggiungere una copertura vaccinale del 95% entro la fine del 2013 [20]. Il vaccino viene somministrato in tre dosi a distanza di tre mesi. Al 31 dicembre 2012 la copertura media era del 68,5% con differenze da regione a regione [21].

Con il presente lavoro si vuole studiare un modello dinamico per la trasmissione di infezioni da HPV. Si eseguiranno dapprima dei test del modello proposto usando due distinti *framework*: BlenX e Bio-PEPA.

BlenX è un *stochastic process algebra-based language* che può essere usato per modellare, simulare e analizzare sistemi biologici e altri sistemi dinamici complessi sviluppato da COSBI (The Microsoft Research - University of Trento Centre for Computational and Systems Biology) Centro per la biologia computazionale e dei sistemi. Bio-PEPA è un linguaggio originariamente sviluppato per la modellazione e l'analisi di reti biochimiche e successivamente ampliato per essere in grado di analizzare anche modelli epidemiologici [26]. Entrambi realizzano simulazioni basate sull'algoritmo di simulazioni stocastiche di Gillespie (SSA). Si tratta di una procedura per descrivere l'evoluzione nel tempo continuo di un insieme finito di popolazioni risolvendo un sistema di equazioni differenziali in modo stocastico anziché in modo analitico cosa che, se il sistema è complesso, può rivelarsi impraticabile [42].

2.2 Un modello epidemiologico per l'HPV

Alla base del modello epidemiologico che si vuole in questo lavoro sviluppare per descrivere la diffusione dell'infezione HPV, c'è la consueta classificazione dei soggetti della popolazione a rischio in compartimenti o stati in cui ciascun soggetto può trovarsi in un dato istante temporale. Se con λ si rappresenta il tasso di infezione e con r il tasso di regressione (o guarigione), allora il passaggio dal comparto S (Suscettibile) al comparto I (Infetto) e quindi dal comparto I di nuovo a S può essere rappresentato come riportato nella 2.1. Considerando che può esserci una recidiva, con tasso $\hat{\lambda}$ un soggetto guarito ma ancora suscettibile RS può reinfettarsi RI e ritornare al comparto RS con tasso \hat{r} come

¹Probabilità per un individuo di sviluppare una malattia o di morire per la stessa durante la sua vita in assenza di altre cause di morte.

rappresentato nella 2.2.

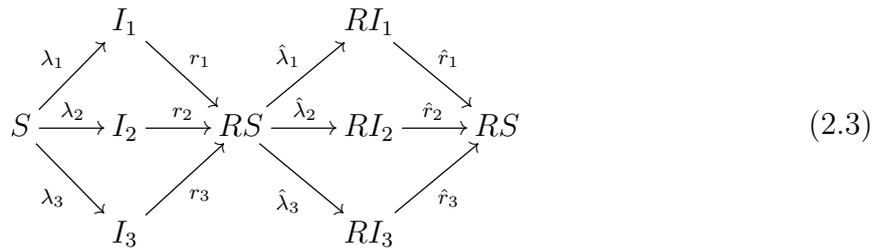
Poiché, come si è detto esistono molti tipi di infezioni, si creano tre gruppi distinti. Nel primo gruppo, infezione di *tipo 1*, si trovano i due tipi di virus ad alto rischio (HR) che sono noti per essere necessari per sviluppare il tumore, ovvero il 16 e il 18. Nel *tipo 2* rientrano tutti gli altri ad alto rischio diversi dal 16 e 18 e, infine, nel gruppo *tipo 3* tutti quelli a basso rischio. Ciascuno dei tre tipi presenta tassi di infezione e regressione diversi e il modello assume la forma rappresentata nella 2.3 dove i compartimenti degli infetti e dei reinfetti diventano tre, uno per ciascun tipo.

Possiamo ora definire le equazioni differenziali che descrivono la dinamica del modello (Sistema 2.4). Il compartimento dei suscettibili S è formato dalla quota rimanente di individui che si infettano con uno dei tre tipi di virus o che escono dal modello per morte (rappresentato dal tasso di mortalità μ). Ciascuno degli infetti si sposta nei rispettivi compartimenti di infetti I_1, I_2 e I_3 (quota λ) al netto della quota di infetti che transita verso il comparto RS oppure è uscita per morte (ovvero $(1 - r_i - \mu)I_i$ $i=1,2,3$). Dal comparto RS si spostano verso i compartimenti RI le rispettive quote di reinfetti e da queste i guariti dalla seconda o successiva infezione di nuovo verso il comparto RS .

Una variante del modello precedente prevede l'introduzione di un vaccino il cui scopo è quello di prevenire e ostacolare la diffusione dell'infezione. Nel modello tale effetto è rappresentato dall'aggiunta di tre differenti tassi di copertura e che riducono i rispettivi tassi di infezione λ (Sistema 2.5).

$$S \xrightarrow{\lambda} I \xrightarrow{r} S \tag{2.1}$$

$$S \xrightarrow{\lambda} I \xrightarrow{r} RS \xrightarrow{\hat{\lambda}} RI \xrightarrow{\hat{r}} RS \tag{2.2}$$



$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= (1 - \lambda_1 - \lambda_2 - \lambda_3 - \mu)S \\
\frac{dI_1}{dt} &= \lambda_1 S + (1 - r_1 - \mu)I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= \lambda_2 S + (1 - r_2 - \mu)I_2 \\
\frac{dI_3}{dt} &= \lambda_3 S + (1 - r_3 - \mu)I_3 \\
\frac{dRS}{dt} &= r_1 I_1 + r_2 I_2 + r_3 I_3 + \\
&\quad + \hat{r}_1 RI_1 + \hat{r}_2 RI_2 + \hat{r}_3 RI_3 + \\
&\quad + (1 - \hat{\lambda}_1 - \hat{\lambda}_2 - \hat{\lambda}_3 - \mu)RS \\
\frac{dRI_1}{dt} &= \hat{\lambda}_1 RS + (1 - \hat{r}_1 - \mu)RI_1 \\
\frac{dRI_2}{dt} &= \hat{\lambda}_2 RS + (1 - \hat{r}_2 - \mu)RI_2 \\
\frac{dRI_3}{dt} &= \hat{\lambda}_3 RS + (1 - \hat{r}_3 - \mu)RI_3
\end{aligned} \tag{2.4}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= (1 - \lambda_1(1 - e_1) - \lambda_2(1 - e_2) - \lambda_3(1 - e_3) - \mu)S \\
\frac{dI_1}{dt} &= \lambda_1(1 - e_1)S + (1 - r_1 - \mu)I_1 \\
\frac{dI_2}{dt} &= \lambda_2(1 - e_2)S + (1 - r_2 - \mu)I_2 \\
\frac{dI_3}{dt} &= \lambda_3(1 - e_3)S + (1 - r_3 - \mu)I_3 \\
\frac{dRS}{dt} &= r_1 I_1 + r_2 I_2 + r_3 I_3 + \\
&\quad + \hat{r}_1 RI_1 + \hat{r}_2 RI_2 + \hat{r}_3 RI_3 + \\
&\quad + (1 - \hat{\lambda}_1(1 - e_1) - \hat{\lambda}_2(1 - e_2) - \hat{\lambda}_3(1 - e_3) - \mu)RS \\
\frac{dRI_1}{dt} &= \hat{\lambda}_1(1 - e_1)RS + (1 - \hat{r}_1 - \mu)RI_1 \\
\frac{dRI_2}{dt} &= \hat{\lambda}_2(1 - e_2)RS + (1 - \hat{r}_2 - \mu)RI_2 \\
\frac{dRI_3}{dt} &= \hat{\lambda}_3(1 - e_3)RS + (1 - \hat{r}_3 - \mu)RI_3
\end{aligned} \tag{2.5}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dS^c}{dt} &= (1 - \lambda_1(1 - e_1) - \lambda_2(1 - e_2) - \lambda_3(1 - e_3) - \mu)S^c \\
\frac{dI_1^c}{dt} &= \lambda_1(1 - e_1)S^c + (1 - r_1 - \mu^c)I_1^c \\
\frac{dI_2^c}{dt} &= \lambda_2(1 - e_2)S^c + (1 - r_2 - \mu^c)I_2^c \\
\frac{dI_3^c}{dt} &= \lambda_3(1 - e_3)S^c + (1 - r_3 - \mu^c)I_3^c \\
\frac{dRS^c}{dt} &= r_1I_1^c + r_2I_2^c + r_3I_3^c + \\
&\quad + \hat{r}_1RI_1^c + \hat{r}_2RI_2^c + \hat{r}_3RI_3^c + \\
&\quad + (1 - \hat{\lambda}_1(1 - e_1) - \hat{\lambda}_2(1 - e_2) - \hat{\lambda}_3(1 - e_3) - \mu^c)RS^c \\
\frac{dRI_1^c}{dt} &= \hat{\lambda}_1(1 - e_1)RS^c + (1 - \hat{r}_1 - \mu^c)RI_1^c \\
\frac{dRI_2^c}{dt} &= \hat{\lambda}_2(1 - e_2)RS^c + (1 - \hat{r}_2 - \mu^c)RI_2^c \\
\frac{dRI_3^c}{dt} &= \hat{\lambda}_3(1 - e_3)RS^c + (1 - \hat{r}_3 - \mu^c)RI_3^c \\
&\quad \text{per } c = 1, 2, \dots, 9 \text{ (classi)}
\end{aligned} \tag{2.6}$$

2.2.1 I tassi di infezione λ e $\hat{\lambda}$

Il tasso di infezione λ non è costante ma dipende dall'età degli individui e quindi dal numero medio di partner infetti con cui un soggetto entra in contatto in un dato intervallo di tempo. Rielaborando i dati raccolti da Taira et. altri [61] è possibile costruire una matrice dei contatti in cui la popolazione maschile e femminile è suddivisa in 9 classi di età (Tabella 2.1). Per ciascuna combinazione è riportato il numero medio annuo di nuovi partner tale per cui l'elemento (i, j) della matrice indica il numero medio annuo di nuovi partner maschili appartenenti alla classe j di una donna della classe i . Ipotizzando che l'infezione si trasmetta con probabilità 1 ogni volta che ha rapporti con un nuovo partner infetto, è possibile determinare un valore del tasso di infezione per ciascuna delle 9 classi di età secondo la 2.7 dove con $PMI_i(j)$ si indica la percentuale media di uomini infetti dal tipo i appartenenti alla classe j . Per quanto riguarda $\hat{\lambda}$, poiché la probabilità si riduce per effetto di una parziale immunizzazione dalla prima infezione, si assume che sia pari a 0,9 volte il valore del tasso di prima infezione λ (Ref. 2.8).

$$\lambda_i = \sum_{k=1}^9 MC(j, k) \cdot PMI_i(j) \quad i = 1, 2, 3; j = 1 \dots 9 \tag{2.7}$$

$$\hat{\lambda} = 0.9 \cdot \lambda \tag{2.8}$$

Età	15-17	18-20	21-23	24-26	27-29	30-34	35-39	40-44	45-80
15-17	0,64	0,32	0,02	0,02	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
18-20	0,01	0,5	0,3	0,02	0,02	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
21-23	0,001	0,01	0,36	0,23	0,02	0,001	0,0001	0,0001	0,0001
24-26	0,0001	0,005	0,03	0,19	0,1	0,02	0,02	0,0001	0,0001
27-29	0,0001	0,0001	0,002	0,03	0,17	0,1	0,02	0,02	0,0001
30-34	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,02	0,12	0,08	0,02	0,001
35-39	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,004	0,01	0,08	0,05	0,01
40-44	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,004	0,01	0,08	0,05
45-80	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,01	0,07

Tabella 2.1: Matrice dei contatti (MC)

2.3 Test del modello con BlenX

BlenX è un set di tre applicazioni [34]. BlenXDesiner un tool per la stesura dei programmi sia in modalità testuale sia in modalità grafica. Le due rappresentazioni sono intercambiabili. Può fare il *parsing* di un programma scritto nel linguaggio di BlenX e generare la rappresentazione testuale dalla versione grafica. SIM un tool a riga di comando a cui passare il codice per le simulazioni e BetaPlotter per la visualizzazione del risultato delle simulazioni in forma grafica.

Per la prima simulazione si è ipotizzato che il tasso di infezione sia uguale per ogni classe. Il listato del programma è riportato in appendice. La prima parte riguarda la dichiarazione dei parametri del modello e dei tassi a cui evolvono le varie specie del modello (i compartimenti, vedi Figura 2.1 dove sono rappresentati da un rettangolo, un ovale in Bio-PEPA) così come descritto dalle equazioni differenziali 2.4. È stata aggiunta anche la dinamica dei nati. Si noti come l'equazione relativa al comparto RS dei *recovered* dalla prima infezione sia stata divisa in tre parti, una per ciascun tipo. Stessa cosa per le regressioni dalla reinfezione.

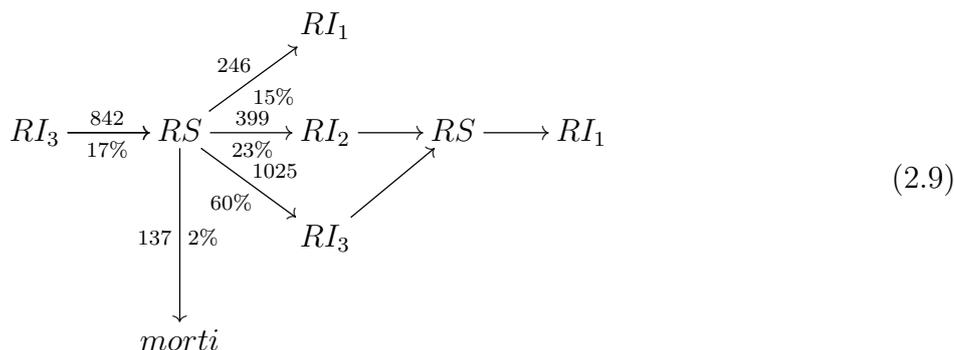
La seconda parte del listato implementa la dinamica vera e propria. Le prime righe dichiarano i compartimenti o specie in gioco, le successive la loro dinamica nel tempo. Ad esempio `when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1) split(Nil, I1box);` equivale a dire: quando un suscettibile entra in contatto con un infetto di tipo 1, in base al tasso I1 dichiarato nella sezione precedente, trasforma un soggetto suscettibile S in infetto di primo tipo I1.

Lanciando le simulazioni ciò che si ottiene è visibile nelle figure dalla 2.2 alla 2.5. In particolare nella Figura 2.2 viene ricreato il grafo delle interazioni tra i compartimenti. Nella Figura 2.3 sono rappresentate graficamente le quantità nel tempo dei soggetti presenti nei vari compartimenti per una simulazione, mentre nella 2.4 sono rappresentati i valori medi delle sole infezioni di 10 simulazioni con l'intervallo di confidenza al 95% (IC) e il range tra i valori della realizzazione minima e quella massima.

La Figura 2.5 rappresenta tutte le traiettorie che la simulazione ha generato raffigu-

randole come rettangoli di dimensione proporzionali alla frequenza di ciascun percorso. BlenX, oltre ai dati, restituisce anche un file con la frequenza delle realizzazioni necessarie per costruire tale schema. Ad esempio, con riferimento al rettangolo più grande in alto a sinistra della Figura 2.5, le realizzazioni $RI_3 \rightarrow RS$ sono state 842 su 5.000 interazioni (circa il 17%). Da RS si passa ad altri comparti come rappresentato nella sequenza 2.9.

Il modello si complica introducendo la struttura per classi e l'introduzione di un vaccino. I risultati sono raffigurati nelle figure dalla 2.6 alla 2.9. In particolare nella Figura 2.7 non si è considerato l'effetto dell'introduzione di un vaccino (i relativi parametri e_1, e_2, e_3 sono stati posti a 0), mentre nella Figura 2.8 si ipotizza una somministrazione di vaccino con tassi di copertura per i tre tipi di infezione rispettivamente pari a $e_1 = 0,76, e_2 = 0,11$ ed $e_3 = 0$ (quindi alta percentuale di copertura per il primo tipo, bassa per il secondo e nulla nel terzo). Quello che si può notare è che senza vaccino il numero degli infetti tende a stabilizzarsi nel tempo, mentre nel caso di introduzione di un vaccino, il primo tipo di infezione viene annullata dopo un primo lieve aumento mentre si stabilizzano le altre due raggiungendo un equilibrio che si può considerare endemico.



2.4 Test del modello con Bio-PEPA Workbench

Bio-PEPA Workbench è un tool per Linux a riga di comando² in grado di eseguire simulazioni partendo da un modello a equazioni differenziali [43]. Il programma necessita di due file: quello che contiene la dinamica del modello e un file che contiene i parametri iniziali. Il listato (vedi Appendice A.2) scritto nel linguaggio Bio-PEPA genera un rapporto visualizzando il grafo della dinamica del modello (Figura 2.10) e la rappresentazione grafica del numero di soggetti presenti in ciascun comparto nel corso del tempo di simulazione (Figura 2.11). In Figura 2.12 sono rappresentate le numerosità delle infezioni nel tempo per tre diversi ipotesi di valori iniziali. È riportato il valore medio con l'intervallo

²Esiste una versione per Eclipse per Windows ancora in fase di sviluppo al momento della stesura di questo lavoro

Figura 2.1: Dinamica del modello HPV senza distinzioni per classi generato dal tool di scrittura del programma in BlenX

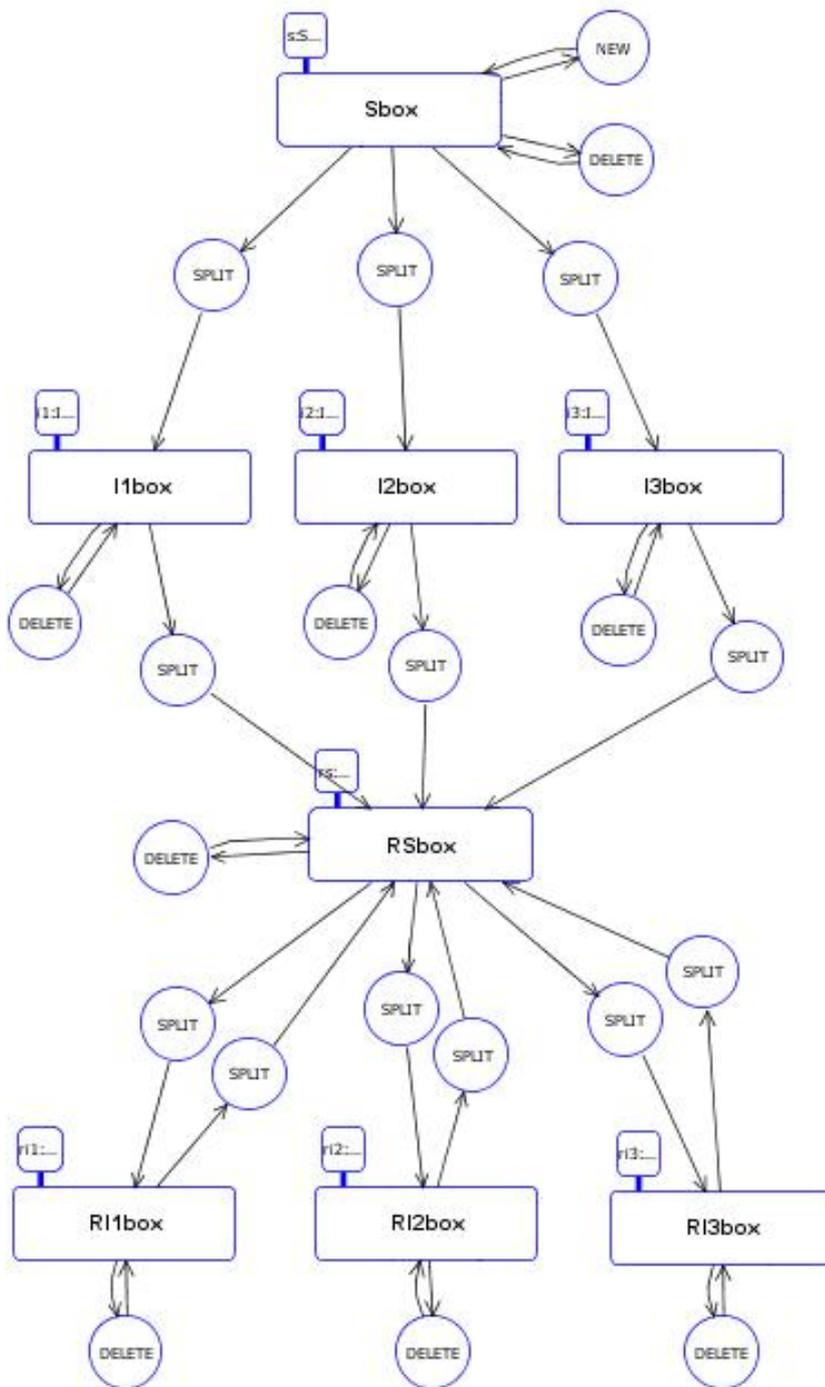


Figura 2.2: Grafo del modello HPV senza distinzioni per classi generato dal simulatore di BlenX

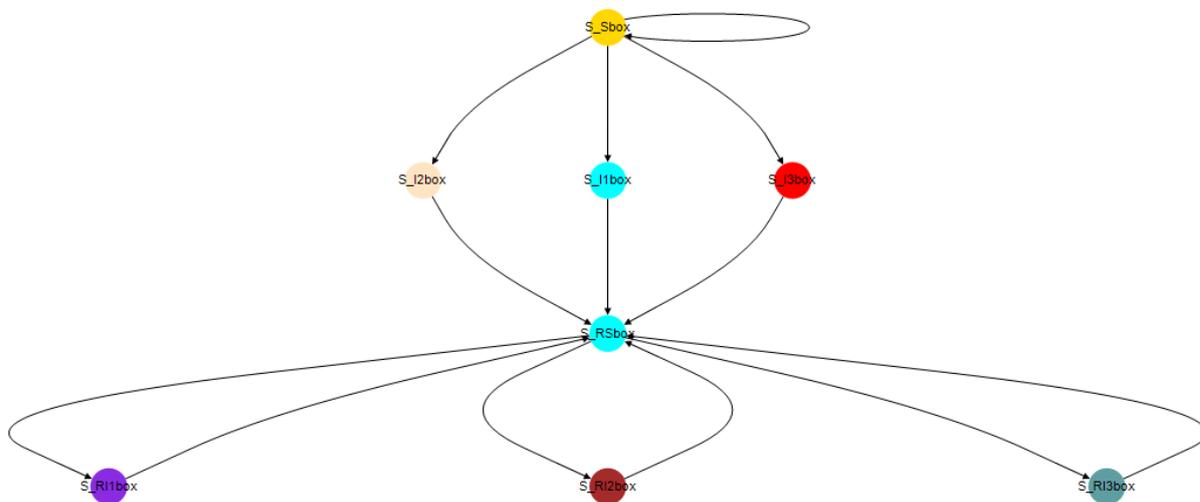


Figura 2.3: Curve nel tempo delle quantità nei compartimenti generati dal modello senza distinzione per classi di BlenX

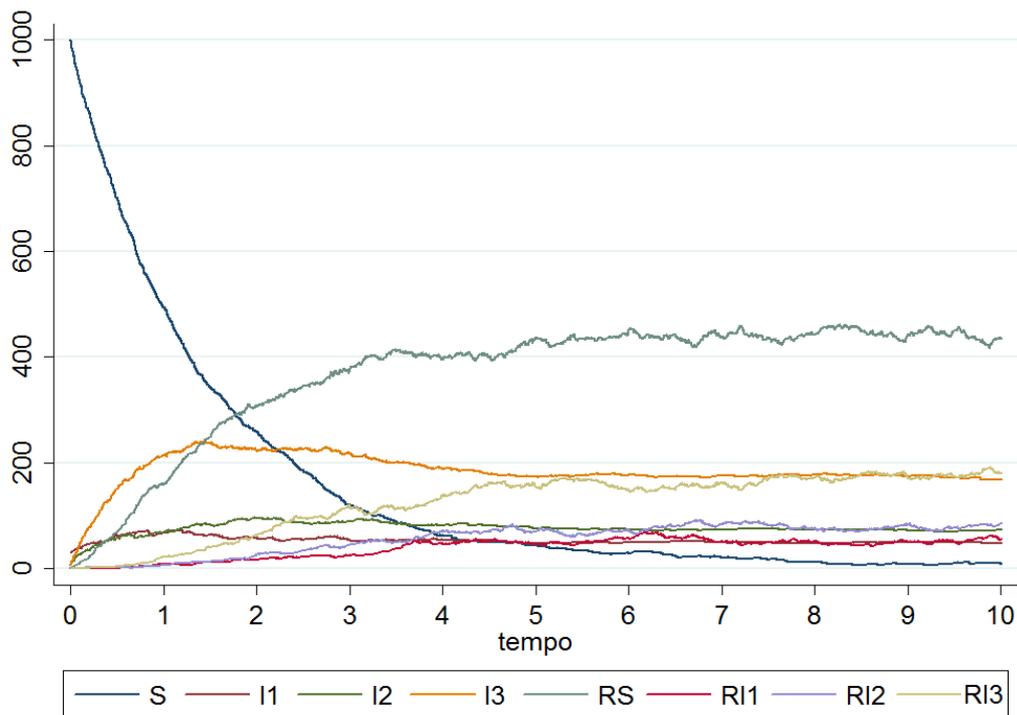


Figura 2.4: Tre simulazioni con valori iniziali diversi in BlenX. Sono rappresentate le medie di 10 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo

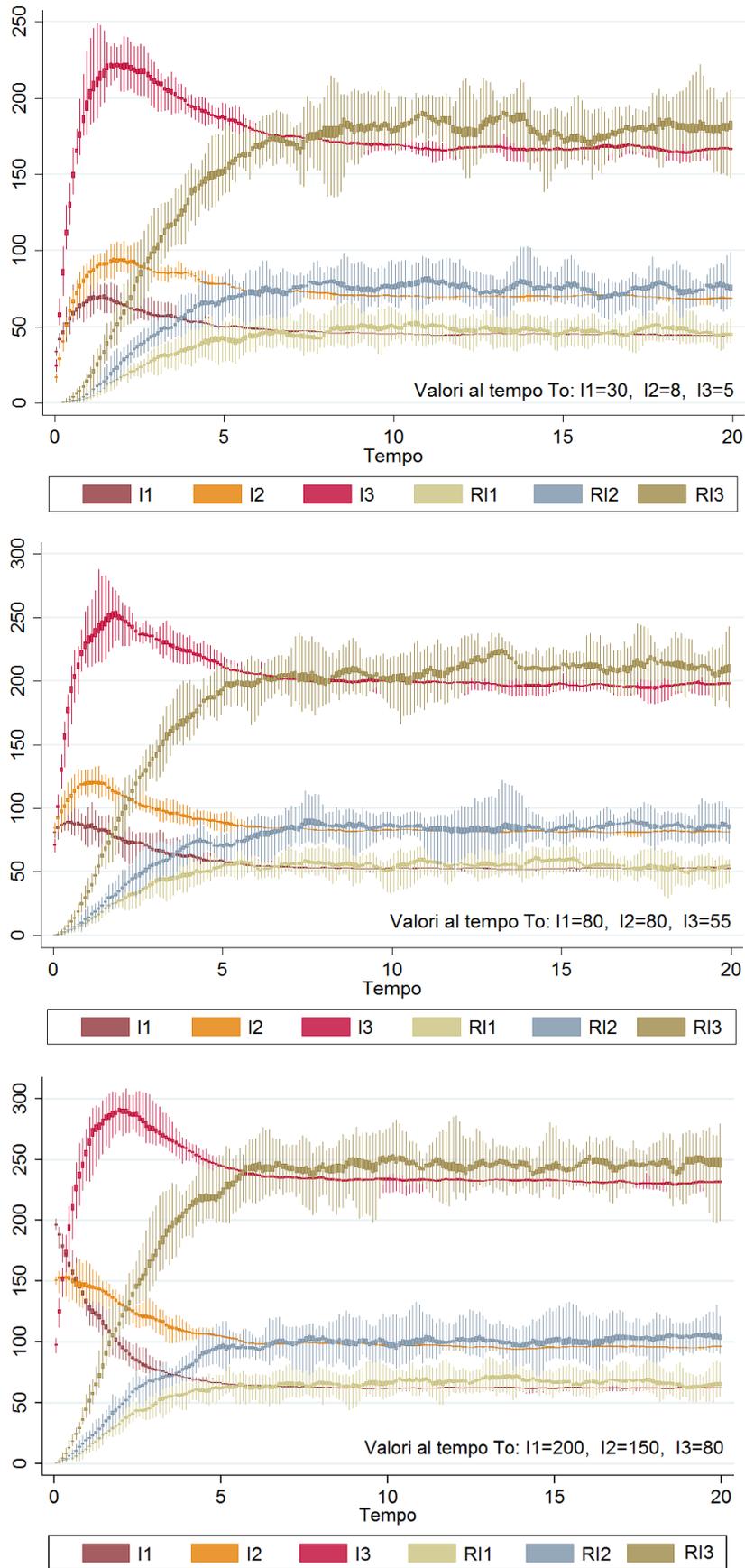
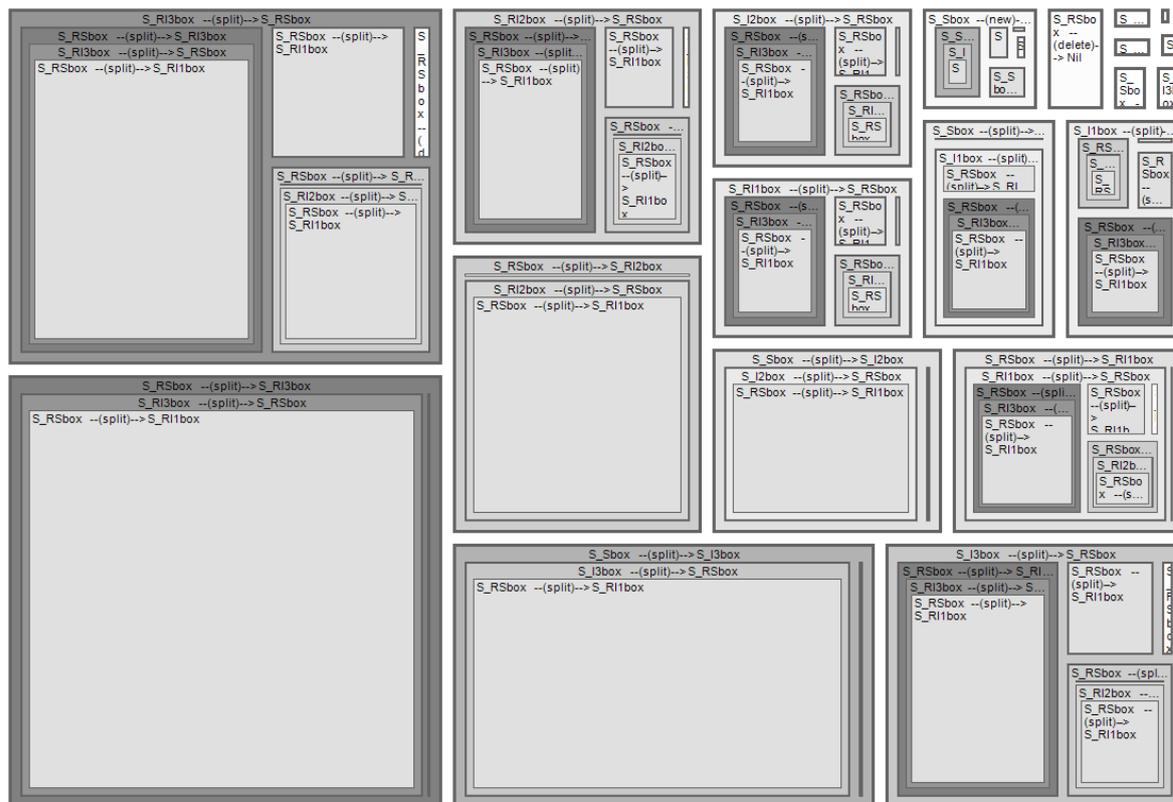


Figura 2.5: Evoluzione topologica che ha generato il comportamento del modello senza distinzione per classi di BlenX



di confidenza di dieci simulazioni per ciascun set di valori iniziali. Quello che si può notare - e che rimane valido anche nei casi che seguono - le prime infezioni si assestano su un valore stabile nel tempo raggiunto asintoticamente anche dalle re-infezioni.

Nel listato successivo (vedi Appendice A.2) si aggiunge al modello base precedente la dinamica per classi e ancora la possibilità di introduzione di un vaccino. In Figura 2.13 è riportata la curva del numero di soggetti presenti nei compartimenti nel corso del tempo raggruppati per tipo di infezione³. Anche in questo caso le simulazioni sono state fatte con e senza somministrazione di un vaccino e usando gli stessi parametri usati per BlenX. La risposta dei due programmi è identica.

2.5 Confronto BlenX - Bio-PEPA

I risultati che si ottengono con i due programmi sono identici. Già mettendo a confronto due singole realizzazioni di ciascun programma (Figura 2.3 e 2.11) si nota un comportamento simile. Mettendo a confronto il valore medio di 100 simulazioni con il modello base senza distinzione per classi con gli stessi parametri di partenza (Figura 2.15 e 2.16), i tracciati sono identici (come anche accade con i dati delle figure 2.4 e 2.12 per

³Poiché le classi totali sono 57, rappresentarle tutte renderebbe il grafico poco intellegibile

Figura 2.6: Dinamica del modello HPV per per classi generato dal simulatore di BlenX. Le frecce gialle indicano le migrazioni dallo stato S ad uno dei possibili infetti divisi per classi e tipo S_I_box. Da qui verso il nodo dei recovered S_RS_box e quindi verso e da i reinfettati S_RIbox

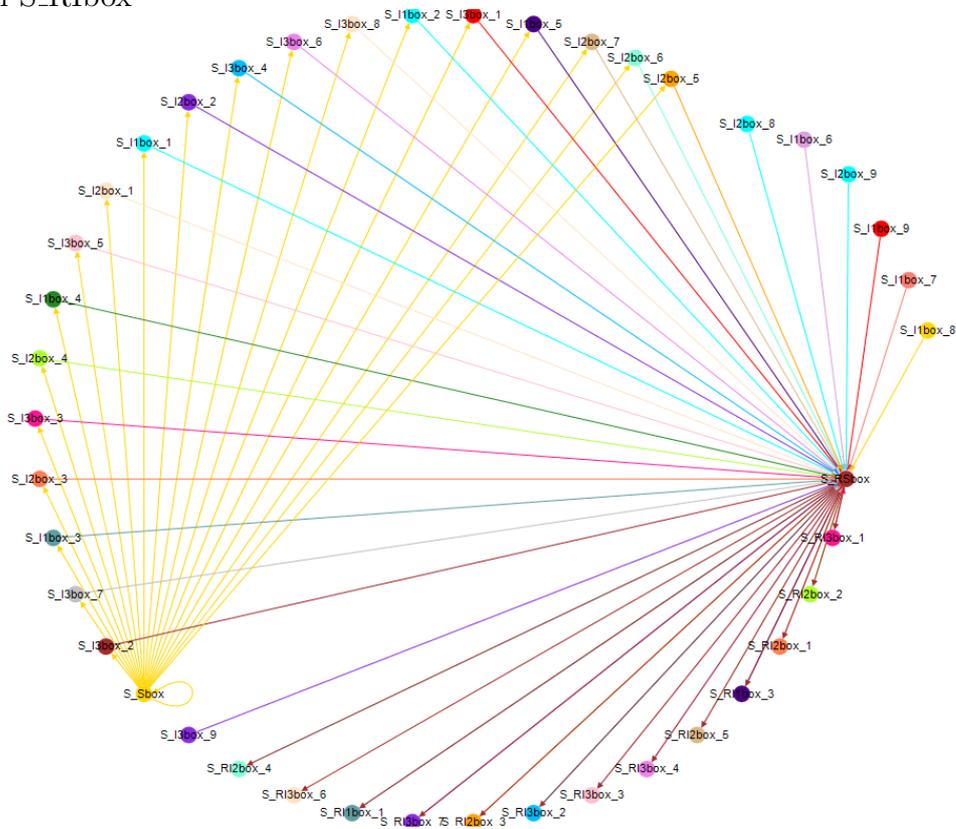


Figura 2.7: Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi di età da BlenX. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione

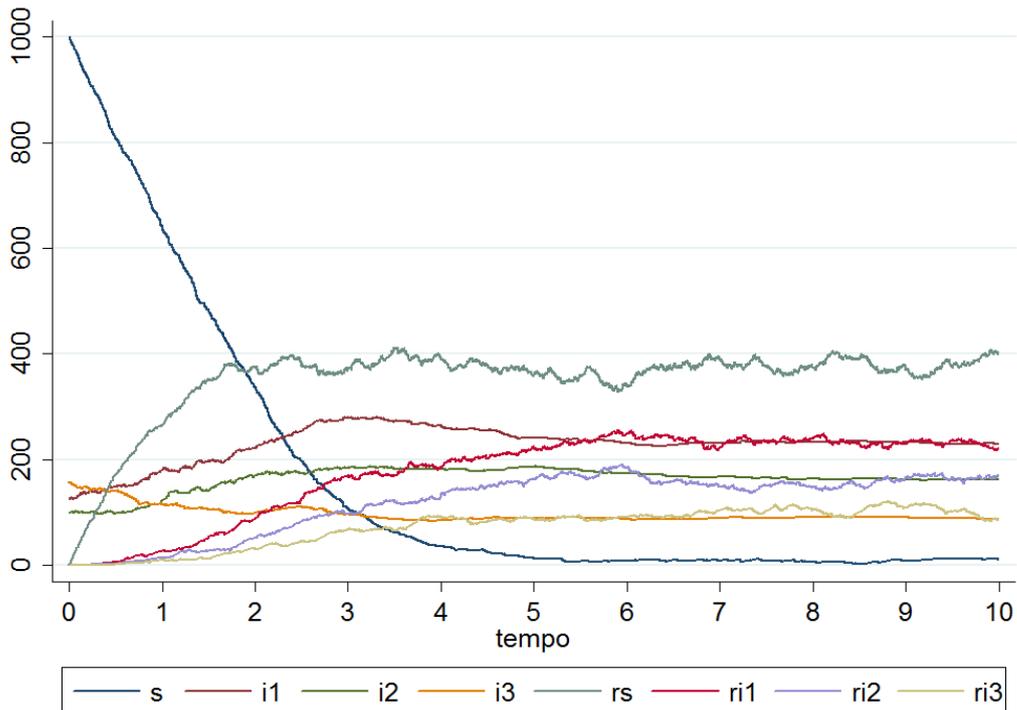


Figura 2.8: Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi di età da BlenX con somministrazione vaccino. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione

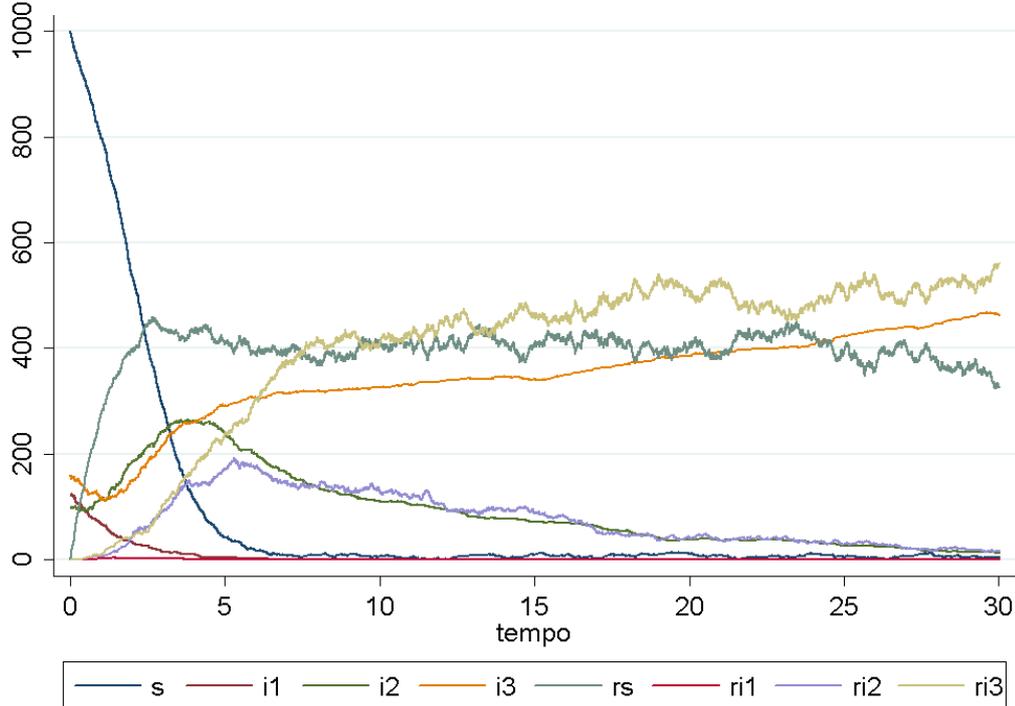


Figura 2.9: Evoluzione topologica che ha generato il comportamento del modello per classi di età di BlenX

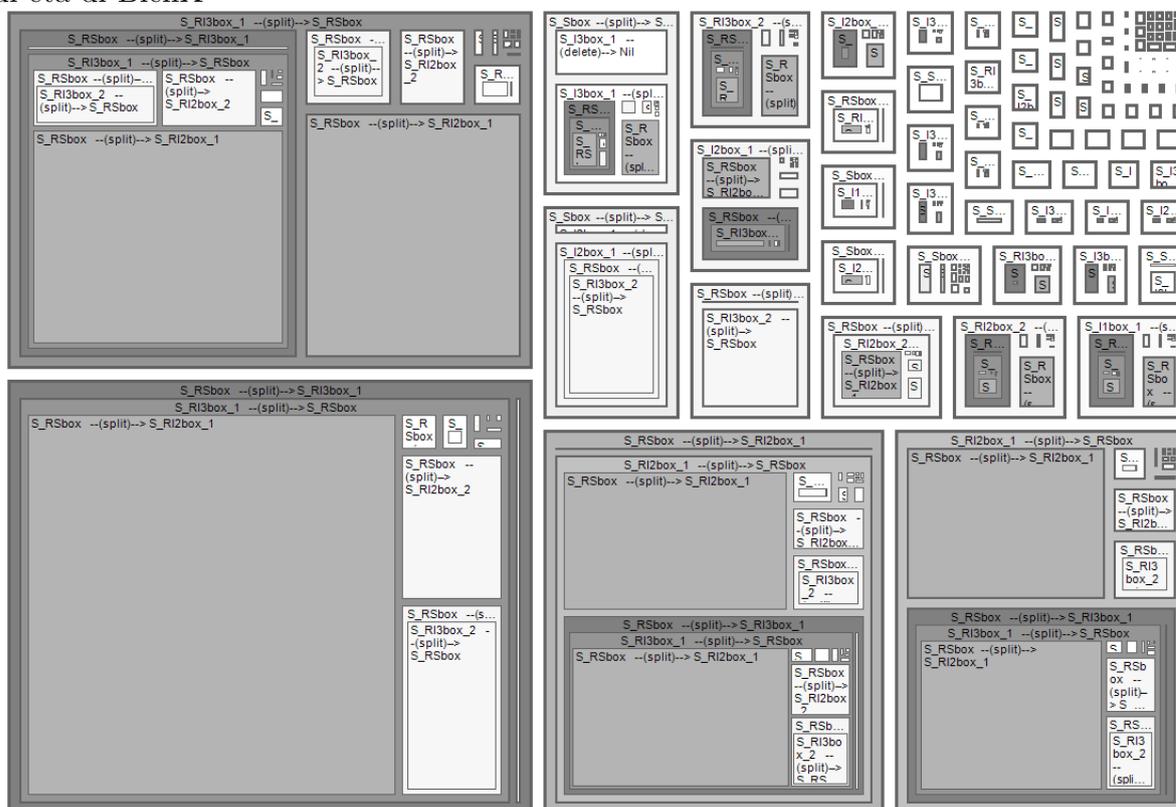


Figura 2.10: Dinamica del modello HPV senza distinzioni per classi di età generato dal simulatore di Bio-PEPA

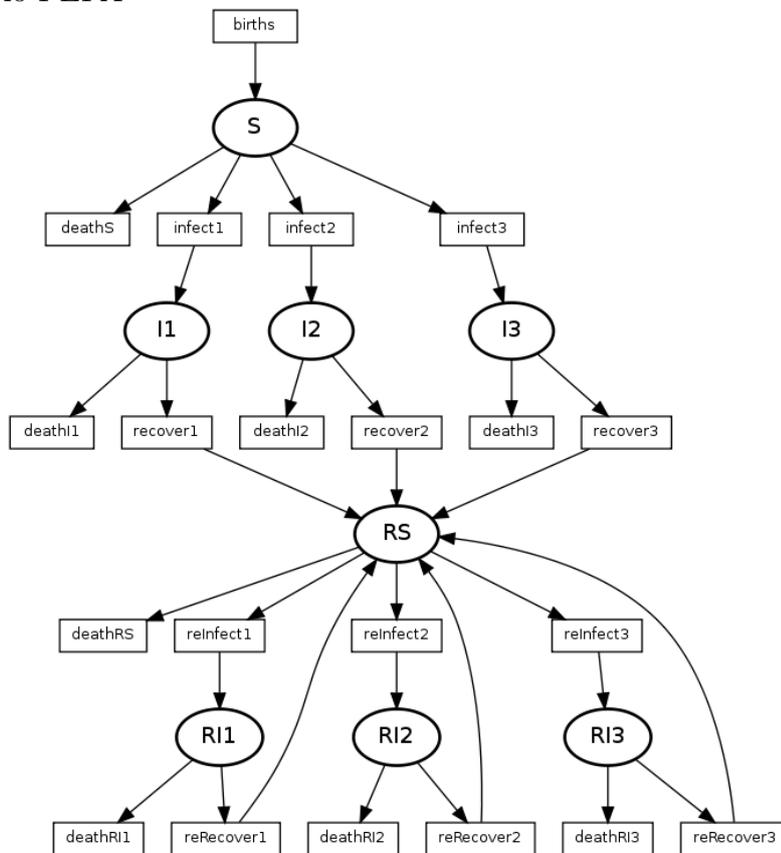


Figura 2.11: Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello senza distinzioni per classi di età da Bio-PEPA

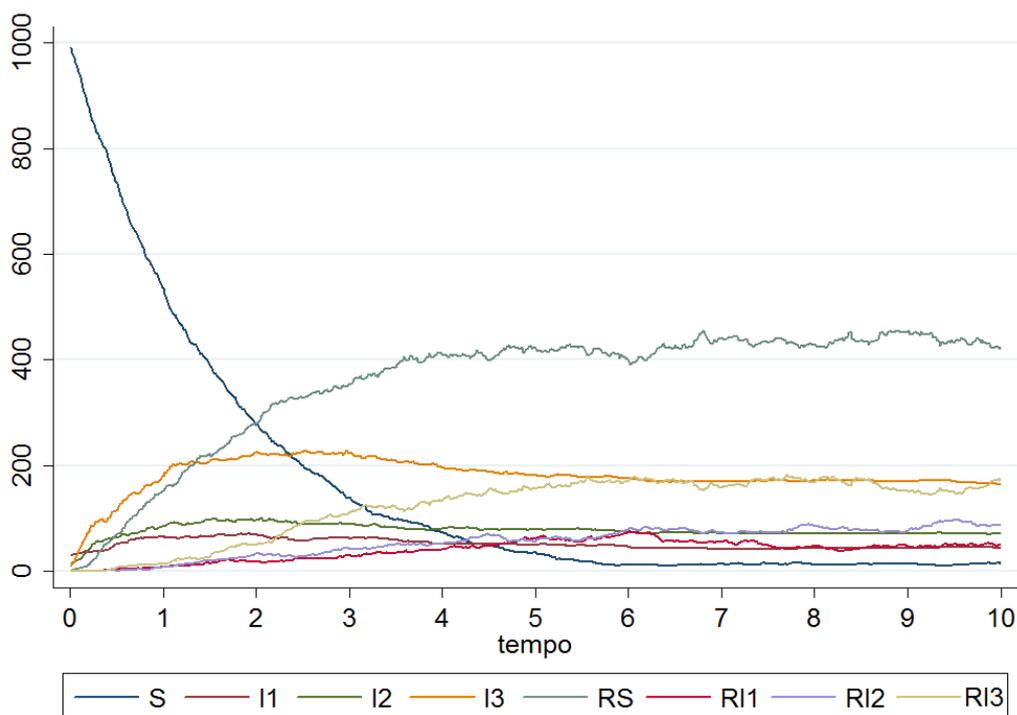


Figura 2.12: Tre simulazioni con valori iniziali diversi in Bio-PEPA. Sono rappresentate le medie di 10 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo

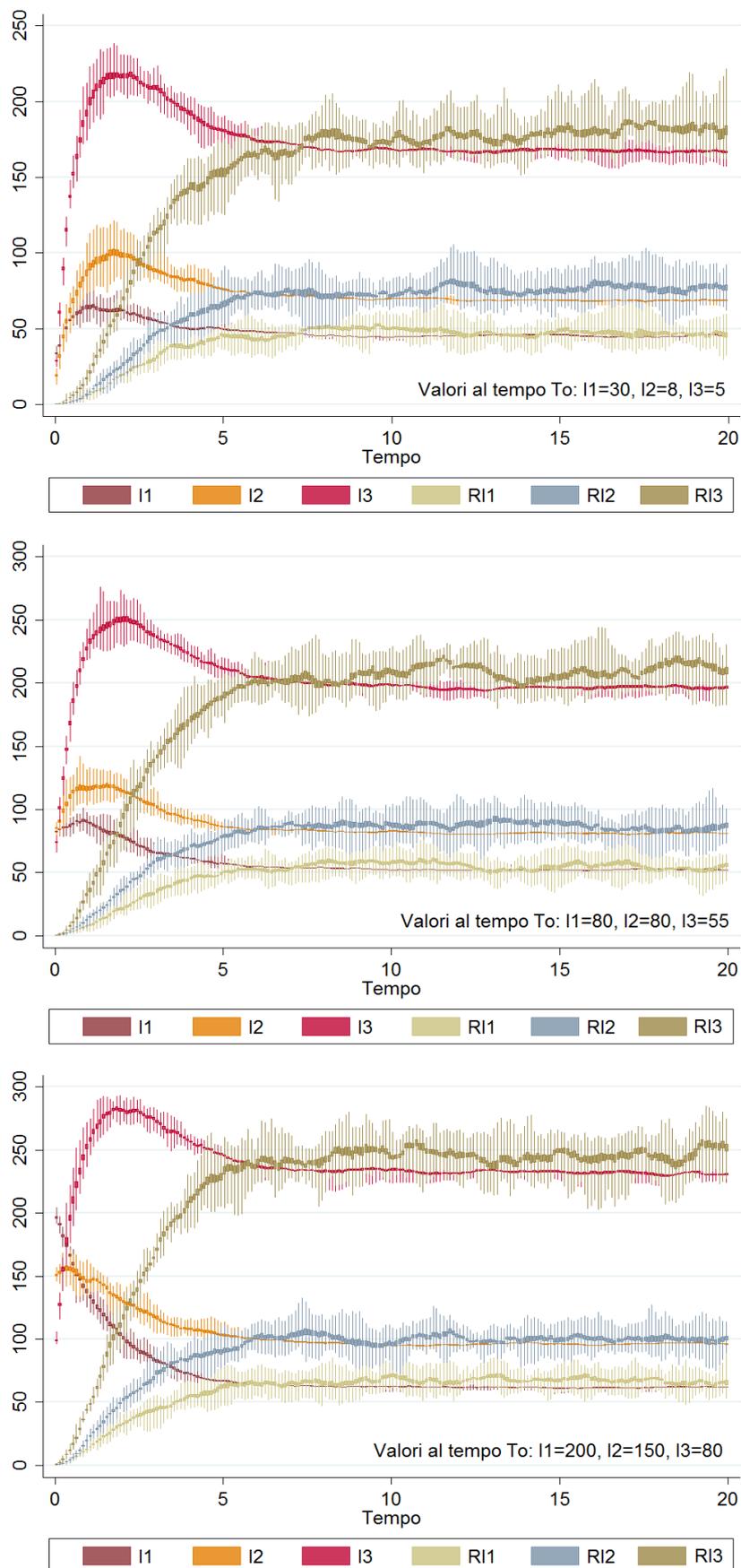


Figura 2.13: Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi da Bio-PEPA. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione

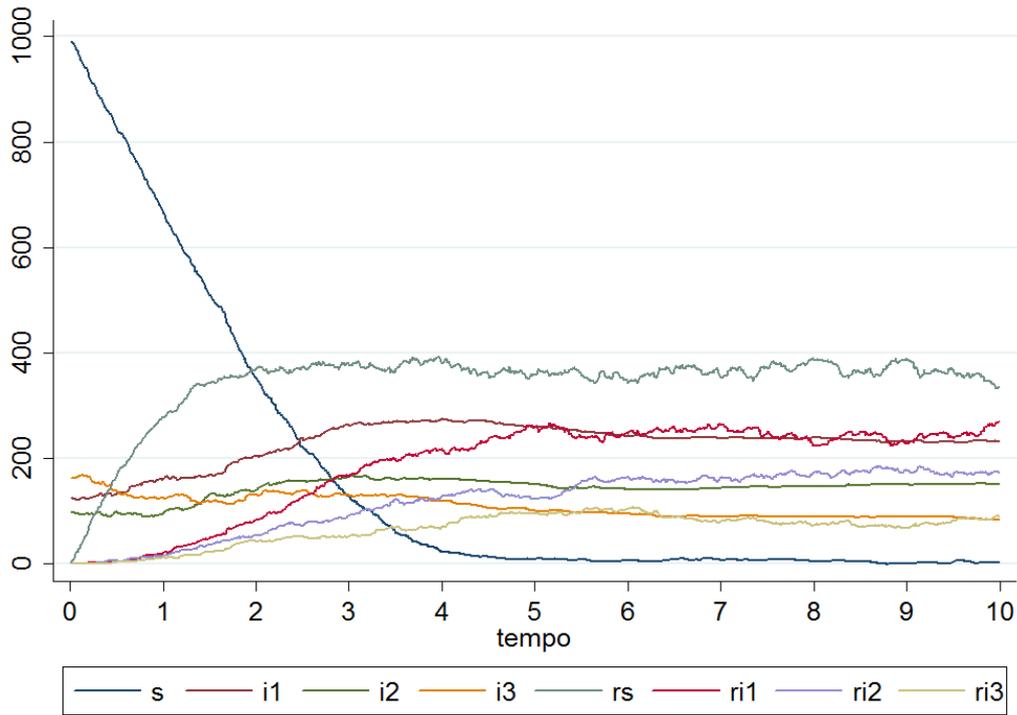


Figura 2.14: Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi da Bio-PEPA con somministrazione del vaccino. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione

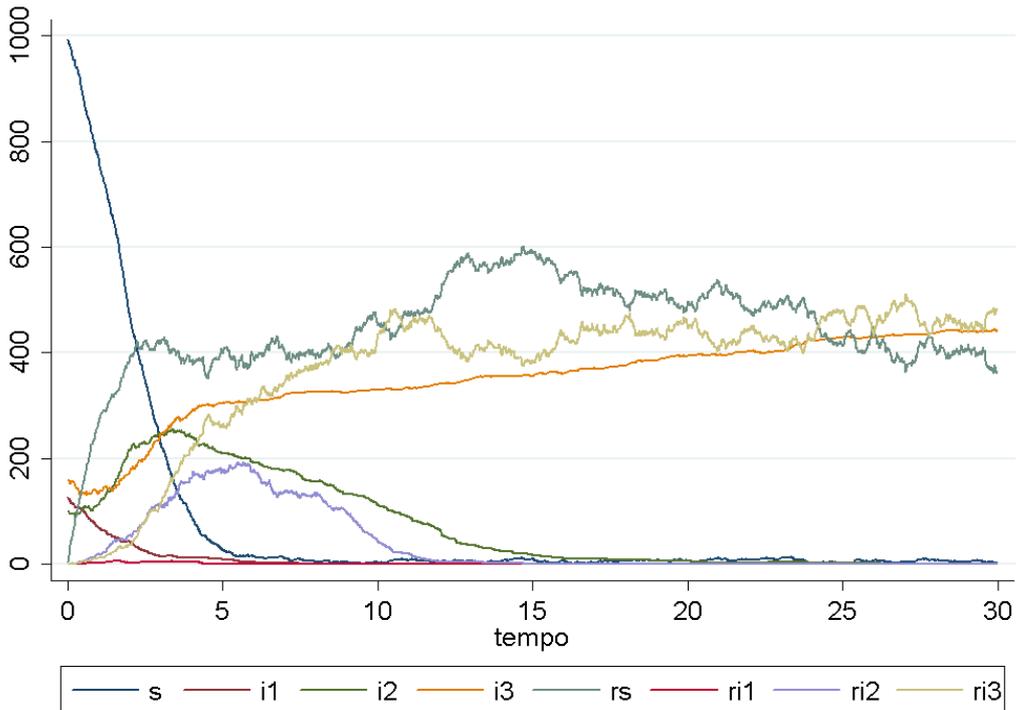
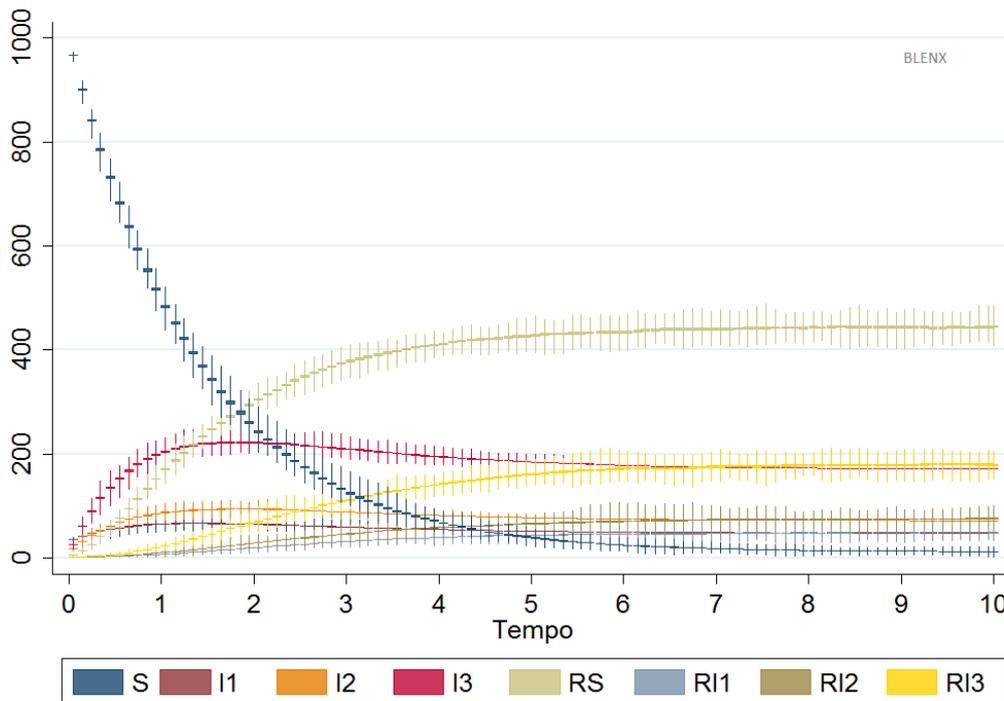


Figura 2.15: Simulazioni in BlenX modello base senza distinzione per classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo



tre diverse ipotesi di parametri di partenza). Anche nel modello con distinzione per classi di età i tracciati sono uguali. Nelle figure 2.17 e 2.18 sono raffigurate 100 simulazioni sovrapposte. Nel grafico l'altezza dei rettangoli indica l'intervallo di confidenza al 95% mentre le linee sottili verticali indicano l'escursione tra la simulazione con i valori più bassi e quella con i valori più alti.

2.6 Approfondimenti con Bio-PEPA Workbench

Nei modelli precedenti si ipotizzava che la trasmissione avvenisse con probabilità 1 in caso di un contatto con un infetto. Considerando il dato di uno studio sulla probabilità di rimanere infetti citato in [66], si ipotizza che la trasmissione non avvenga al 100% ma in media al 20%. Nelle simulazioni con Bio-PEPA rappresentate in Figura 2.19, ad ogni iterazione viene generato un valore casuale compreso fra 0 e 100% normalmente distribuito con media 20 e scarto quadratico medio pari a 5. Usando gli stessi parametri di partenza dei modelli precedenti ma con *stoptime* a 20, si ha che dopo un primo incremento delle prime infezioni (i_1, i_2, i_3), assieme alle reinfezioni (ri_1, ri_2, ri_3) esse raggiungono un andamento stabile nel tempo.

Figura 2.16: Simulazioni in Bio-PEPA senza distinzioni per classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo

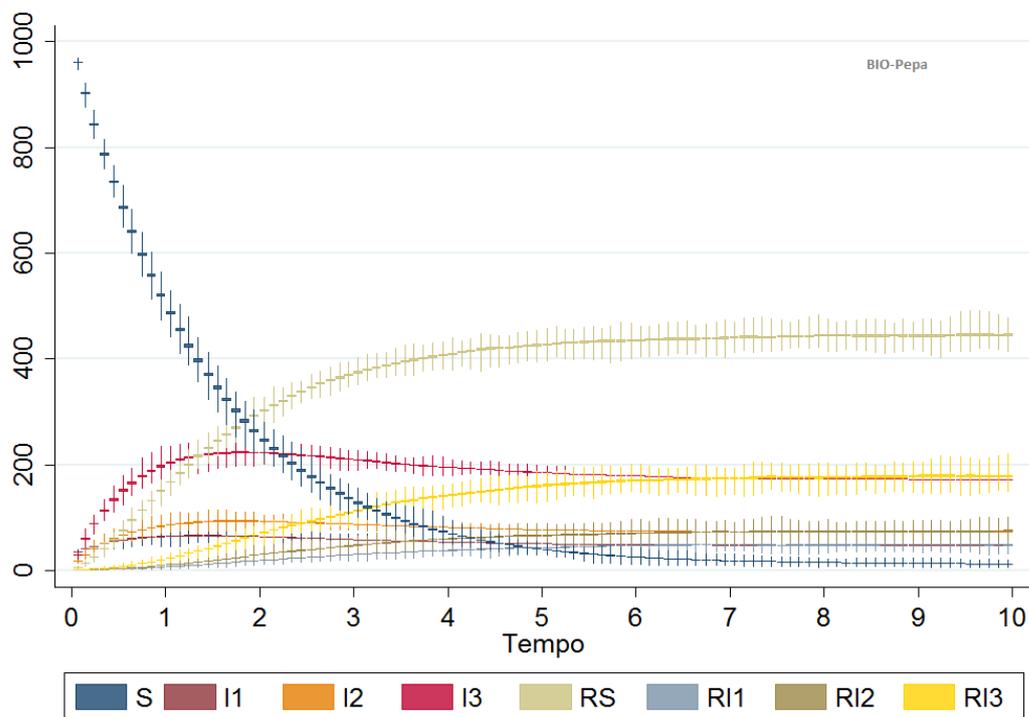


Figura 2.17: Simulazioni in BlenX modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)

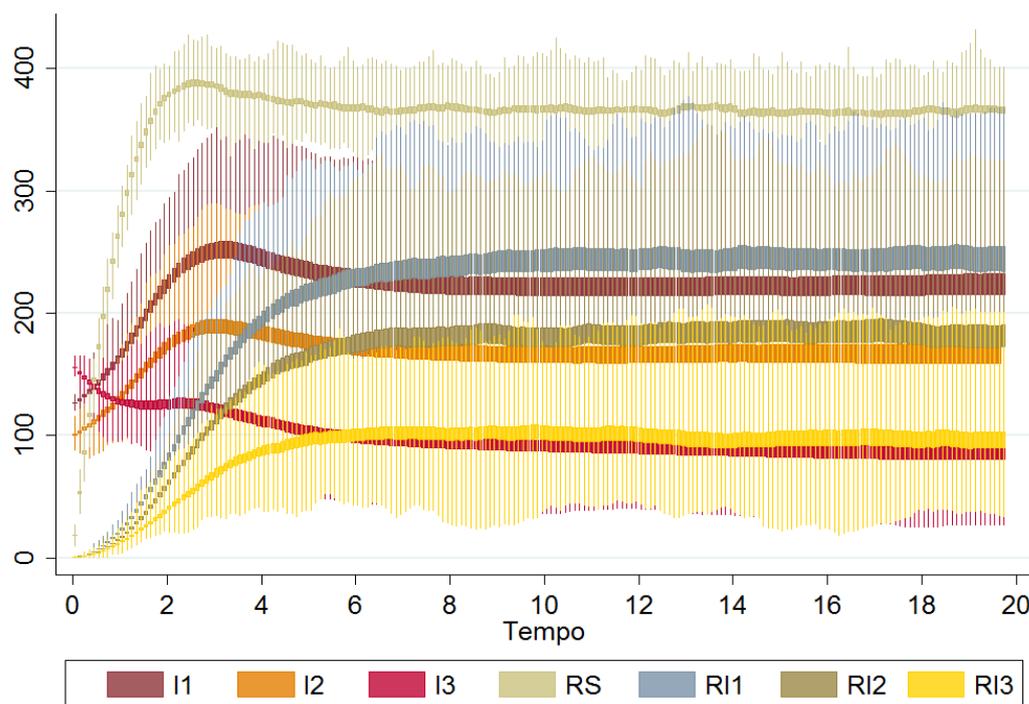
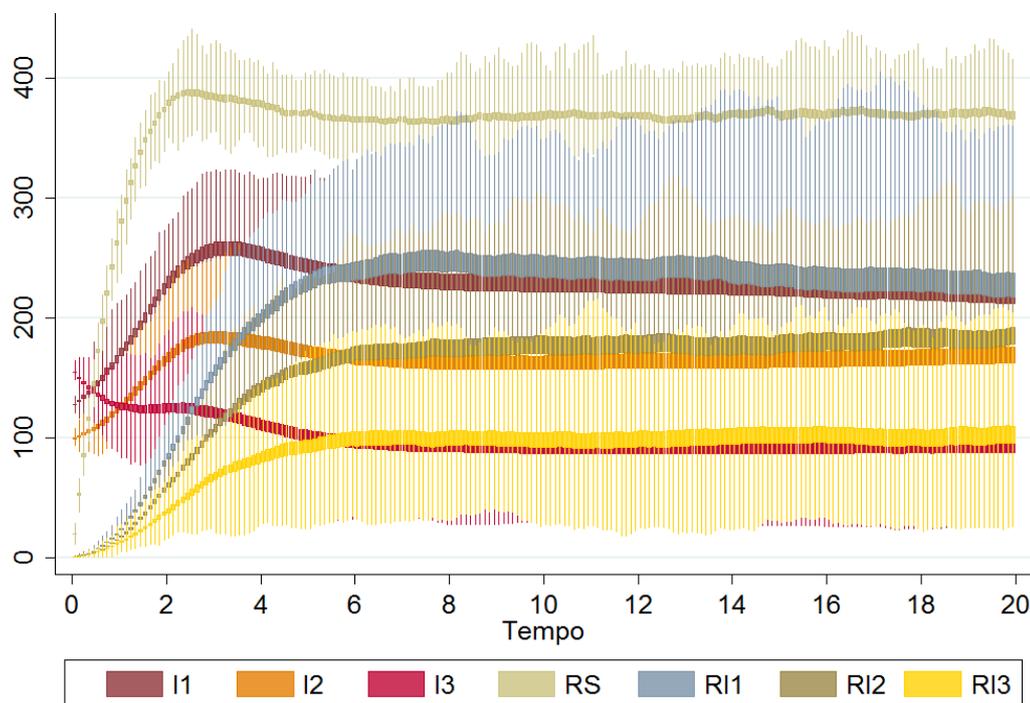


Figura 2.18: Simulazioni in Bio-PEPA modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)

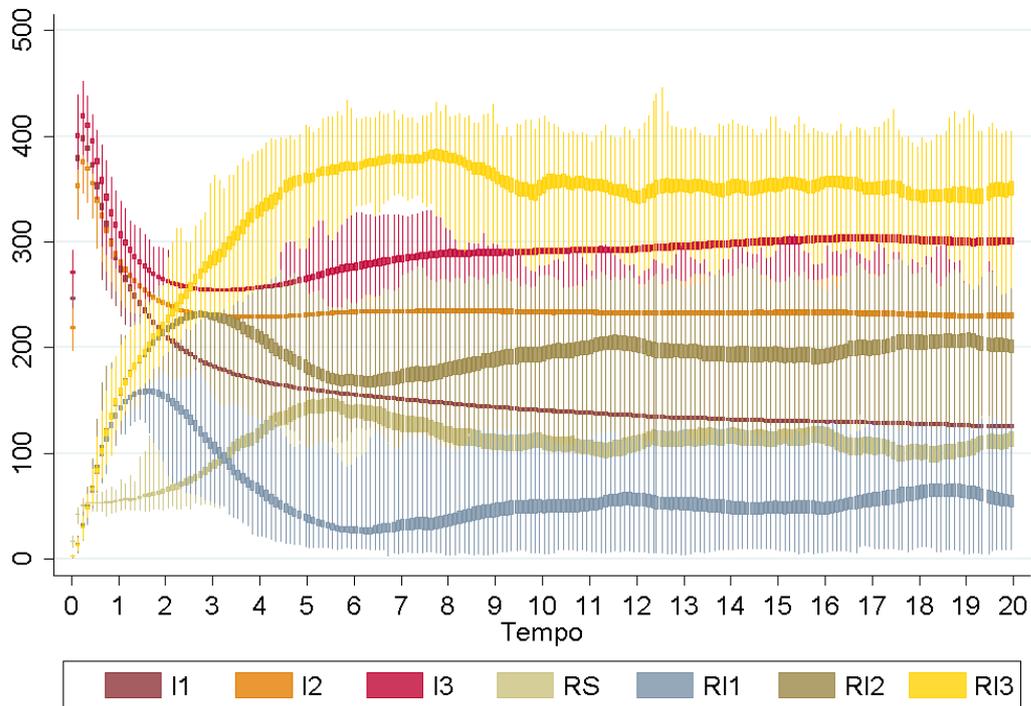


2.7 Taratura del modello

La prevalenza del papillomavirus umano HPV varia da paese a paese. Una meta-analisi che ha preso in considerazione 78 studi condotti in diversi paesi del mondo, ha evidenziato che la prevalenza dell'HPV complessivamente considerata è risultata essere circa il 10% con differenze anche significative tra i diversi continenti [1]. Nei paesi dell'Africa orientale si registrano i valori più elevati (32%), al contrario quelli più bassi si registrano nei paesi del Sud-Est Asiatico (6%), seguiti dai paesi dell'Europa meridionale (7%). Un aspetto importante è che la prevalenza presenta una relazione di tipo inverso con l'età. Il picco di infezioni si registra infatti nella popolazione di donne di età inferiore ai 25 anni con valori intorno al 20%, circa il 13% nella fascia 25-35 anni e intorno al 7/8% nelle classi superiori come si può vedere dalla Figura 2.21 tratta da [19]. In essa sono riportate sia la prevalenza grezza come ottenuta dalla meta-analisi, sia quella aggiustata per tener conto dei potenziali confondimenti dovuti al disegno degli studi, al campione utilizzato, ecc. Studi condotti in Italia confermano questo ordine di valori anche se possono differire leggermente per il tipo di campione di pazienti considerato [1]. Uno studio simile è stato fatto con riferimento alla popolazione femminile di Firenze e conferma l'ordine dei valori e forma della distribuzione della prevalenza rilevata negli altri studi [23].

Al fine rendere il modello adatto alla realtà, è stato necessario procedere ad una taratura del modello proposto, in modo che all'equilibrio produca valori di prevalenza simili a

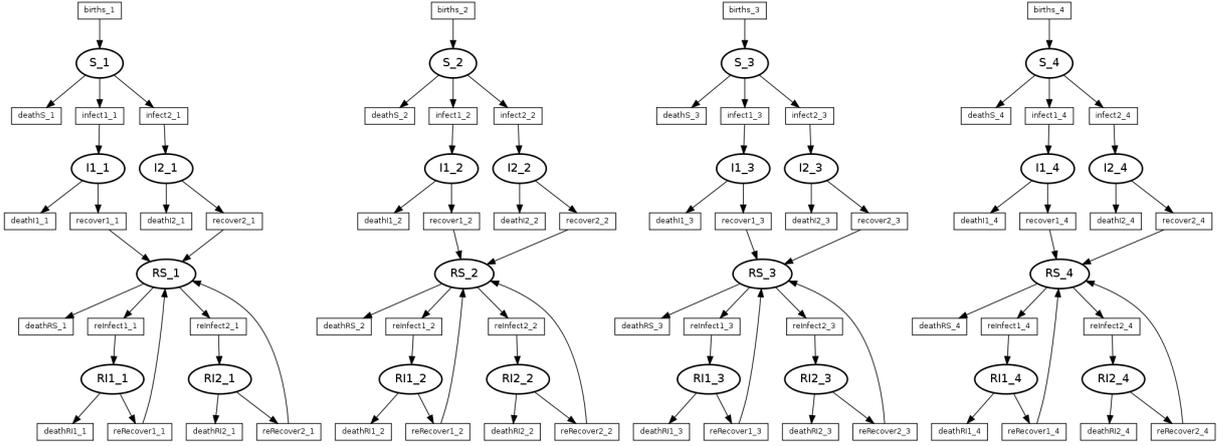
Figura 2.19: Simulazioni in Bio-PEPA modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con ipotesi 20% di probabilità di infezione al contatto con un infetto con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)



quelli attualmente diffusi endemicamente, ovvero prima dell'introduzione dei vaccini, tra la popolazione. Da questo momento si farà uso solo di Bio-PEPA per tutte le simulazioni che seguono sfruttando la sua maggiore programmabilità.

Data la complessità computazione riscontrata, si è deciso di escludere il terzo tipo di infezioni, comunque non a rischio di causare tumori maligni, e di raggruppare le età in quattro classi: 1°) <25 anni, 2°) 25-34, 3°) 35-44 e 4°) >44. Il modello diventa come nella 2.10 la cui dinamica è rappresentata nel grafo di Figura 2.20. Come è possibile vedere anche dal listato del programma riportato in Appendice A.2.4, il tasso di infezione λ viene ricalcolato per ciascuna delle combinazioni tipo-classe. Questo valore viene corretto per i fattori di aggiustamento rispettivamente $fattAdjust[1] = 2,06$, $fattAdjust[2] = 0,98$, $fattAdjust[3] = 0,52$, $fattAdjust[4] = 0,0688$ per ciascuna delle quattro classi. Tali parametri sono stati ottenuti adattandoli fino a ottenere una rappresentazione come quella in Figura 2.22 che è il risultato di un test su 1.000 simulazioni. Inoltre, si è tenuto conto della struttura per età della popolazione nelle quattro classi: 1°) 18,9%, 2°) 22,7%, 3°) 29,9% e 4°) 28,5%. La distribuzione iniziale di infetti nel sistema è stata scelta arbitrariamente ipotizzando un 5% circa di infetti del primo tipo e 3,5% del secondo tipo distribuiti in modo proporzionale alla struttura della popolazione nelle quattro classi di età. Tasso di natalità e mortalità uguali. La prevalenza iniziale totale per classe è: 1°) 18%, 2°) 8,5%, 3°) 5,4%, 4°) 6,6%.

Figura 2.20: Dinamica del modello quattro classi, due tipi di infezioni

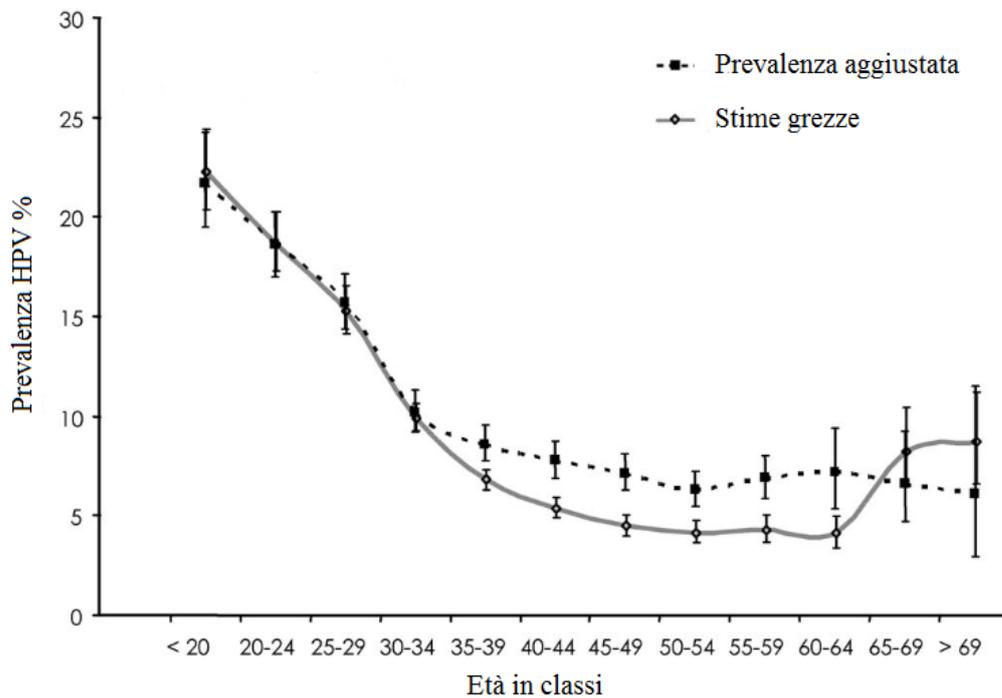


Nel primo grafico è riportata la prevalenza dell'infezione in percentuale sul totale della popolazione femminile che si attesta all'equilibrio a circa il 12%. Il secondo grafico riporta rispettivamente la prevalenza nelle quattro classi distinta per alto rischio oncogeno (primo tipo HR), basso rischio oncogeno (secondo tipo LR) e la prevalenza in totale nelle quattro classi. Essa ricalca quella che è stata descritta dai vari studi sopra richiamati compresa la maggiore incidenza del tipo ad alto rischio rispetto a quello a basso rischio. Per quanto riguarda il periodo di tempo considerato, un anno corrisponde a 6,7 iterazioni di simulazione ovvero il tempo medio che l'organismo di un individuo impiega per risolvere l'infezione e quindi non essere più contagioso. Dunque l'arco temporale considerato è di 60 anni (da 0 a 400 step).

$$\begin{aligned}
\frac{dS^c}{dt} &= (1 - \lambda_1(1 - e_1) - \lambda_2(1 - e_2) - \mu)S^c \\
\frac{dI_1^c}{dt} &= \lambda_1(1 - e_1)S^c + (1 - r_1 - \mu^c)I_1^c \\
\frac{dI_2^c}{dt} &= \lambda_2(1 - e_2)S^c + (1 - r_2 - \mu^c)I_2^c \\
\frac{dRS^c}{dt} &= r_1I_1^c + r_2I_2^c + \\
&\quad + \hat{r}_1RI_1^c + \hat{r}_2RI_2^c + \\
&\quad + (1 - \hat{\lambda}_1(1 - e_1) - \hat{\lambda}_2(1 - e_2) - \mu^c)RS^c \\
\frac{dRI_1^c}{dt} &= \hat{\lambda}_1(1 - e_1)RS^c + (1 - \hat{r}_1 - \mu^c)RI_1^c \\
\frac{dRI_2^c}{dt} &= \hat{\lambda}_2(1 - e_2)RS^c + (1 - \hat{r}_2 - \mu^c)RI_2^c
\end{aligned} \tag{2.10}$$

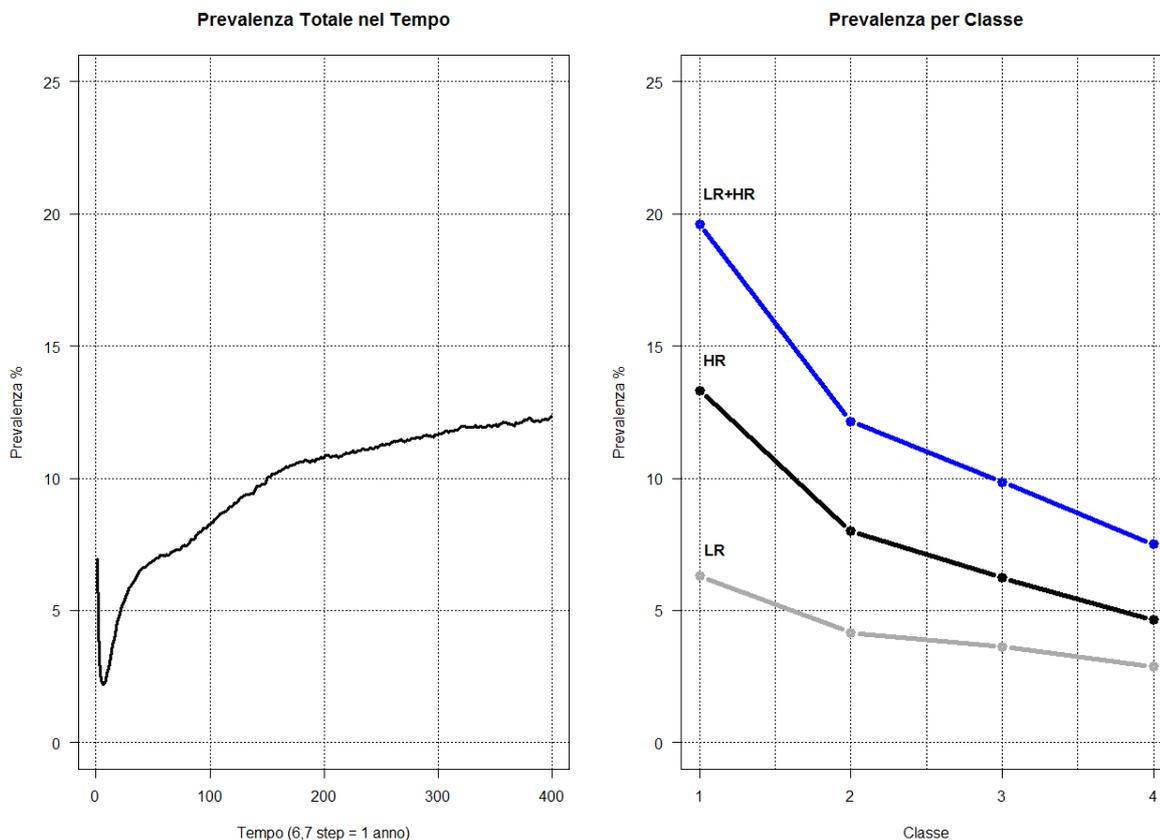
per $c = 1 \dots 4$ (classi)

Figura 2.21: Prevalenza dell'infezione da HPV per classi di età



Tratta da [19]

Figura 2.22: Prevalenza dell'infezione da HPV nel tempo e all'equilibrio nel modello quattro classi due infezioni. Risultato dopo la taratura del modello



Capitolo 3

Il modello HPV

3.1 Introduzione

Variabilità e incertezza caratterizzano molti fenomeni naturali. La variabilità si riferisce alla eterogeneità. Per esempio in una popolazione che beve dell'acqua da una stessa sorgente che contiene sostanze contaminanti, il rischio dovuto al suo consumo varia da individui a individuo. Ciò è dovuto alla diversa esposizione poiché ogni individuo assume una certa quantità di liquido con una certa frequenza, ha un suo proprio peso, ecc. oltre a diverse caratteristiche genetiche che predispongono o meno a certe reazioni. In questo senso si parla di variabilità. L'incertezza è dovuta invece a una incompleta conoscenza delle caratteristiche delle variabili in gioco. Con riferimento all'esempio appena fatto, si può avere certezza che l'assunzione di acqua differisca da soggetto a soggetto ma incertezza su quale sia la distribuzione delle quantità assunte.

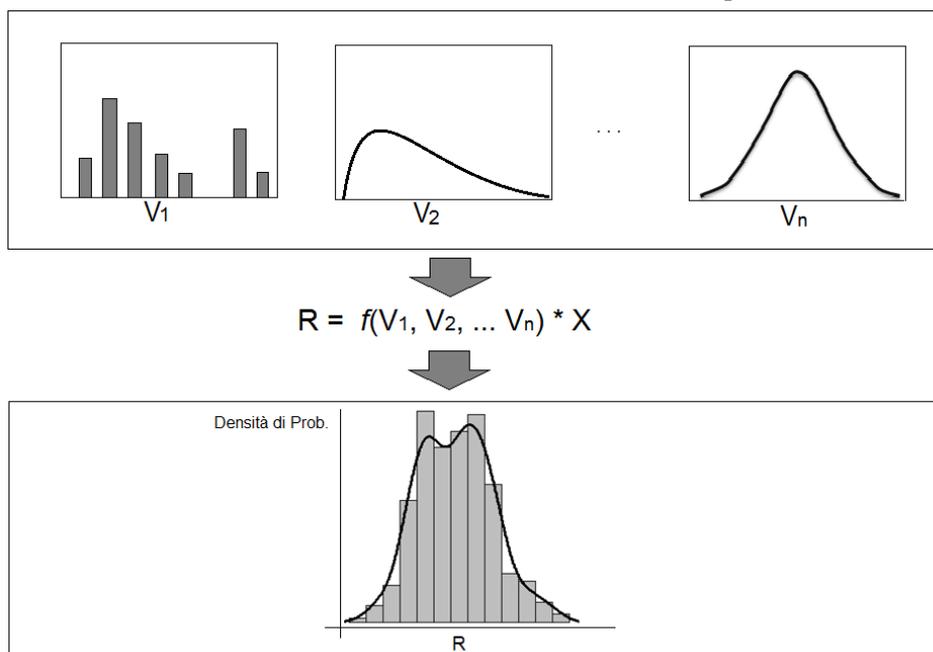
Per caratterizzare la variabilità o l'incertezza nella stima del rischio espresso in termini di prevalenza di infezione da HPV, si è fatto ricorso alla tecnica della Probabilistic Risk Assessment che utilizza le distribuzioni di probabilità per caratterizzare la variabilità dell'esposizione ad un fattore di rischio [63].

3.2 Probabilistic Risk Assessment

Il metodo della Probabilistic Risk Assessment (PRA) consente una valutazione probabilistica del rischio utilizzando modelli stocastici per rappresentare la probabilità di diversi livelli di rischio in una popolazione (cioè variabilità) o per caratterizzare l'incertezza nelle stime di tale rischio.

Secondo questo approccio le variabili in input del modello sono variabili casuali descritte da una distribuzione di probabilità. Il metodo delle simulazioni Monte Carlo si presta bene alla tecnica PRA. Data la complessità del modello in gioco, ottenere una soluzione per via analitica sarebbe impossibile. In Figura 3.1 è schematizzato il concetto

Figura 3.1: Modello concettuale Simulazioni Monte Carlo per la stima del rischio



della PRA tale per cui la variabile di studio è funzione di n variabili V_i che ne descrivono l'esposizione e il parametro X , ovvero $R = f(V_1, V_2, \dots, V_n) \cdot X$. Ad ogni iterazione il programma estrae per ciascuna variabile V_i un valore casuale dalla corrispondente funzione di densità e ne calcola il corrispondente valore R . Al termine della simulazione ovvero dopo il numero appropriato di iterazioni, il risultato è un insieme di valori di R che assume una propria forma di distribuzione sulla quale è possibile stimare i parametri richiesti.

3.3 Applicazione della PRA al modello HPV

Nel modello descritto nel capitolo precedente (Eq. 2.10) la stima del valore all'equilibrio è di tipo puntuale. La variabilità descritta dagli intervalli di confidenza riportati negli ultimi grafici del Capitolo 2, è dovuta al metodo pratico di risoluzione del sistema di equazioni che descrive il modello e non rappresenta la variabilità che è necessaria per una stima intervallare della prevalenza.

La PRA verrà inizialmente usata per stimare la distribuzione all'equilibrio (ovvero a tassi di copertura vaccinale nulli) della prevalenza dell'HPV nella popolazione femminile e in seguito le conseguenze di una parziale copertura vaccinale stimando gli effetti a lungo termine dell'introduzione di programmi di vaccinazione.

La matrice dei contatti descritta nel paragrafo 2.2 è stata riadattata per il modello a quattro classi. Nel modello precedente era riportata la percentuale media di contatti tra i generi per ciascuna combinazione di classi. In questo caso si introduce la variabilità campionando tali parametri da una distribuzione gaussiana. L'ipotesi, realistica, è che

esistano diversi scenari in cui il numero di contatti e quindi la probabilità di infettarsi non è fisso ma varia, ovvero vi sia variabilità nel numero di partner tra gli individui. Usando Bio-PEPA sono state fatte in totale 50.000 simulazioni suddivise in 5.000 cicli da 10 simulazioni con gli stessi valori campionati. In Figura 3.2 si riporta la rappresentazione grafica delle distribuzioni dei valori campionati con il relativo valore medio e scarto quadratico medio. Dal punto di vista pratico è stata preparata una matrice di 5.000 righe per 16 colonne (quante sono le combinazioni della matrice dei contatti). Quindi ogni 10 simulazioni la funzione di calcolo dei tassi di infezione λ veniva aggiornata con la successiva sequenza campionata. Come è stato osservato prima, il metodo di Gillespie produce una certa variabilità nel risultato finale. Lo scopo delle 10 simulazioni per ciclo è quello di ridurre questa variabilità lasciando quella dovuta all'effetto della stima probabilistica della PRA.

Dopo gli opportuni controlli sulla consistenza dei dati e dei file prodotti nelle simulazioni, gli stessi sono stati rielaborati al fine di descriverne le principali proprietà statistiche. All'equilibrio il modello raggiunge una prevalenza media di 15,26% (IC $\pm 0,31$ (95%) - mediana 14,75) che, escludendo i casi di estinzione, si attesta a 18,82% (IC $\pm 0,3$ (95%) - mediana 17,06). Distinguendo per classi e tipo di infezione, le prevalenze all'equilibrio sono come da Tabella 3.2 (vedi anche Figura 3.3). In Figura 3.4 è rappresentata la distribuzione delle 5.000 simulazioni e la relativa curva di probabilità cumulata all'equilibrio. Dalle rappresentazioni grafiche sono state escluse le realizzazioni che si sono concluse con un'estinzione dell'infezione essendo interessati agli scenari endemici. La forma della distribuzione delle prevalenze del totale delle infezioni (LR+HR) è pressoché Normale (curtosi=-0,73, skewness=0,27). Prese singolarmente solo per le prime due classi hanno una forma Normale anche se troncata a sinistra. Poiché nella maggior parte dei casi la forma delle distribuzioni non è normale, per il calcolo degli intervalli di confidenza si usa il metodo di ricampionamento *bootstrap*. Nelle tabelle 3.1 e 3.2 sono riassunte le percentuali all'equilibrio per classe e tipo e gli intervalli di confidenza al 95%.

In Figura 3.5 e 3.7 sono riportate le distribuzioni all'equilibrio per le quattro classi di età rispettivamente per alto e basso tipo oncogeno e in Figura 3.6 e 3.8 le corrispondenti distribuzioni di probabilità cumulate. Come si può vedere in particolare per il tipo ad alto rischio HR (vedi anche Tabella 3.2), i tassi di prevalenza stimati sono circa 19% per la prima classe, 12% per la seconda, 9,7% per la terza e circa 8,5% per l'ultima. Questo fa sì che il modello proposto si adatti bene ai dati di uno studio condotto in Toscana in cui si stimano le prevalenze della diffusione in questa regione [22, 23]. In particolare per la città di Firenze la prevalenza di HPV ad alto rischio HR per le donne è, per la classe di età inferiore ai 25 anni circa il 18%, nella classe 25-34 prossima al 14%, nella classe di età 34-44 è al 9% circa e sopra i 44 anni intorno al 6%. Anche se per la seconda classe il dato rilevato è leggermente più alto della stima del modello e per la quarta leggermente più basso, si considera il modello adatto per considerazioni sui possibili effetti nel lungo

Tipo	Classe di età			
	1° (<25)	2° (25-34)	3° (35-44)	4° (>44)
HR	15,49 (15,15-15,82)	10,13 (9,89-10,38)	8,01 (7,80-8,23)	6,92 (6,69-7,17)
LR	9,04 (8,82-9,27)	5,97 (5,80-6,14)	4,71 (4,56-4,86)	4,09 (3,94-4,25)
HR+LR	24,53 (24,06-24,99)	16,10 (15,76-16,46)	12,72 (12,41-13,03)	11,01 (10,67-11,37)

Tabella 3.1: Prevalenza dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana. Tra parentesi gli intervalli di confidenza al 95% calcolati con metodo *bootstrap*

Tipo	Classe di età			
	1° (<25)	2° (25-34)	3° (35-44)	4° (>44)
HR	18,79 (18,47-19,13)	12,30 (12,05-12,55)	9,73 (9,49-9,96)	8,46 (8,19-8,73)
LR	11,65 (11,42-11,89)	7,70 (7,51-7,88)	6,07 (5,90-6,24)	5,36 (5,17-5,54)
HR+LR	28,64 (28,21-29,06)	18,80 (18,46-19,16)	14,85 (14,53-15,17)	12,93 (12,54-13,31)

Tabella 3.2: Prevalenza dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana per le sole realizzazioni endemiche (no estinzioni motivo per cui le quantità HR+LR non sono la semplice somma di HR+LR). Tra parentesi gli intervalli di confidenza al 95% con metodo *bootstrap* per la non normalità delle distribuzioni

termine della somministrazione di un vaccino in un contesto caratterizzato da questi livelli di prevalenza attuali. Valori simili sono riportati anche da uno studio che ha coinvolto diverse città italiane su un campione molto ampio di donne di età superiore ai 24 anni [60]. In Figura 3.3 sono rappresentati anche i risultati di queste due ricerche per un agevole confronto con i valori per il tipo HR stimati dal modello.

3.4 Copertura vaccinale e modello HPV

Come accennato nel Capitolo 2, la vaccinazione HPV viene offerta gratuitamente e attivamente alle bambine dal dodicesimo anno di vita attualmente in tutte le Regioni italiane a partire da fine 2007. Il monitoraggio effettuato dal Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, riporta al 31 dicembre 2012 una copertura media sul territorio nazionale del 68,5% per la prima coorte di nate nel 1997. Per la Toscana (la prima campagna di vaccinazione è del 2008) è più alto (84%). Per ora sono poche le regioni che offrono il vaccino anche alle altre fasce di età e comunque non gratuitamente [21]. Per le coorti di nascita successiva a quella del 1997 la copertura è riportata in Tabella 3.3. Il Ministero della salute si prefigge un obiettivo di copertura del 95%, tuttavia le vaccinazioni offerte agli adolescenti non raggiungono le stesse elevate coperture previste per i vaccini somministrati in età pediatrica [35].

Figura 3.2: Distribuzione dei parametri campionati della matrice dei contatti. Classi di età: 1°) <25, 2°) 25-34, 3°) 35-44, 4°) >44

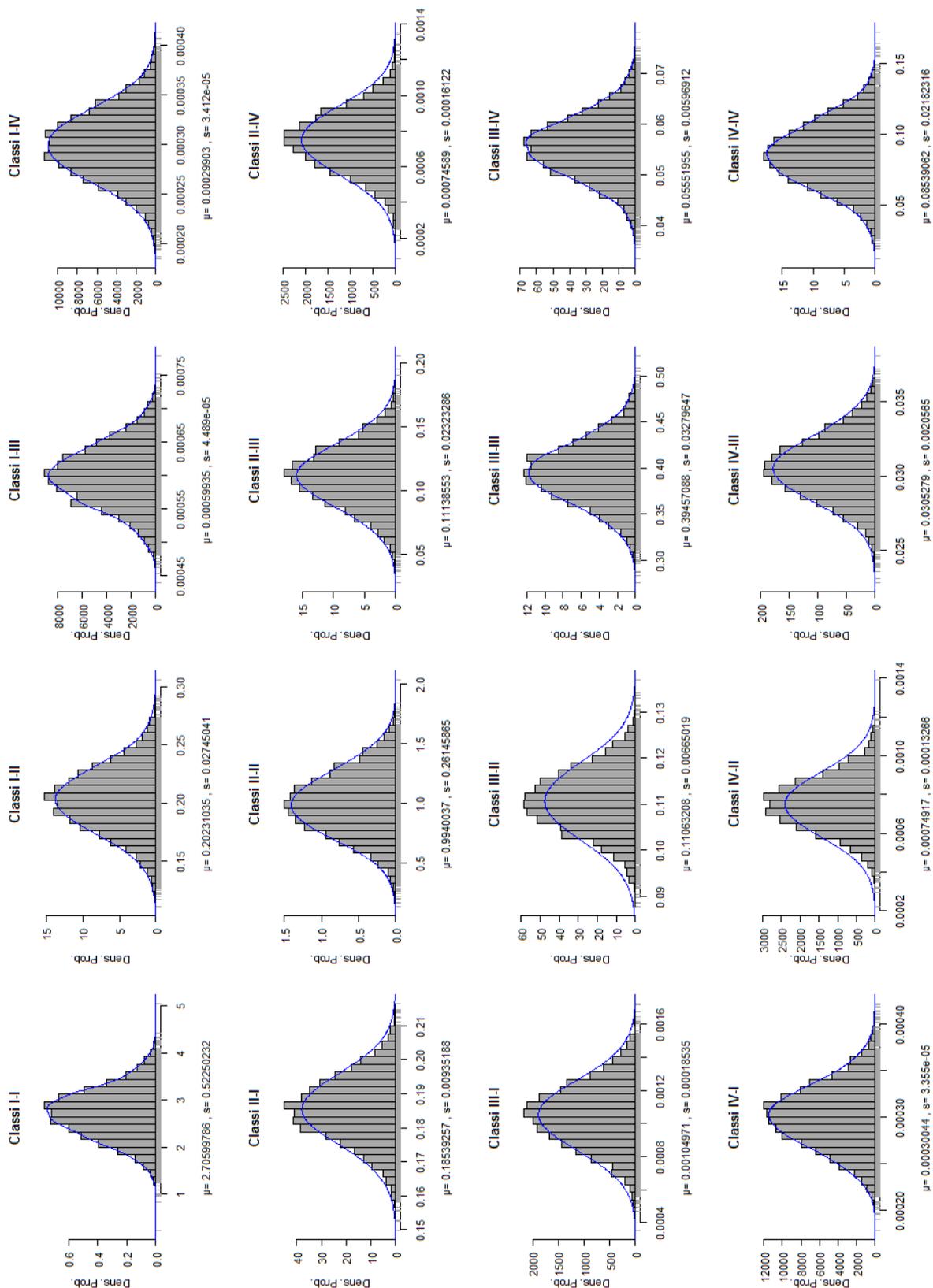


Figura 3.3: Prevalenza all'equilibrio dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana. Nella curva temporale è riportato anche l'IC al 95%

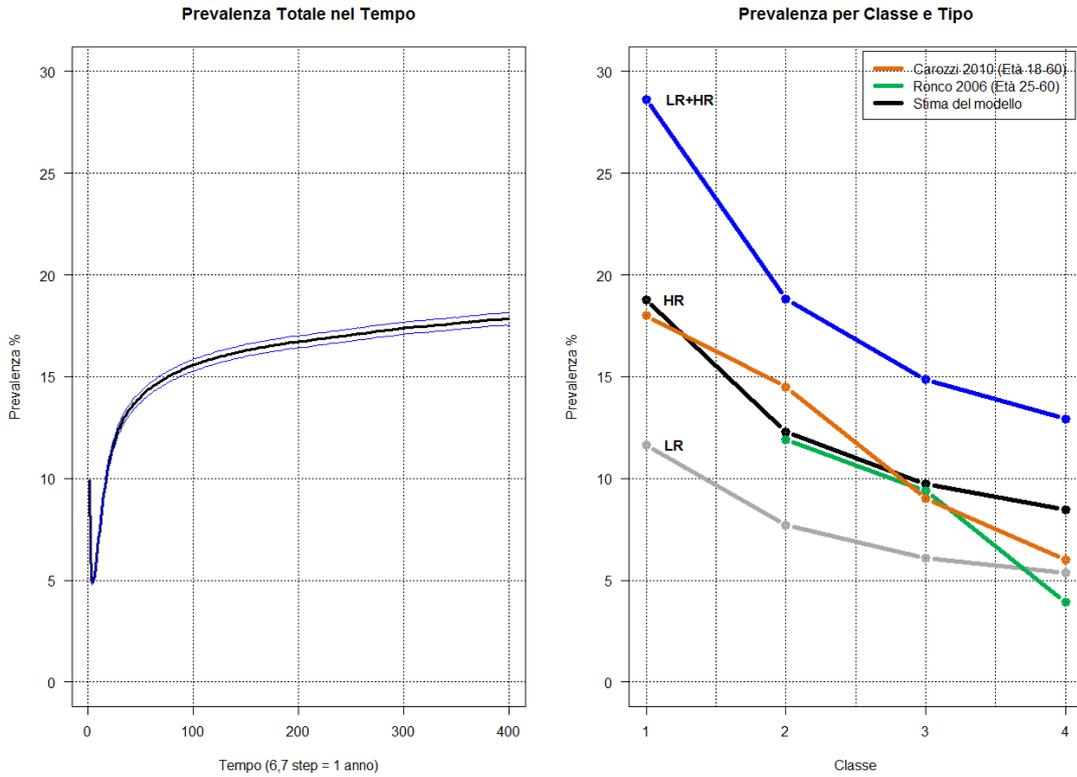


Figura 3.4: Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV totale aggiustata

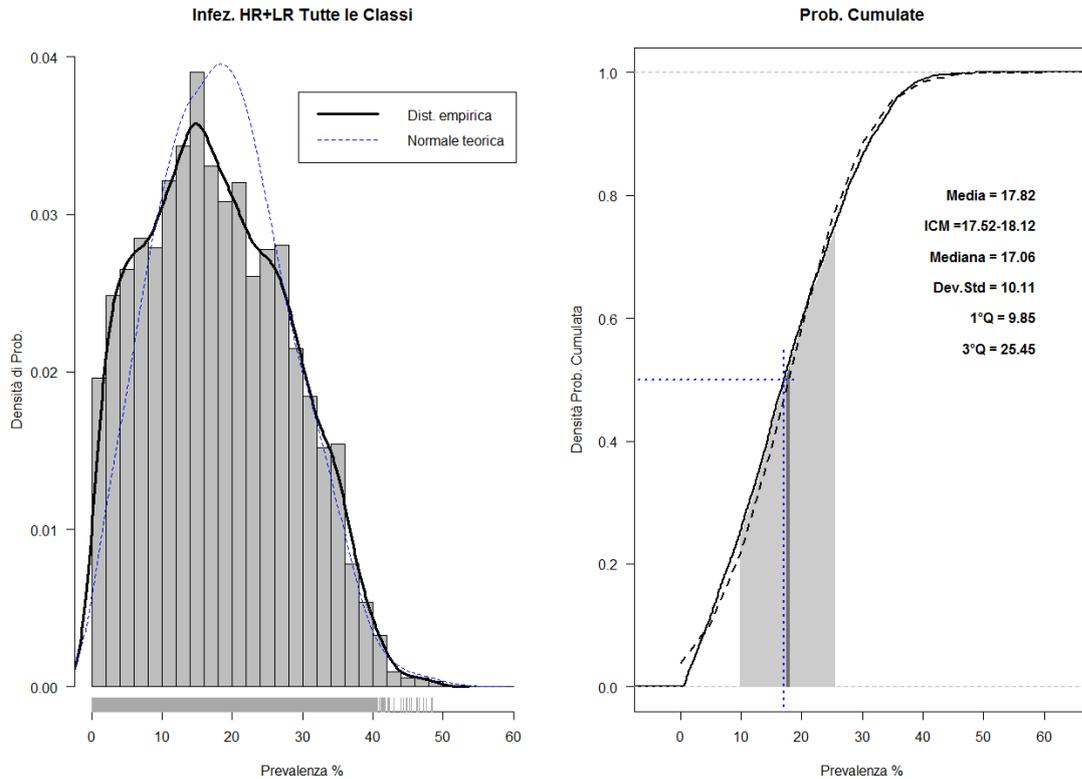


Figura 3.5: Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV tipo alto rischio HR

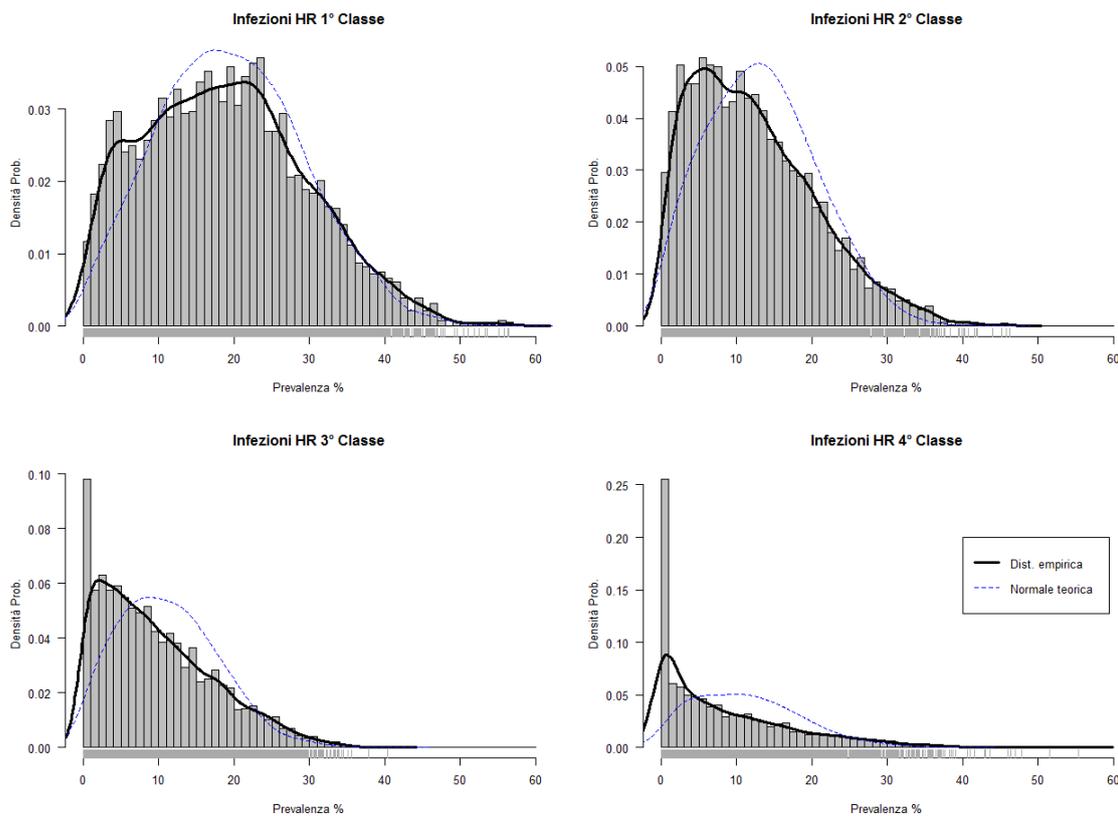


Figura 3.6: Curva probabilità cumulata HPV tipo alto rischio HR per classi

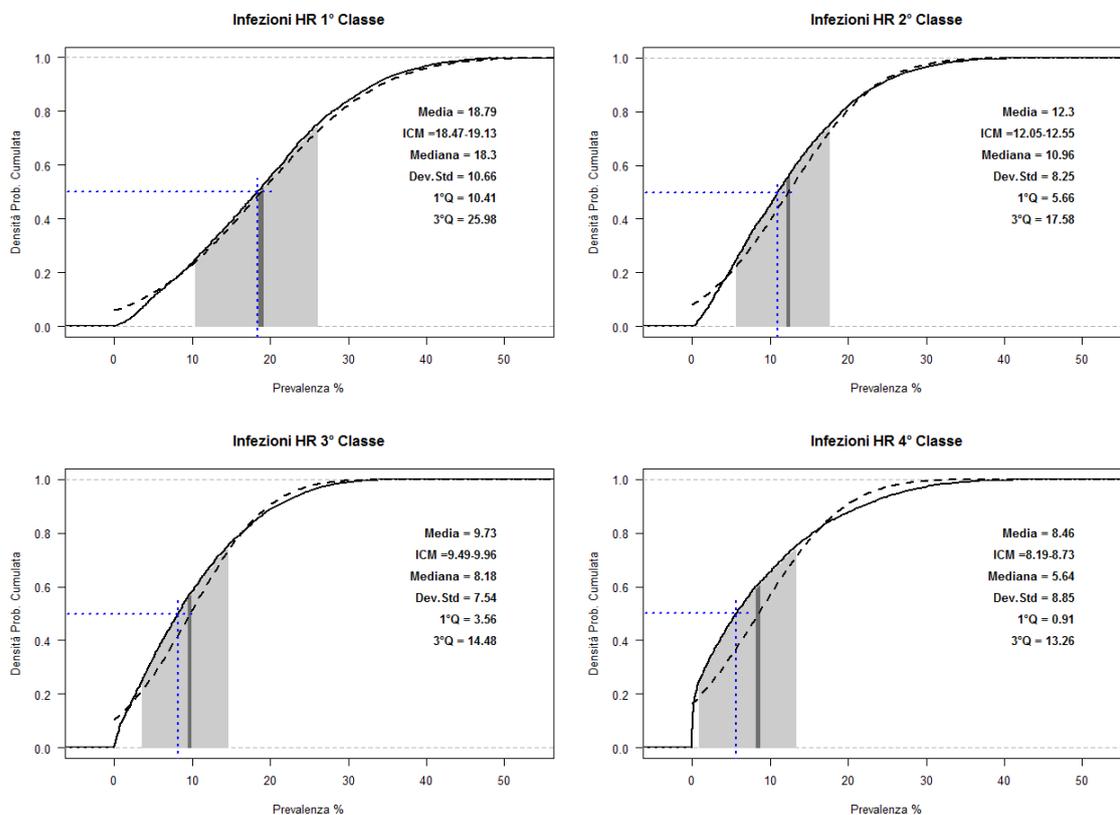


Figura 3.7: Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV tipo basso rischio LR

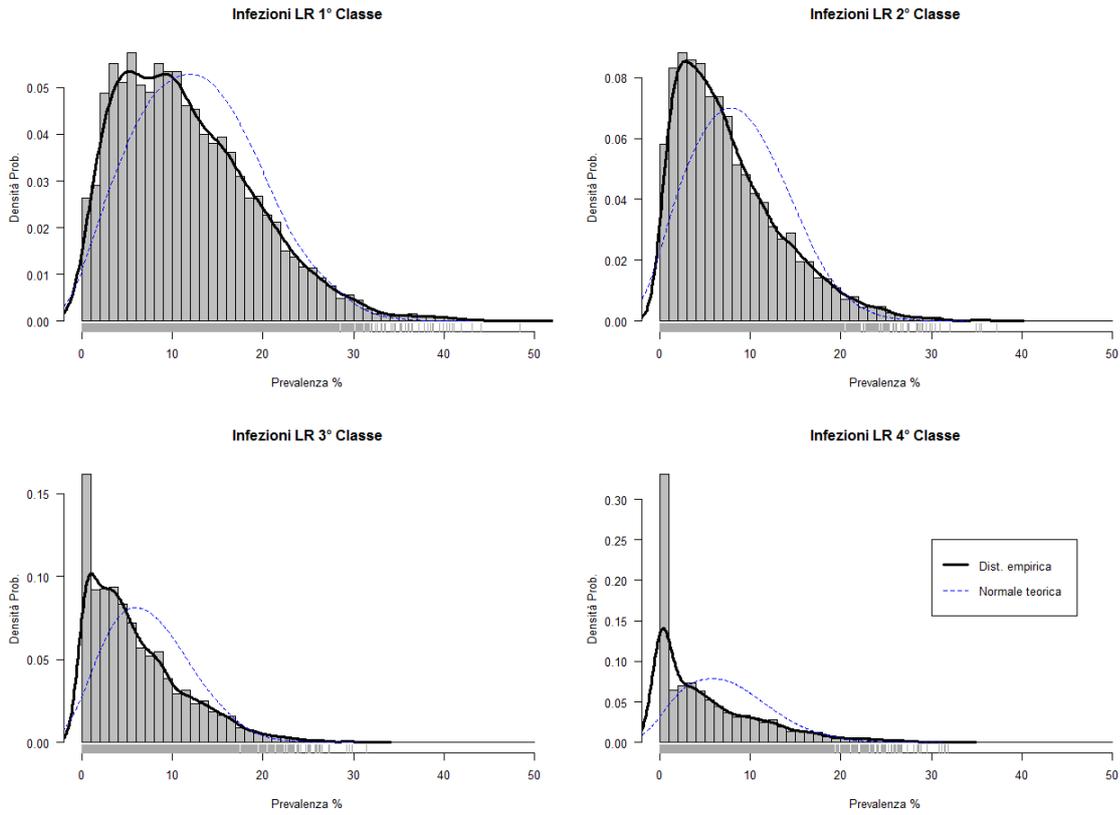
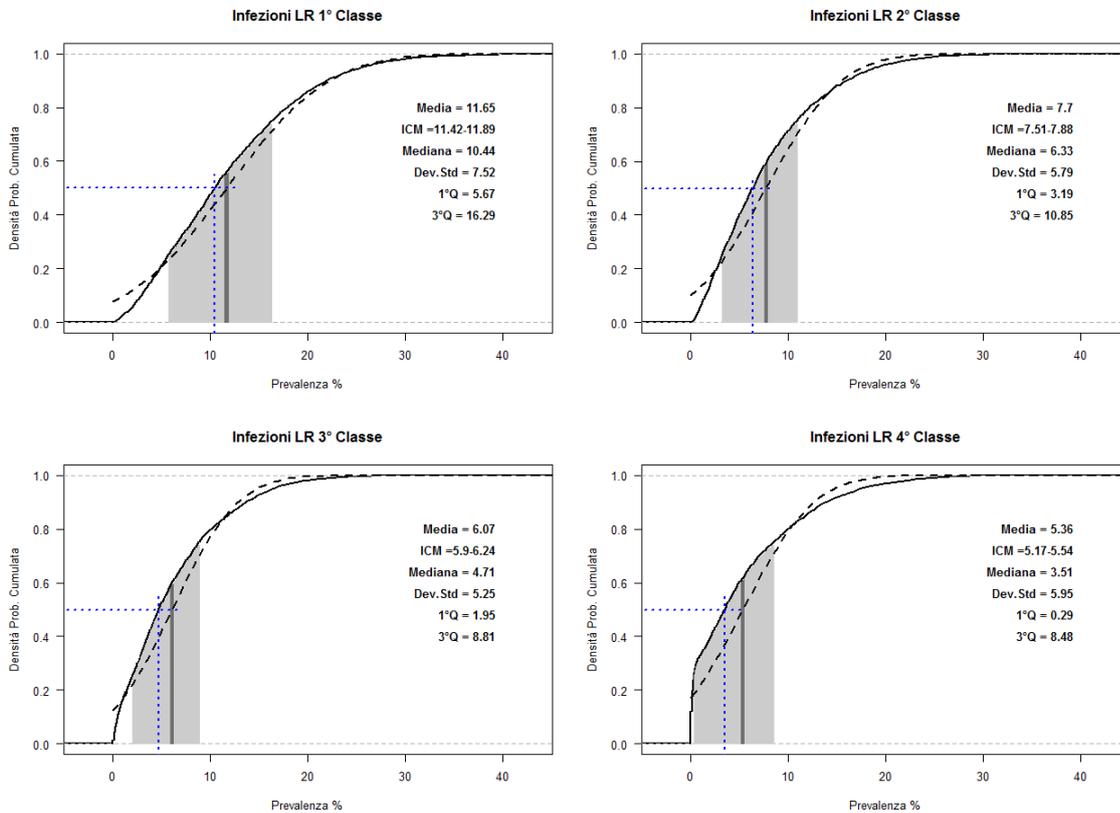


Figura 3.8: Curva probabilità cumulata HPV tipo basso rischio LR per classi



Per stimare gli effetti a lungo termine della somministrazione di un vaccino ai soggetti della prima classe a cui appartengono quelli ai quali attualmente viene offerto un vaccino contro i tipi a maggior rischio oncogeno, sono state effettuate 20.000 simulazioni (2.000 cicli da 10 simulazioni) per ciascuno dei tre diversi scenari di copertura ipotizzati: 30, 50 e 70%. I parametri di partenza del sistema sono stati posti uguali a quelli a cui era giunto il sistema all'equilibrio nella simulazione precedente, dunque quello senza alcuna copertura vaccinale. Anche in questo caso la matrice dei contatti è stata campionata da una distribuzione Normale (parametri in Tabella 3.4). Considerando cosa accade dopo un periodo di 20 anni, si osserva effettivamente una riduzione della prevalenza delle infezioni del tipo ad alto rischio. In particolare l'effetto della parziale copertura vaccinale è di ridurre la prevalenza delle infezioni HR sulla prima classe (Figura 3.9 e per il caso particolare HR Figura. 3.10) dal 19% circa al 2,25% (IC 2,10-2,41) con una copertura del 30% fino allo 0,3% (IC 0,27-0,32) con una copertura del 70%. L'effetto dei vaccini si ripercuote anche sulla seconda classe di età, dove la riduzione è di circa il 50% per tutte e tre le ipotesi di copertura. L'effetto invece quasi non si sente sulla terza e quarta classe.

Sul tipo a basso rischio l'effetto invece è quello di aumentarne la prevalenza in tutte le classi in modo proporzionale. Ciò può essere dovuto al fatto che lo spazio perso dal tipo ad alto rischio è stato occupato dal tipo a basso rischio non più in concorrenza con il primo. Recenti studi che hanno fatto il punto su questi primi sei anni di campagne di vaccinazione rendono plausibile tale ipotesi [50]. Per ogni classe di età e tassi di copertura sono riportati i grafici della distribuzione della prevalenza a 20 anni e la curva di probabilità cumulata con i relativi parametri descrittivi (vedi Figura 3.11-3.22). In questi ultimi sono rappresentati l'intervallo di confidenza della prevalenza media e l'area interquartile.

Come si può osservare già con una copertura del 30% l'abbattimento della prevalenza delle infezioni è molto alto. Ciò potrebbe essere dovuto alla già accennata immunità di gregge (*herd immunity*) secondo la quale la vaccinazione di una parte della popolazione fornisce una tutela anche agli individui che non sono stati vaccinati poiché maggiore è il numero di immuni minore è la probabilità di entrare in contatto con un infetto.

Coorte di nascita	% media nazionale	% regione Toscana	Campagna vacc.
1997	68,5	83,8	2008
1998	67,8	80,9	2009
1999	66,3	80,7	2010
2000	55,0	77,2	2011
2001	12,9	28,4	2012

Tabella 3.3: Tassi di copertura vaccinale per HPV al 31 dicembre 2012 in Italia e in Toscana nelle donne nate dal 1997 al 2001. Fonte [21]

Figura 3.9: Prevalenza HPV dopo 20 anni per tre diversi scenari di copertura vaccinale sulla prima classe di età

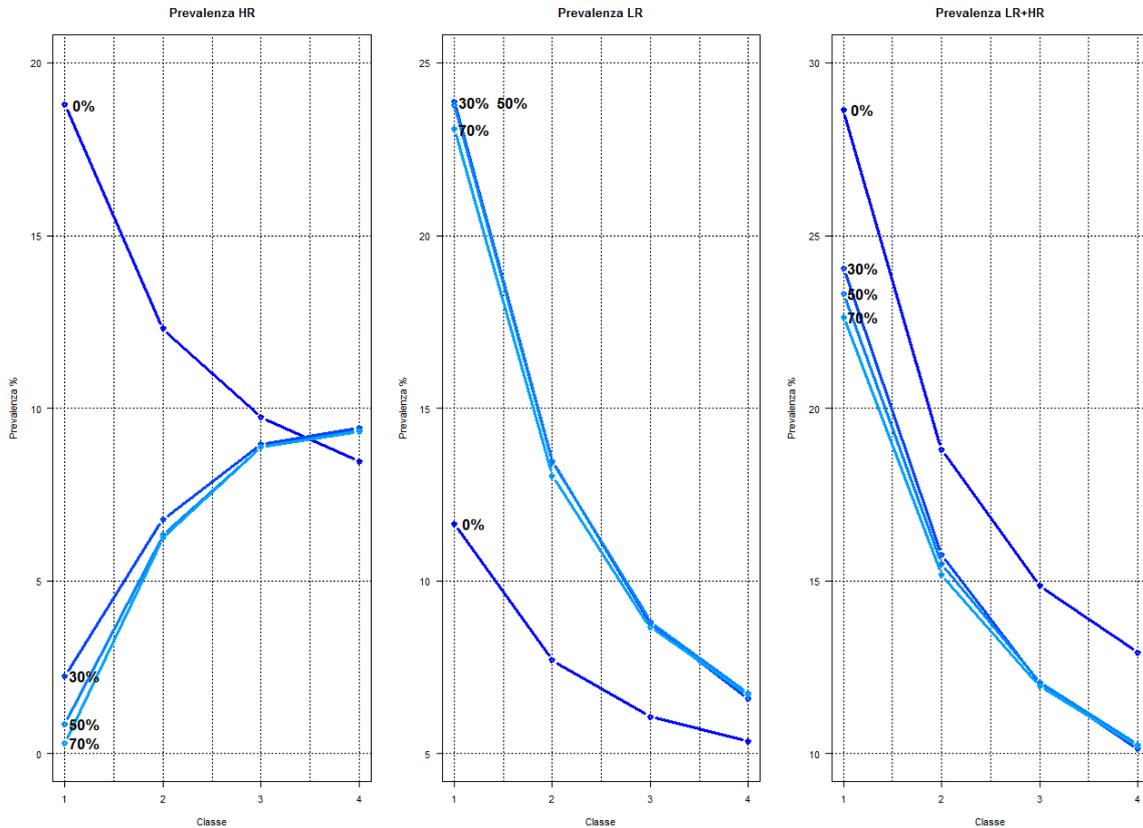


Figura 3.10: Prevalenza dopo 20 anni per tre diversi scenari di copertura vaccinale sulla prima classe di età solo tipo HPV con rischio oncogeno HR

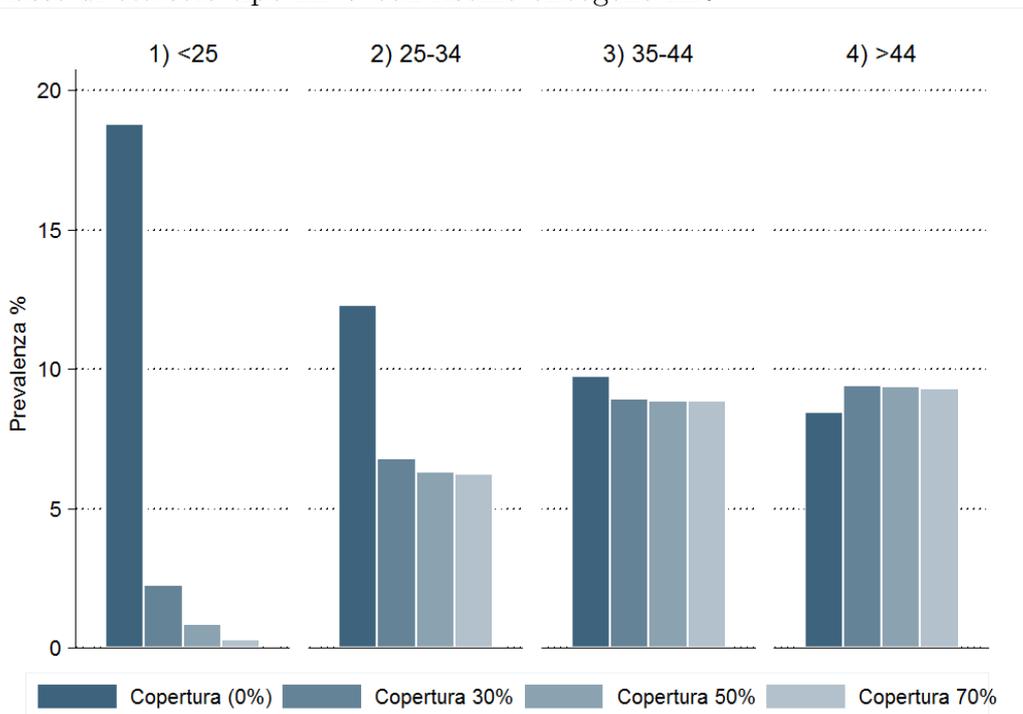


Figura 3.11: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età

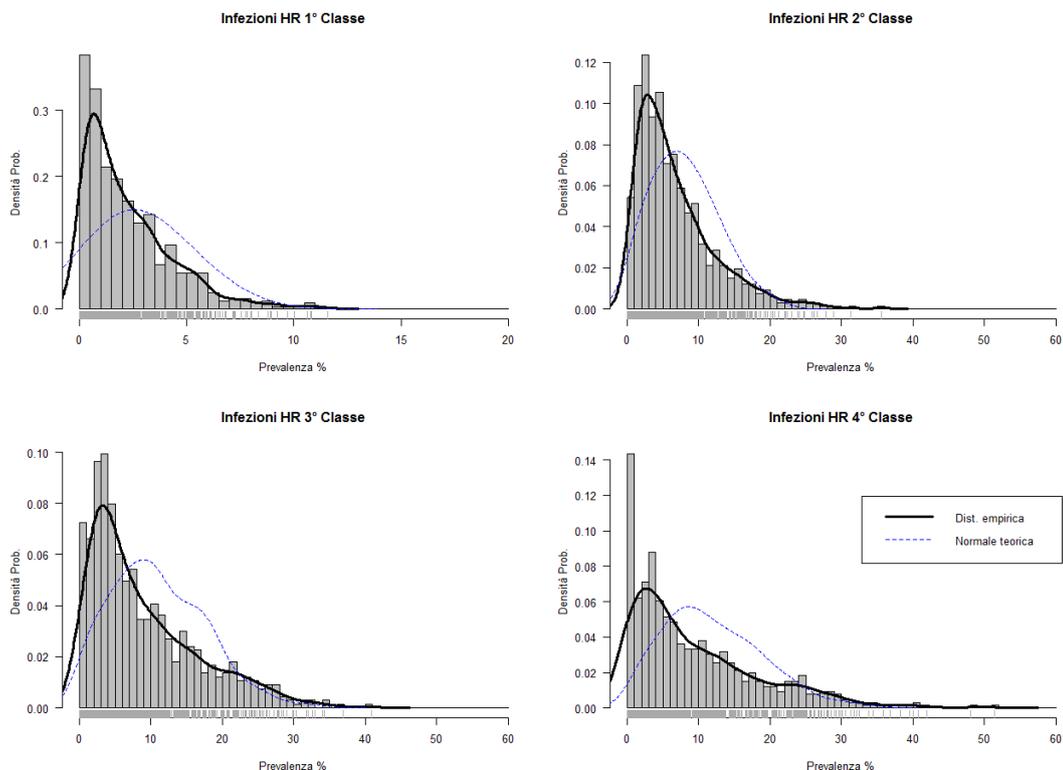


Figura 3.12: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età

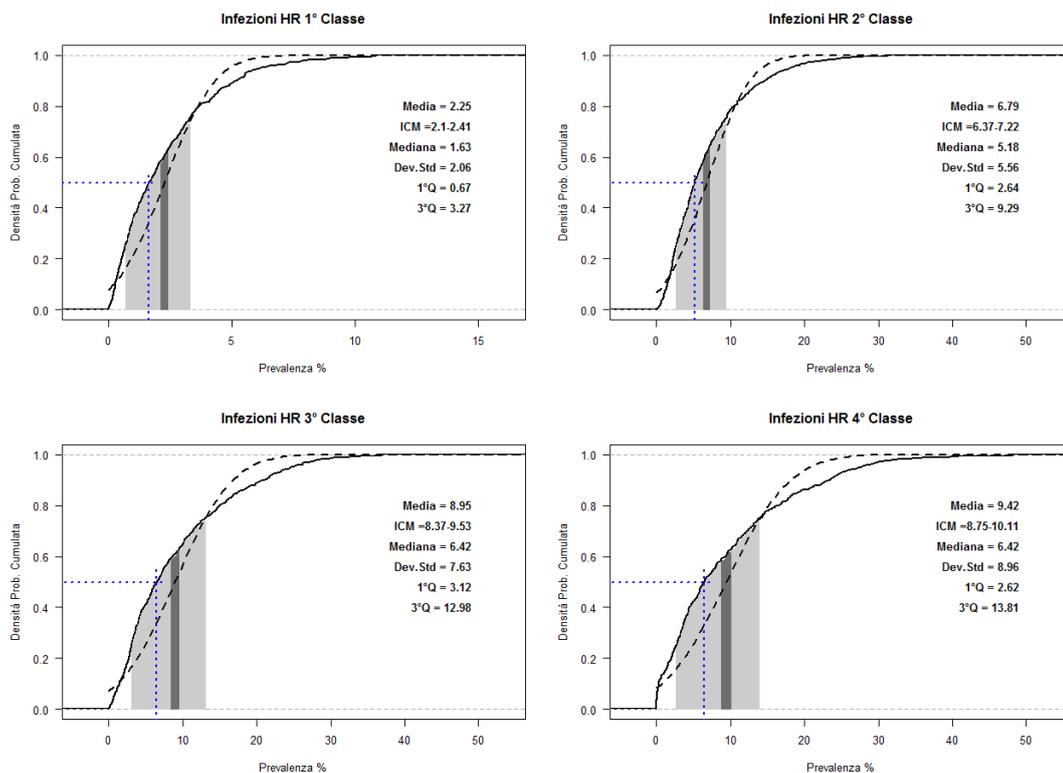


Figura 3.13: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età

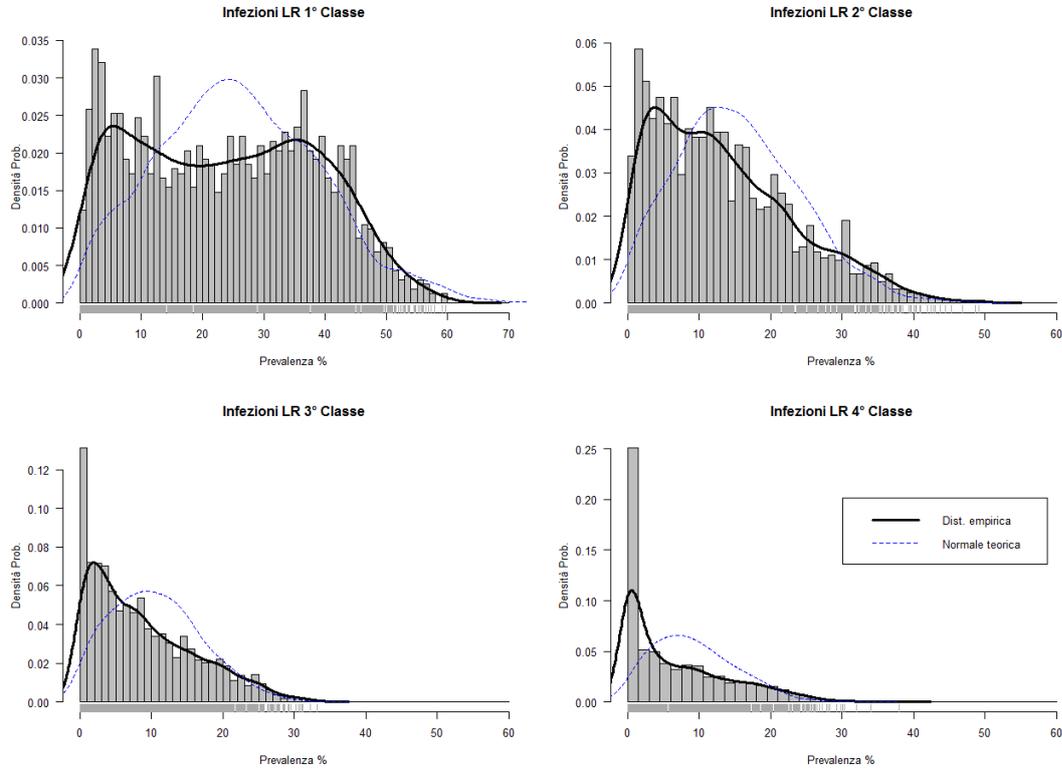


Figura 3.14: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età

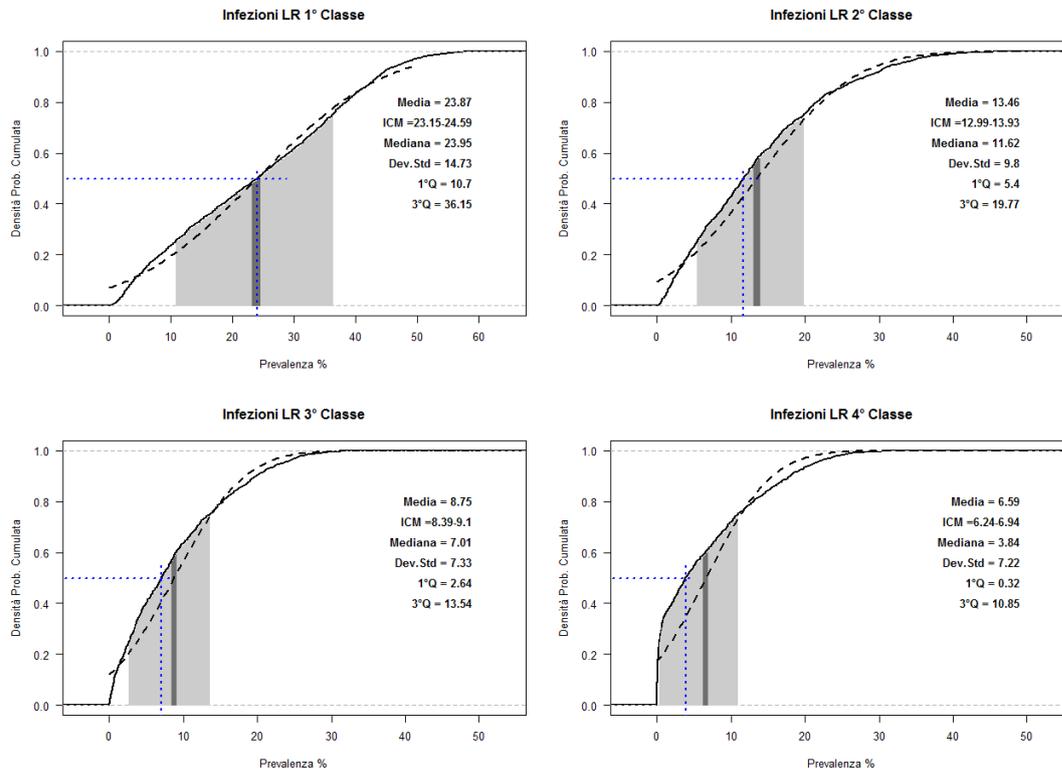


Figura 3.15: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età

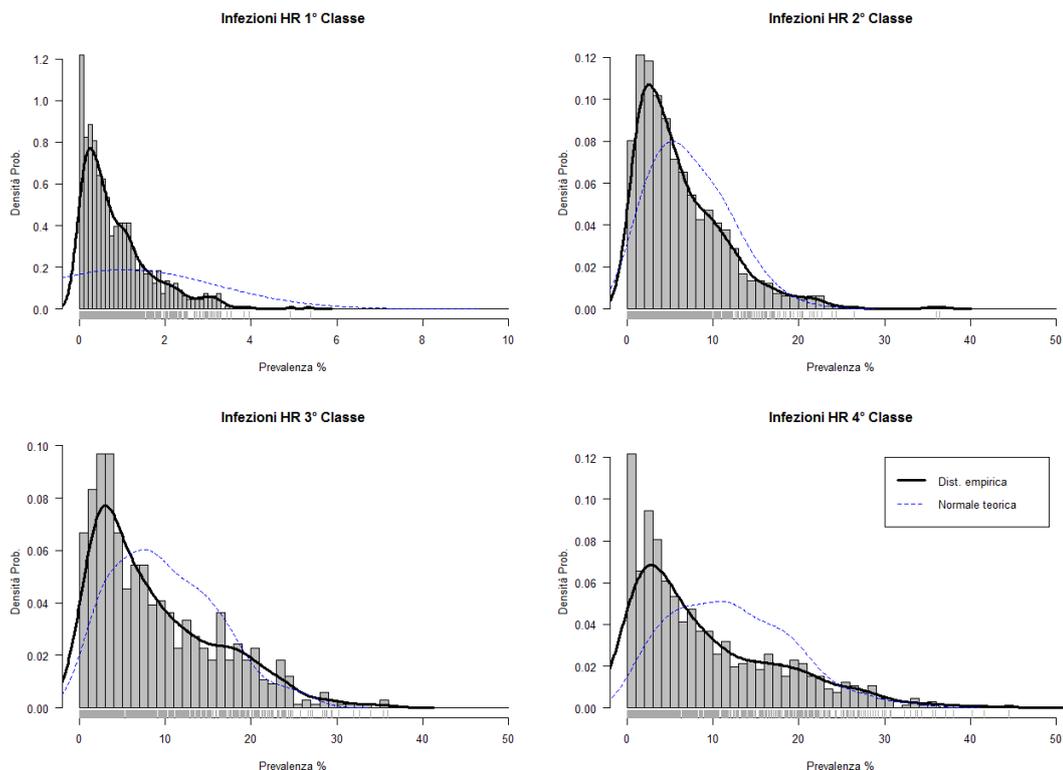


Figura 3.16: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età

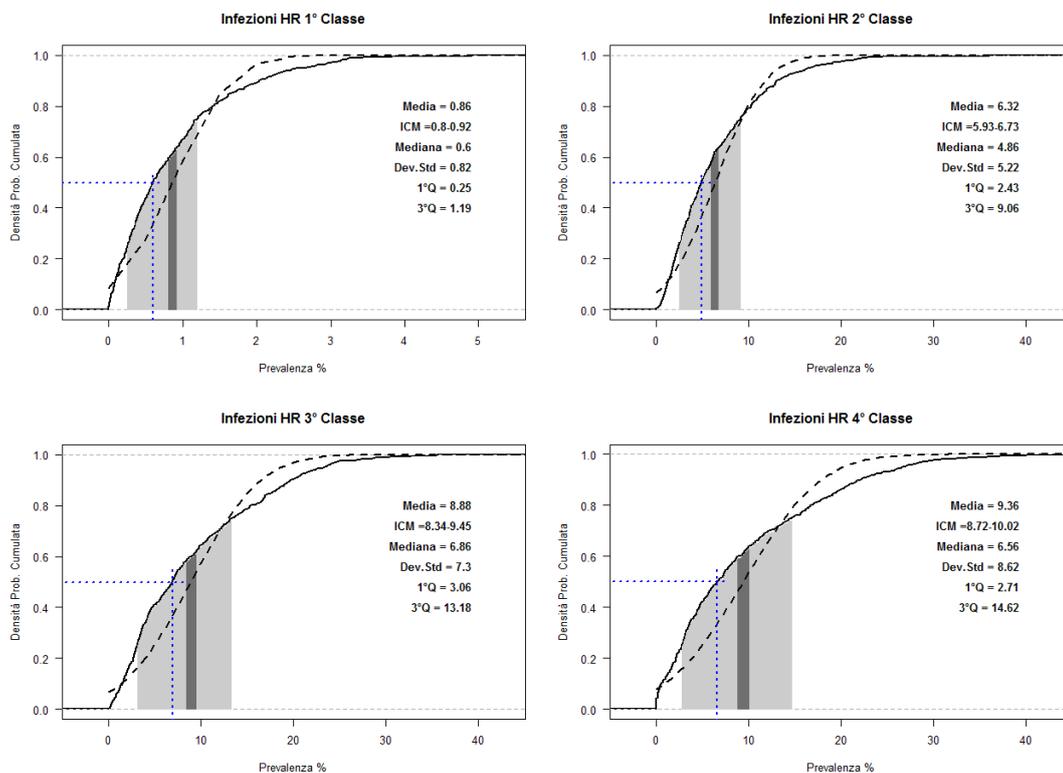


Figura 3.17: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età

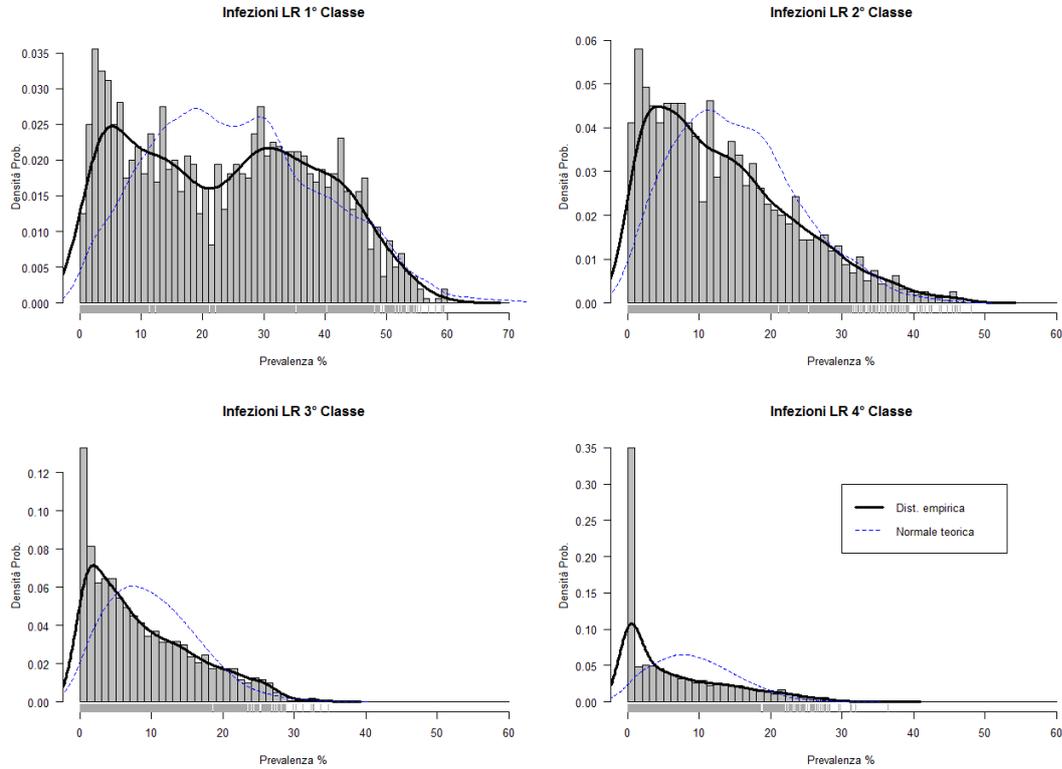


Figura 3.18: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età

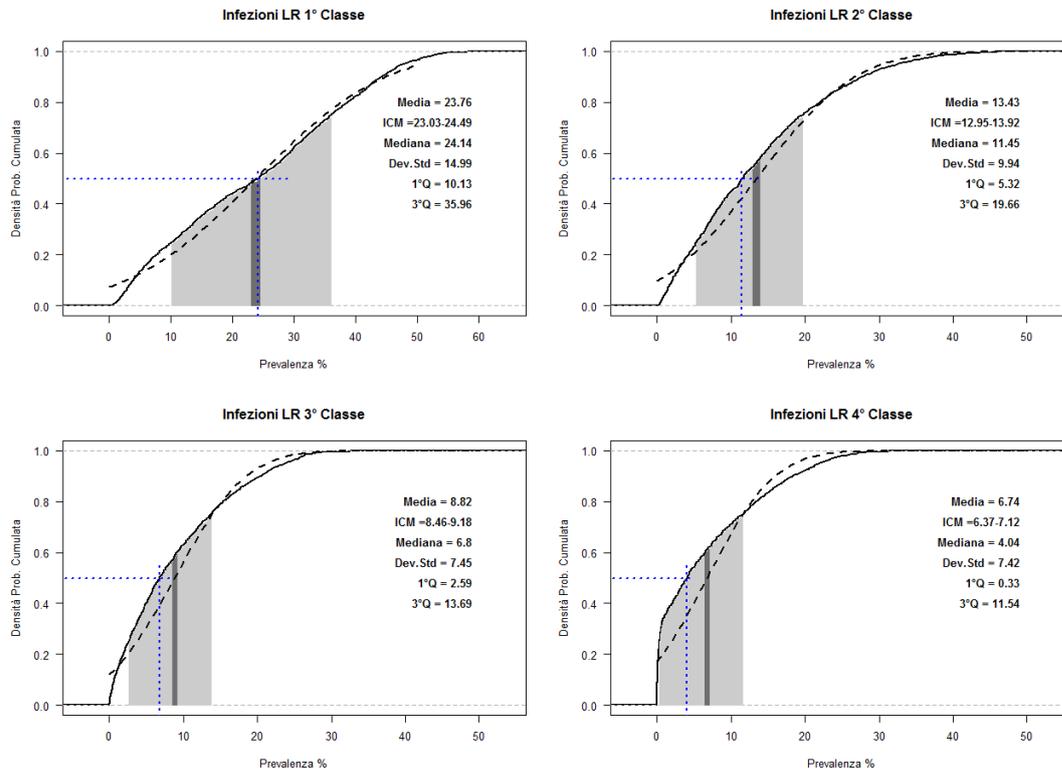


Figura 3.19: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età

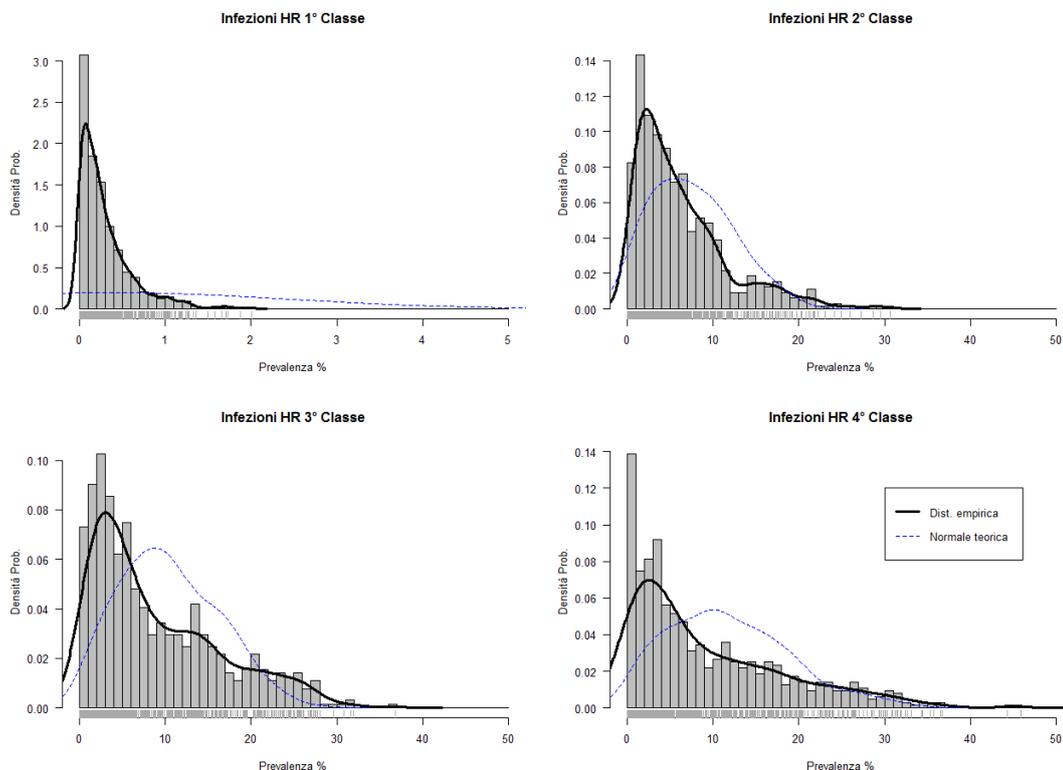


Figura 3.20: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età

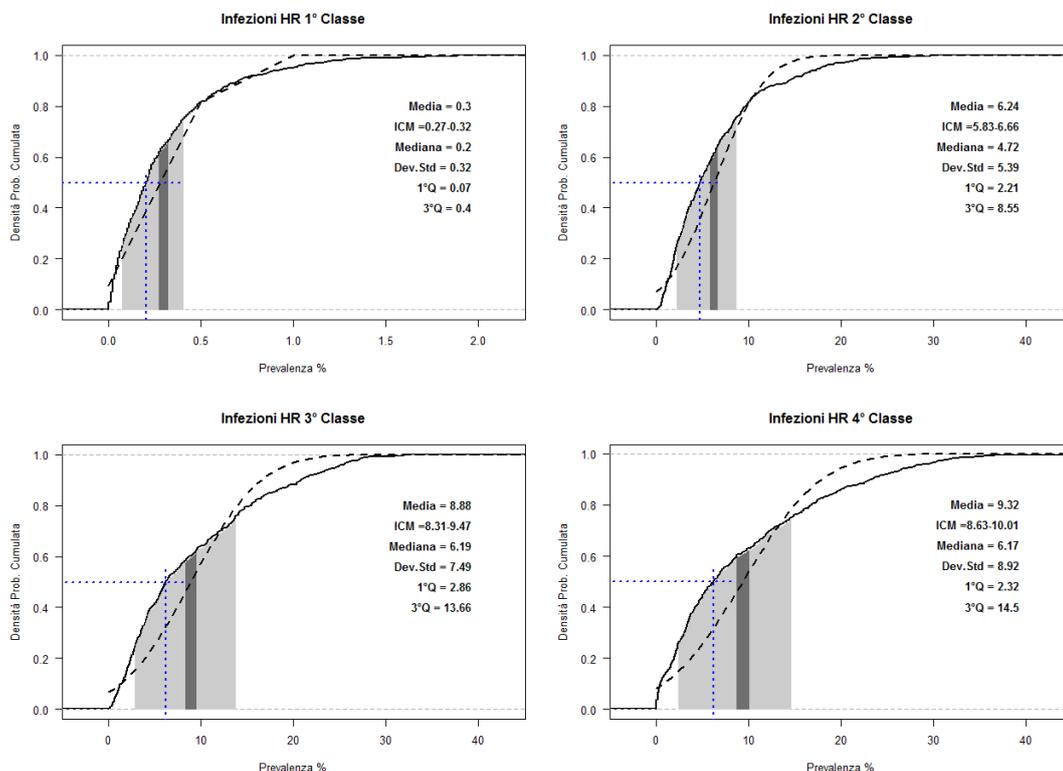


Figura 3.21: Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età

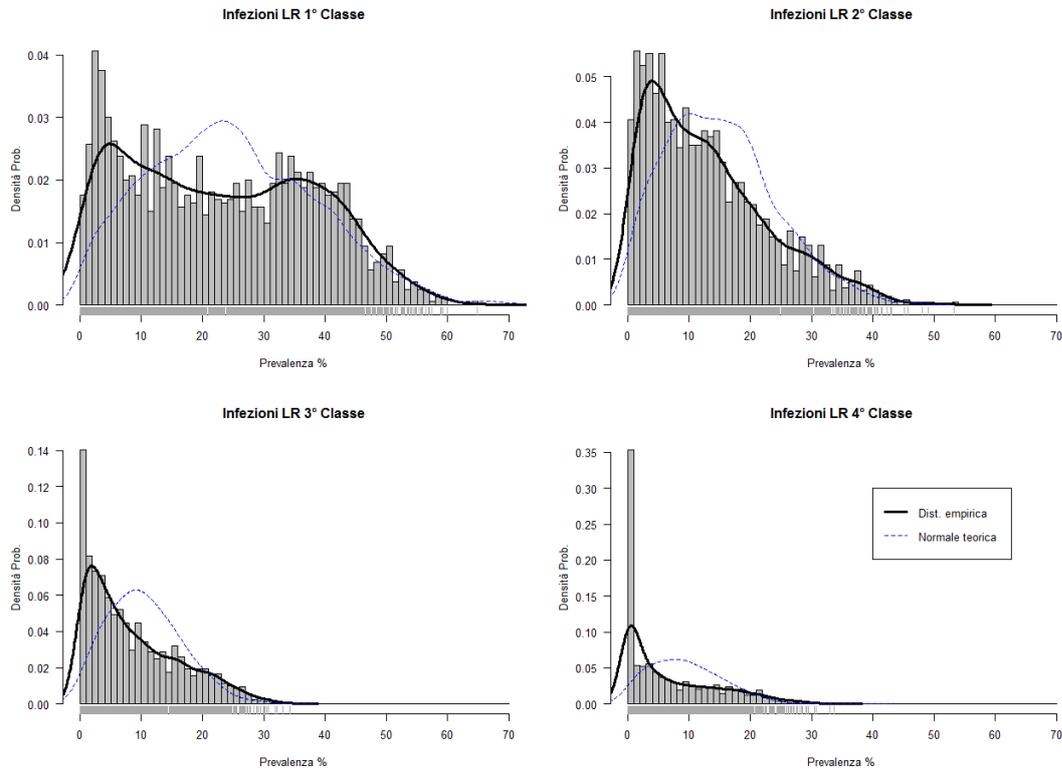
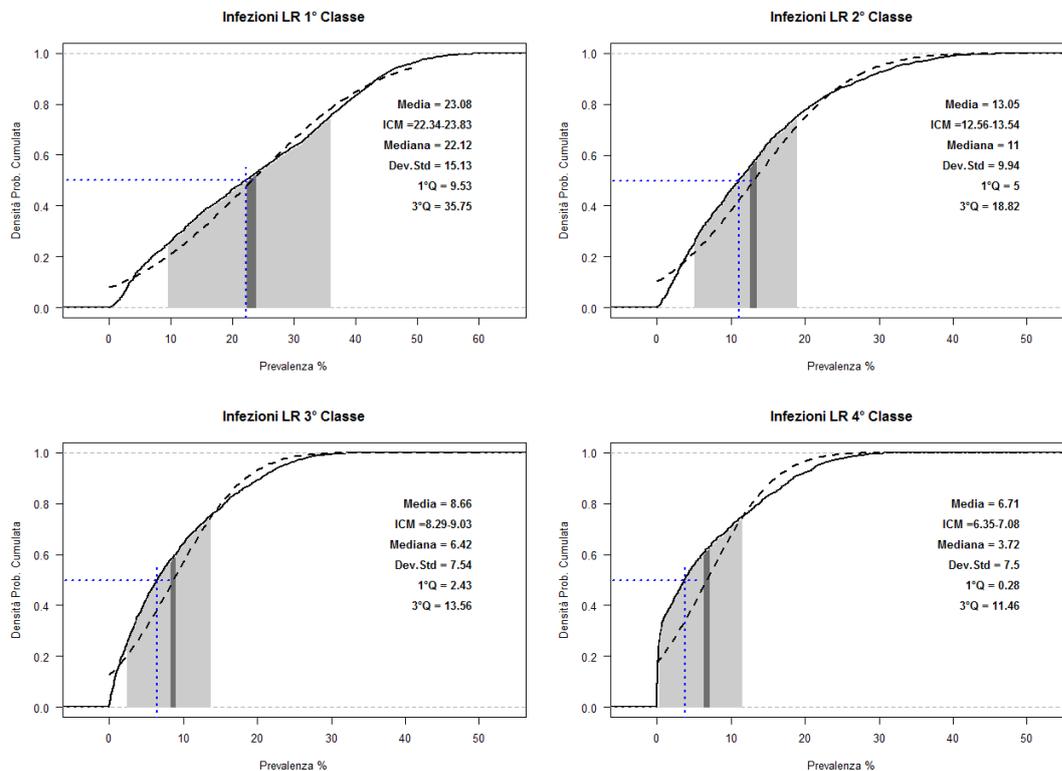


Figura 3.22: Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età



Casse di età	1° (<25)	2° (25-34)	3° (35-44)	4° (>44)
1° (<25)	2,70978 (0,52096)	0,20266 (0,02777)	0,00060 (0,00004)	0,00030 (0,00003)
2° (25-34)	0,18526 (0,00953)	0,99687 (0,25643)	0,11139 (0,02327)	0,00075 (0,00016)
3° (35-44)	0,00104 (0,00019)	0,11070 (0,00669)	0,39499 (0,03269)	0,05553 (0,00601)
4° (>44)	0,00030 (0,00003)	0,00075 (0,00013)	0,03052 (0,00208)	0,08592 (0,02075)

Tabella 3.4: Media e deviazione standard (tra parentesi) dei parametri campionati per la matrice dei contatti nel caso delle tre ipotesi di copertura vaccinale

3.5 Aspetti computazionali

In Appendice A.2.4 è riportato il modello a quattro classi e due tipologie di infezioni usato per le simulazioni presentate in questo capitolo. Il sistema di equazioni differenziali del modello descritto è rappresentato in Bio-PEPA dalle funzioni che, seguendo il listato, considerano le nascite e le morti per ciascuna classe $i = 1..4$ e comparto (susceptibili S , infetti tipo $I1$ e $I2$, reinfetti tipo $RI1$ e $RI2$, nuovamente suscettibili $RS1$ e $RS2$) ovvero applica la funzione $births_i = [(S_i + I1_i + I2_i + RS_i + RI1_i + RI2_i) \cdot n_i]$ per ciascuna classe garantendo il passaggio tra una generazione e l'altra degli individui nel tempo. Quindi ci sono le fuoriuscite dai vari compartimenti $deathS_i = [S_i \cdot mu_i]$, $deathI1_i = [I1_i \cdot mu_i]$, $deathI2_i = [I2_i \cdot mu_i]$, $deathRS_i = [RS_i \cdot mu_i]$, $deathRI1_i = [RI1_i \cdot mu_i]$ e $deathRI2_i = [RI2_i \cdot mu_i]$. Il passaggio al comparto infetti è funzione di $infect1_i = [lambda4classi(i, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4) \cdot (1 - e1) \cdot S_i + (1 - r_i) \cdot I1_i]$ e similmente per $infect2_i$.

Il passaggio al comparto delle infezioni risolte è garantito dalla funzione $recover1_i = [r_i \cdot I1_i - (lambda4classi(i, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4) \cdot (1 - e_i) \cdot 0.90) \cdot RS_i]$ e similmente per $recover2_i$. Rimangono quindi le reinfezioni $reInfect2_i = [(lambda4classi(i, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4) \cdot 0, 90) \cdot RS_i + (1 - rc2) \cdot RI2_i]$ e le regressioni dalla seconda o successiva infezione $reRecover1_i = [rc1 \cdot RI1_i]$. Le istruzioni terminano con la parte relativa alla dinamica del passaggio da un comparto all'altro secondo le funzioni appena descritte. Nella prima classe si tiene conto, inoltre, dell'effetto del vaccini $(1 - e1)$.

La funzione $lambda4classi$ per il calcolo dei tassi di infezione λ è ideata in modo da considerare sia la struttura della popolazione, quindi le corrette proporzioni di individui che popolano ciascuna classe, sia la metà della popolazione, quella femminile esposta alle conseguenze cancerogene dell'infezione. La matrice dei contatti BW che esplicita le interazioni tra le classi non è fissa ma è variabile pescando, da una lista di campionamento precedentemente predisposta, le 16 combinazioni di percentuale media di contatti. Al tasso grezzo λ così ottenuto è applicato il fattore di aggiustamento per classe calcolato in fase di taratura e riproporzionato per la struttura della popolazione per classe.

In questa fase sono stati generati circa 70 GByte di dati grezzi rielaborati con lo script per il software R riportato in Appendice A.2.5 per poterne descrivere le caratteristiche. Nella fase precedente di test e taratura circa 10 GByte. Ogni file prodotto dalla simulazione è stato, prima di essere usato per le successive elaborazioni, controllato per verificarne la corretta terminazione. Nei sette casi in cui è successo di trovare file mal formattati, l'intero gruppo di 10 file è stato sostituito con nuove simulazioni. Quindi ciascun record di ciascun file è stato riallineato ad intervalli temporali uniformi.

Capitolo 4

Conclusioni

La somministrazione di un vaccino contro le infezioni da HPV oncogeni è un tipo di prevenzione introdotto solo da pochi anni e poco ancora si sa degli effetti a lungo termine. Pochi sono i modelli in letteratura che provano a descrivere l'evoluzione futura dei programmi di vaccinazione e in genere fanno ricorso a modelli deterministici (vedi [6, 38, 61]). In questo lavoro si è cercato di fornire un modello basato su un sistema di equazioni differenziali, ma che introduce elementi di variabilità attraverso la matrice dei contatti. Già con una copertura limitata, il numero di infezioni in un periodo temporale di 20 anni si riduce drasticamente nelle classi più giovani di donne e considerevolmente in quelle medie.

Le infezioni non risolte possono portare a sviluppare un carcinoma alla cervice dopo un periodo medio variabile di 8-12 anni dall'infezione. Si evidenzia infatti una relazione inversa tra la prevalenza di infezioni HPV ad alto rischio oncogeno e l'incidenza¹ del carcinoma tra le classi (vedi Tabella 4.1 rielaborata da [1, 60]). In particolare l'incidenza è molto bassa sotto i 25 anni di età (0,5 ogni 100.000 donne) e cresce fino a stabilizzarsi intorno ai 15 casi ogni 100.000 donne all'anno sopra i 45 anni.

Sulla base dei risultati ottenuti dalle simulazioni del Capitolo 2 e prendendo i dati dell'incidenza media di cancro alla cervice in Italia, si può quindi stimare quali saranno gli effetti tra due decenni delle campagne di vaccinazione delle giovani donne come è oggi previsto dal nostro sistema sanitario.

In Tabella 4.2 sono riportati i coefficienti usati per la stima calcolati come rapporto tra l'incidenza, riferita dalla letteratura, del carcinoma nella classe i e la cumulata della prevalenza dell'HPV HR fino alla classe $i-1$. In Figura 4.1 sono rappresentate la relazione tra incidenza attuale del carcinoma e la prevalenza dell'HPV HR per le quattro classi di età sia nell'ipotesi del modello all'equilibrio (0% di copertura), sia nelle tre ipotesi di copertura con le corrispondenti bande di confidenza. Le stime fornite dal modello

¹L'incidenza indica la frequenza con cui si presentano nuovi casi di una data malattia in un determinato lasso di tempo

Classe di età	Incidenza carcinoma ($\times 100.000$)	Prevalenza HPV HR (%)
1° (<25)	0,5	-
2° (25-34)	4,5	11,9
3° (35-44)	12,8	9,4
4° (>44)	14,7	3,9

Tabella 4.1: Incidenza età-specifica di carcinoma alla cervice e prevalenza di infezioni HPV HR per età in Italia. Rielaborazione da [1, 60]

Prev. HPV HR attuale	Cumulata	Incidenza carcinoma attuale	Coeff.
18,79	18,79	0,50	-
12,3	31,09	4,50	0,2395
9,73	40,82	12,80	0,4117
8,46	-	14,70	0,3601

Tabella 4.2: Determinazione dei coefficienti per la stima dell'incidenza del carcinoma alla cervice

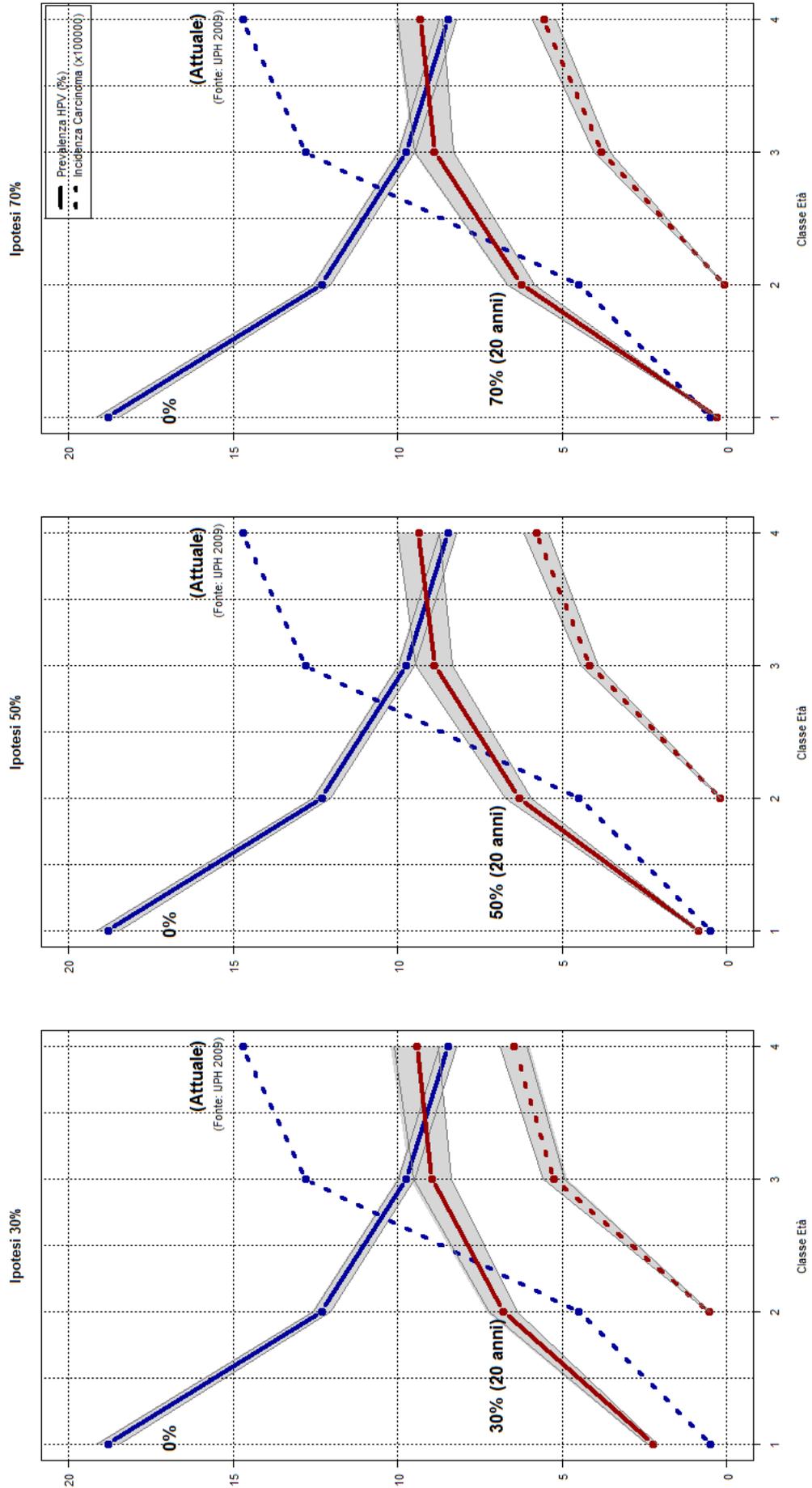
prevedono che i nuovi casi di carcinoma nella fascia di età tra i 25 e i 34 anni, passino da circa 5 ogni 100.000 donne a meno di 0,5. Quelli nella classe 34-44 anni passano da circa 13 a meno di 5 casi ogni 100.000 e per le donne sopra i 45 anni da 15 a 5/6 casi (vedi anche Tabella 4.3).

La somministrazione di vaccini rappresenta una forma di prevenzione di tipo primario in contrapposizione a quella secondaria basata sugli screening oncologici ovvero quelle prestazioni sanitarie volte ad individuare l'insorgenza di tumori prima che si manifestino o ancora in fase precoce. La riduzione del numero di casi di carcinoma, nei prossimi due decenni, si potrà ripercuotere su tutte le classi di età nella misura e con gli effetti qui stimati. Tuttavia questo non significa che la prevenzione secondaria deve essere ridotta nonostante i costi che questa comporta per il sistema sanitario o sottovalutata da parte delle donne. Inoltre particolare attenzione andrebbe posta al comportamento biologico dei tipi di HPV non coperti da vaccino e di quelli a basso rischio oncogeno, comunque responsabili di altre patologie (da lesioni cutanee a tumori che colpiscono anche la popolazione maschile). Infatti, in base alle previsioni del modello i tipi a basso rischio sono previsti in aumento (vedi Figura 3.9) con le possibili conseguenze patologiche che ciò comporta.

Classe di età	Inc. attuale*	Incidenza fra 20 anni		
		Stima 30%	Stima 50%	Stima 70%
1° (<25)	0,5	-	-	-
2° (25-34)	4,5	0,54 (0,50-0,58)	0,21 (0,19-0,22)	0,07 (0,06-0,08)
3° (35-44)	12,8	5,25 (4,92-5,60)	4,17 (3,91-4,44)	3,80 (3,54-4,06)
4° (>44)	14,7	6,48 (6,06-6,90)	5,78 (5,43-6,16)	5,55 (5,19-5,92)

Tabella 4.3: Confronto fra l'incidenza attuale e quella stimata fra 20 anni nelle tre ipotesi di copertura vaccinale. Tra parentesi l'intervallo di confidenza al 95%. *Fonte [1, 60]

Figura 4.1: Incidenza per classi di età del carcinoma alla cervice e prevalenza HPV HR. Situazione attuale e stima fra 20 anni per le tre ipotesi di copertura vaccinale (IC 95%)



Appendice A

A.1 BlenX

A.1.1 Dichiarazioni dei parametri e funzioni del modello senza distinzione per classi di età

```
//DECLARATIONS
let mu : const = 0.0097; //Tasso di mortalità
let ni : const = 0.0093; //Tasso di natalità
let r1 : const = 0.99; //Tasso di regressione dalla prima infezioni del tipo 1
let r2 : const = 0.99; //Tasso di regressione dalla prima infezioni del tipo 2
let r3 : const = 0.99; //Tasso di regressione dalla prima infezioni del tipo 3
let rc1 : const = 0.95; //Tasso di regressione dalla seconda infezioni in poi del tipo 1
let rc2 : const = 0.95; //Tasso di regressione dalla seconda infezioni in poi del tipo 2
let rc3 : const = 0.95; //Tasso di regressione dalla seconda infezioni in poi del tipo 3
let l1 : const = 0.11; //Tasso di infezione del tipo 1
let l2 : const = 0.17; //Tasso di infezione del tipo 2
let l3 : const = 0.41; //Tasso di infezione del tipo 3
let lc1 : function = 0.9 * l1; //Tasso di reinfezione del tipo 1
let lc2 : function = 0.9 * l2; //Tasso di reinfezione del tipo 2
let lc3 : function = 0.9 * l3; //Tasso di reinfezione del tipo 3

//Suscellibili
let S : function = (1 - l1 - l2 - l3) * |Sbox|;
let mortiS : function = mu * |Sbox|;
//Infezioni del primo tipo e censurati
let I1 : function = l1 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box|;
let mortiI1 : function = mu * |I1box|;
//Infezioni del secondo tipo e censurati
let I2 : function = l2 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box|;
let mortiI2 : function = mu * |I2box|;
//Infezioni del terzo tipo e censurati
let I3 : function = l3 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box|;
let mortiI3 : function = mu * |I3box|;
//Regressioni dalla prima infezione
let RS1 : function = r1 * |I1box| - lc1 * |RSbox|;
let RS2 : function = r2 * |I2box| - lc2 * |RSbox|;
let RS3 : function = r3 * |I3box| - lc3 * |RSbox|;
let mortiRS : function = mu * |RSbox|;
//Reinfezione del primo tipo e censurati
let RI1 : function = lc1 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box|;
let mortiRI1 : function = mu * |RI1box|;
//Reinfezione del secondo tipo e censurati
let RI2 : function = lc2 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box|;
let mortiRI2 : function = mu * |RI2box|;
//Reinfezione del terzo tipo e censurati
let RI3 : function = lc3 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box|;
let mortiRI3 : function = mu * |RI3box|;
//Regressioni dalle reinfezioni
let RSI1 : function = rc1 * |RI1box|;
let RSI2 : function = rc2 * |RI2box|;
let RSI3 : function = rc3 * |RI3box|;
//Dinamica dei nuovo nati
let nati : function = ni * (|Sbox| + |I1box| + |I2box| + |I3box| + |RSbox| + |RI1box| +
+ |RI2box| + |RI3box|);
```

```
//PROGRAM
//Popolamento del modello con i compartimenti
let Sbox : bproc = #(s, Sbox) [ nil ];
let I1box : bproc = #(i1, I1box) [ nil ];
let I2box : bproc = #(i2, I2box) [ nil ];
let I3box : bproc = #(i3, I3box) [ nil ];
let RSbox : bproc = #(rs, RSbox) [ nil ];
let RI1box : bproc = #(ri1, RI1box) [ nil ];
let RI2box : bproc = #(ri2, RI2box) [ nil ];
let RI3box : bproc = #(ri3, RI3box) [ nil ];
//Dinamica
when(Sbox :: nati) new(1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : mortiS) delete(1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1) split(Nil, I1box);
when(I1box : |I1box| > 0 : mortiI1) delete(1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2) split(Nil, I2box);
when(I2box : |I2box| > 0 : mortiI2) delete(1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3) split(Nil, I3box);
when(I3box : |I3box| > 0 : mortiI3) delete(1);
when(I1box : |I1box| > 0 : RS1) split(Nil, RSbox);
when(I2box : |I2box| > 0 : RS2) split(Nil, RSbox);
when(I3box : |I3box| > 0 : RS3) split(Nil, RSbox);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1) split(Nil, RI1box);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2) split(Nil, RI2box);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3) split(Nil, RI3box);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : mortiRS) delete(1);
when(RI1box : |RI1box| > 0 : RSI1)split(Nil, RSbox);
when(RI1box : |RI1box| > 0 : mortiRI1) delete(1);
when(RI2box : |RI2box| > 0 : RSI2)split(Nil, RSbox);
when(RI2box : |RI2box| > 0 : mortiRI2) delete(1);
when(RI3box : |RI3box| > 0 : RSI3)split(Nil, RSbox);
when(RI3box : |RI3box| > 0 : mortiRI3) delete(1);
```

A.1.2 Dichiarazioni dei parametri e funzioni del modello per classi di età

```
//DECLARATION//

let mu : const = 0.0097;
let ni : const = 0.0093;
let r1 : const = 0.99;
let r2 : const = 0.99;
let r3 : const = 0.99;
let rc1 : const = 0.95;
let rc2 : const = 0.95;
let rc3 : const = 0.95;
let e1 : const = 0;
let e2 : const = 0;
let e3 : const = 0;

//Matrice dei contatti
let BW11 : const = 0.64; let BW12 : const = 0.32; let BW13 : const = 0.02;
let BW14 : const = 0.02; let BW15 : const = 0.0001; let BW16 : const = 0.0001;
let BW17 : const = 0.0001; let BW18 : const = 0.0001; let BW19 : const = 0.0001;
let BW21 : const = 0.01; let BW22 : const = 0.5; let BW23 : const = 0.3;
let BW24 : const = 0.02; let BW25 : const = 0.02; let BW26 : const = 0.0001;
let BW27 : const = 0.0001; let BW28 : const = 0.0001; let BW29 : const = 0.0001;
let BW31 : const = 0.001; let BW32 : const = 0.01; let BW33 : const = 0.36;
let BW34 : const = 0.23; let BW35 : const = 0.02; let BW36 : const = 0.001;
let BW37 : const = 0.0001; let BW38 : const = 0.0001; let BW39 : const = 0.0001;
let BW41 : const = 0.0001; let BW42 : const = 0.005; let BW43 : const = 0.03;
let BW44 : const = 0.19; let BW45 : const = 0.1; let BW46 : const = 0.02;
let BW47 : const = 0.02; let BW48 : const = 0.0001; let BW49 : const = 0.0001;
let BW51 : const = 0.0001; let BW52 : const = 0.0001; let BW53 : const = 0.002;
let BW54 : const = 0.03; let BW55 : const = 0.17; let BW56 : const = 0.1;
let BW57 : const = 0.02; let BW58 : const = 0.02; let BW59 : const = 0.0001;
let BW61 : const = 0.0001; let BW62 : const = 0.0001; let BW63 : const = 0.0001;
let BW64 : const = 0.001; let BW65 : const = 0.02; let BW66 : const = 0.12;
let BW67 : const = 0.08; let BW68 : const = 0.02; let BW69 : const = 0.001;
```

```

let BW71 : const = 0.0001; let BW72 : const = 0.0001; let BW73 : const = 0.0001;
let BW74 : const = 0.001; let BW75 : const = 0.004; let BW76 : const = 0.01;
let BW77 : const = 0.08; let BW78 : const = 0.05; let BW79 : const = 0.01;
let BW81 : const = 0.0001; let BW82 : const = 0.0001; let BW83 : const = 0.0001;
let BW84 : const = 0.0001; let BW85 : const = 0.001; let BW86 : const = 0.004;
let BW87 : const = 0.01; let BW88 : const = 0.08; let BW89 : const = 0.05;
let BW91 : const = 0.0001; let BW92 : const = 0.0001; let BW93 : const = 0.0001;
let BW94 : const = 0.0001; let BW95 : const = 0.0001; let BW96 : const = 0.0001;
let BW97 : const = 0.001; let BW98 : const = 0.01; let BW99 : const = 0.07;

// ***** Tassi di infezioni lambda previsti dal modello
// Poiché la popolazione totale del modello è composta mediamente da 1380 individui,
// la percentuale media di uomini infetti dal tipo i, è calcolata sulla metà della
// popolazione complessiva (690)

//Tassi infezione lambda e lambda_cappello per il PRIMO tipo di infezione
let l1_1 : function = (1 - e1) * (BW11 + BW12 + BW13 + BW14 + BW15 + BW16 + BW17 + BW18 +
  + BW19) * (|I1box_1| + |RI1box_1|) / 690;
let l1_2 : function = (1 - e1) * (BW21 + BW22 + BW23 + BW24 + BW25 + BW26 + BW27
  + BW28 + BW29) * (|I1box_2| + |RI1box_2|) / 690;
let l1_3 : function = (1 - e1) * (BW31 + BW32 + BW33 + BW34 + BW35 + BW36 + BW37 + BW38
  + BW39) * (|I1box_3| + |RI1box_3|) / 690;
let l1_4 : function = (1 - e1) * (BW41 + BW42 + BW43 + BW44 + BW45 + BW46 + BW47 + BW48
  + BW49) * (|I1box_4| + |RI1box_4|) / 690;
let l1_5 : function = (1 - e1) * (BW51 + BW52 + BW53 + BW54 + BW55 + BW56 + BW57 + BW58
  + BW59) * (|I1box_5| + |RI1box_5|) / 690;
let l1_6 : function = (1 - e1) * (BW61 + BW62 + BW63 + BW64 + BW65 + BW66 + BW67 + BW68
  + BW69) * (|I1box_6| + |RI1box_6|) / 690;
let l1_7 : function = (1 - e1) * (BW71 + BW72 + BW73 + BW74 + BW75 + BW76 + BW77
  + BW78 + BW79) * (|I1box_7| + |RI1box_7|) / 690;
let l1_8 : function = (1 - e1) * (BW81 + BW82 + BW83 + BW84 + BW85 + BW86 + BW87 + BW88
  + BW89) * (|I1box_8| + |RI1box_8|) / 690;
let l1_9 : function = (1 - e1) * (BW91 + BW92 + BW93 + BW94 + BW95 + BW96 + BW97 + BW98
  + BW99) * (|I1box_9| + |RI1box_9|) / 690;
let lc1_1 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_1;
let lc1_2 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_2;
let lc1_3 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_3;
let lc1_4 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_4;
let lc1_5 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_5;
let lc1_6 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_6;
let lc1_7 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_7;
let lc1_8 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_8;
let lc1_9 : function = (1 - e1) * 0.9 * l1_9;

//Tassi infezione lambda e lambda_cappello per il SECONDO tipo di infezione
let l2_1 : function = (1 - e2) * (BW11 + BW12 + BW13 + BW14 + BW15 + BW16 + BW17 + BW18
  + BW19) * (|I2box_1| + |RI2box_1|) / 690;
let l2_2 : function = (1 - e2) * (BW21 + BW22 + BW23 + BW24 + BW25 + BW26 + BW27 + BW28
  + BW29) * (|I2box_2| + |RI2box_2|) / 690;
let l2_3 : function = (1 - e2) * (BW31 + BW32 + BW33 + BW34 + BW35 + BW36 + BW37 + BW38
  + BW39) * (|I2box_3| + |RI2box_3|) / 690;
let l2_4 : function = (1 - e2) * (BW41 + BW42 + BW43 + BW44 + BW45 + BW46 + BW47 + BW48
  + BW49) * (|I2box_4| + |RI2box_4|) / 690;
let l2_5 : function = (1 - e2) * (BW51 + BW52 + BW53 + BW54 + BW55 + BW56 + BW57 + BW58
  + BW59) * (|I2box_5| + |RI2box_5|) / 690;
let l2_6 : function = (1 - e2) * (BW61 + BW62 + BW63 + BW64 + BW65 + BW66 + BW67 + BW68
  + BW69) * (|I2box_6| + |RI2box_6|) / 690;
let l2_7 : function = (1 - e2) * (BW71 + BW72 + BW73 + BW74 + BW75 + BW76 + BW77 + BW78
  + BW79) * (|I2box_7| + |RI2box_7|) / 690;
let l2_8 : function = (1 - e2) * (BW81 + BW82 + BW83 + BW84 + BW85 + BW86 + BW87 + BW88
  + BW89) * (|I2box_8| + |RI2box_8|) / 690;
let l2_9 : function = (1 - e2) * (BW91 + BW92 + BW93 + BW94 + BW95 + BW96 + BW97 + BW98
  + BW99) * (|I2box_9| + |RI2box_9|) / 690;
let lc2_1 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_1;
let lc2_2 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_2;
let lc2_3 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_3;
let lc2_4 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_4;
let lc2_5 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_5;
let lc2_6 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_6;
let lc2_7 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_7;
let lc2_8 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_8;
let lc2_9 : function = (1 - e2) * 0.9 * l2_9;

```

```

//Tassi infezione lambda e lambda_cappello per il TERZO tipo di infezione
let l3_1 : function = (1 - e3) * (BW11 + BW12 + BW13 + BW14 + BW15 + BW16 + BW17 + BW18
+ BW19) * (|I3box_1| + |RI3box_1|) / 690;
let l3_2 : function = (1 - e3) * (BW21 + BW22 + BW23 + BW24 + BW25 + BW26 + BW27 + BW28
+ BW29) * (|I3box_2| + |RI3box_2|) / 690;
let l3_3 : function = (1 - e3) * (BW31 + BW32 + BW33 + BW34 + BW35 + BW36 + BW37 + BW38
+ BW39) * (|I3box_3| + |RI3box_3|) / 690;
let l3_4 : function = (1 - e3) * (BW41 + BW42 + BW43 + BW44 + BW45 + BW46 + BW47 + BW48
+ BW49) * (|I3box_4| + |RI3box_4|) / 690;
let l3_5 : function = (1 - e3) * (BW51 + BW52 + BW53 + BW54 + BW55 + BW56 + BW57 + BW58
+ BW59) * (|I3box_5| + |RI3box_5|) / 690;
let l3_6 : function = (1 - e3) * (BW61 + BW62 + BW63 + BW64 + BW65 + BW66 + BW67 + BW68
+ BW69) * (|I3box_6| + |RI3box_6|) / 690;
let l3_7 : function = (1 - e3) * (BW71 + BW72 + BW73 + BW74 + BW75 + BW76 + BW77 + BW78
+ BW79) * (|I3box_7| + |RI3box_7|) / 690;
let l3_8 : function = (1 - e3) * (BW81 + BW82 + BW83 + BW84 + BW85 + BW86 + BW87 + BW88
+ BW89) * (|I3box_8| + |RI3box_8|) / 690;
let l3_9 : function = (1 - e3) * (BW91 + BW92 + BW93 + BW94 + BW95 + BW96 + BW97 + BW98
+ BW99) * (|I3box_9| + |RI3box_9|) / 690;
let lc3_1 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_1;
let lc3_2 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_2;
let lc3_3 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_3;
let lc3_4 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_4;
let lc3_5 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_5;
let lc3_6 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_6;
let lc3_7 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_7;
let lc3_8 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_8;
let lc3_9 : function = (1 - e3) * 0.9 * l3_9;

//Tasso Suscettibili e censurati
let S : function = (1 - l1_1 - l1_2 - l1_3 - l1_4 - l1_5 - l1_6 - l1_7 - l1_8 - l1_9
- l2_1 - l2_2 - l2_3 - l2_4 - l2_5 - l2_6 - l2_7 - l2_8 - l2_9 - l3_1
- l3_2 - l3_3 - l3_4 - l3_5 - l3_6 - l3_7 - l3_8 - l3_9) * |Sbox|;
let mortiS : function = mu * |Sbox|;

//PRIMO tipo
let I1_1 : function = l1_1 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_1|;
let mortiI1_1 : function = mu * |I1box_1|;
let I1_2 : function = l1_2 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_2|;
let mortiI1_2 : function = mu * |I1box_2|;
let I1_3 : function = l1_3 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_3|;
let mortiI1_3 : function = mu * |I1box_3|;
let I1_4 : function = l1_4 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_4|;
let mortiI1_4 : function = mu * |I1box_4|;
let I1_5 : function = l1_5 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_5|;
let mortiI1_5 : function = mu * |I1box_5|;
let I1_6 : function = l1_6 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_6|;
let mortiI1_6 : function = mu * |I1box_6|;
let I1_7 : function = l1_7 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_7|;
let mortiI1_7 : function = mu * |I1box_7|;
let I1_8 : function = l1_8 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_8|;
let mortiI1_8 : function = mu * |I1box_8|;
let I1_9 : function = l1_9 * |Sbox| + (1 - r1) * |I1box_9|;
let mortiI1_9 : function = mu * |I1box_9|;
//SECONDO tipo
let I2_1 : function = l2_1 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_1|;
let mortiI2_1 : function = mu * |I2box_1|;
let I2_2 : function = l2_2 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_2|;
let mortiI2_2 : function = mu * |I2box_2|;
let I2_3 : function = l2_3 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_3|;
let mortiI2_3 : function = mu * |I2box_3|;
let I2_4 : function = l2_4 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_4|;
let mortiI2_4 : function = mu * |I2box_4|;
let I2_5 : function = l2_5 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_5|;
let mortiI2_5 : function = mu * |I2box_5|;
let I2_6 : function = l2_6 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_6|;
let mortiI2_6 : function = mu * |I2box_6|;
let I2_7 : function = l2_7 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_7|;
let mortiI2_7 : function = mu * |I2box_7|;
let I2_8 : function = l2_8 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_8|;
let mortiI2_8 : function = mu * |I2box_8|;
let I2_9 : function = l2_9 * |Sbox| + (1 - r2) * |I2box_9|;
let mortiI2_9 : function = mu * |I2box_9|;

```

```

//TERZO tipo
let I3_1 : function = l3_1 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_1|;
let mortii3_1 : function = mu * |I3box_1|;
let I3_2 : function = l3_2 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_2|;
let mortii3_2 : function = mu * |I3box_2|;
let I3_3 : function = l3_3 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_3|;
let mortii3_3 : function = mu * |I3box_3|;
let I3_4 : function = l3_4 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_4|;
let mortii3_4 : function = mu * |I3box_4|;
let I3_5 : function = l3_5 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_5|;
let mortii3_5 : function = mu * |I3box_5|;
let I3_6 : function = l3_6 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_6|;
let mortii3_6 : function = mu * |I3box_6|;
let I3_7 : function = l3_7 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_7|;
let mortii3_7 : function = mu * |I3box_7|;
let I3_8 : function = l3_8 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_8|;
let mortii3_8 : function = mu * |I3box_8|;
let I3_9 : function = l3_9 * |Sbox| + (1 - r3) * |I3box_9|;
let mortii3_9 : function = mu * |I3box_9|;

/// //Tassi di regressione con tassi per classi
let RS1_1 : function = r1 * |I1box_1| - lc1_1 * |RSbox|;
let RS1_2 : function = r1 * |I1box_2| - lc1_2 * |RSbox|;
let RS1_3 : function = r1 * |I1box_3| - lc1_3 * |RSbox|;
let RS1_4 : function = r1 * |I1box_4| - lc1_4 * |RSbox|;
let RS1_5 : function = r1 * |I1box_5| - lc1_5 * |RSbox|;
let RS1_6 : function = r1 * |I1box_6| - lc1_6 * |RSbox|;
let RS1_7 : function = r1 * |I1box_7| - lc1_7 * |RSbox|;
let RS1_8 : function = r1 * |I1box_8| - lc1_8 * |RSbox|;
let RS1_9 : function = r1 * |I1box_9| - lc1_9 * |RSbox|;

let RS2_1 : function = r2 * |I2box_1| - lc2_1 * |RSbox|;
let RS2_2 : function = r2 * |I2box_2| - lc2_2 * |RSbox|;
let RS2_3 : function = r2 * |I2box_3| - lc2_3 * |RSbox|;
let RS2_4 : function = r2 * |I2box_4| - lc2_4 * |RSbox|;
let RS2_5 : function = r2 * |I2box_5| - lc2_5 * |RSbox|;
let RS2_6 : function = r2 * |I2box_6| - lc2_6 * |RSbox|;
let RS2_7 : function = r2 * |I2box_7| - lc2_7 * |RSbox|;
let RS2_8 : function = r2 * |I2box_8| - lc2_8 * |RSbox|;
let RS2_9 : function = r2 * |I2box_9| - lc2_9 * |RSbox|;

let RS3_1 : function = r3 * |I3box_1| - lc3_1 * |RSbox|;
let RS3_2 : function = r3 * |I3box_2| - lc3_2 * |RSbox|;
let RS3_3 : function = r3 * |I3box_3| - lc3_3 * |RSbox|;
let RS3_4 : function = r3 * |I3box_4| - lc3_4 * |RSbox|;
let RS3_5 : function = r3 * |I3box_5| - lc3_5 * |RSbox|;
let RS3_6 : function = r3 * |I3box_6| - lc3_6 * |RSbox|;
let RS3_7 : function = r3 * |I3box_7| - lc3_7 * |RSbox|;
let RS3_8 : function = r3 * |I3box_8| - lc3_8 * |RSbox|;
let RS3_9 : function = r3 * |I3box_9| - lc3_9 * |RSbox|;

/// //Tassi di re-infezione con tassi per classi
//PRIMO tipo
let RI1_1 : function = lc1_1 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_1|;
let mortiri1_1 : function = mu * |RI1box_1|;
let RI1_2 : function = lc1_2 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_2|;
let mortiri1_2 : function = mu * |RI1box_2|;
let RI1_3 : function = lc1_3 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_3|;
let mortiri1_3 : function = mu * |RI1box_3|;
let RI1_4 : function = lc1_4 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_4|;
let mortiri1_4 : function = mu * |RI1box_4|;
let RI1_5 : function = lc1_5 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_5|;
let mortiri1_5 : function = mu * |RI1box_5|;
let RI1_6 : function = lc1_6 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_6|;
let mortiri1_6 : function = mu * |RI1box_6|;
let RI1_7 : function = lc1_7 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_7|;
let mortiri1_7 : function = mu * |RI1box_7|;
let RI1_8 : function = lc1_8 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_8|;
let mortiri1_8 : function = mu * |RI1box_8|;
let RI1_9 : function = lc1_9 * |RSbox| + (1 - rc1) * |RI1box_9|;
let mortiri1_9 : function = mu * |RI1box_9|;
//SECONDO tipo
let RI2_1 : function = lc2_1 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_1|;

```

```

let mortiRI2_1 : function = mu * |RI2box_1|;
let RI2_2 : function = lc2_2 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_2|;
let mortiRI2_2 : function = mu * |RI2box_2|;
let RI2_3 : function = lc2_3 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_3|;
let mortiRI2_3 : function = mu * |RI2box_3|;
let RI2_4 : function = lc2_4 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_4|;
let mortiRI2_4 : function = mu * |RI2box_4|;
let RI2_5 : function = lc2_5 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_5|;
let mortiRI2_5 : function = mu * |RI2box_5|;
let RI2_6 : function = lc2_6 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_6|;
let mortiRI2_6 : function = mu * |RI2box_6|;
let RI2_7 : function = lc2_7 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_7|;
let mortiRI2_7 : function = mu * |RI2box_7|;
let RI2_8 : function = lc2_8 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_8|;
let mortiRI2_8 : function = mu * |RI2box_8|;
let RI2_9 : function = lc2_9 * |RSbox| + (1 - rc2) * |RI2box_9|;
let mortiRI2_9 : function = mu * |RI2box_9|;
//TERZO tipo
let RI3_1 : function = lc3_1 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_1|;
let mortiRI3_1 : function = mu * |RI3box_1|;
let RI3_2 : function = lc3_2 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_2|;
let mortiRI3_2 : function = mu * |RI3box_2|;
let RI3_3 : function = lc3_3 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_3|;
let mortiRI3_3 : function = mu * |RI3box_3|;
let RI3_4 : function = lc3_4 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_4|;
let mortiRI3_4 : function = mu * |RI3box_4|;
let RI3_5 : function = lc3_5 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_5|;
let mortiRI3_5 : function = mu * |RI3box_5|;
let RI3_6 : function = lc3_6 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_6|;
let mortiRI3_6 : function = mu * |RI3box_6|;
let RI3_7 : function = lc3_7 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_7|;
let mortiRI3_7 : function = mu * |RI3box_7|;
let RI3_8 : function = lc3_8 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_8|;
let mortiRI3_8 : function = mu * |RI3box_8|;
let RI3_9 : function = lc3_9 * |RSbox| + (1 - rc3) * |RI3box_9|;
let mortiRI3_9 : function = mu * |RI3box_9|;

//// //Tassi di regressione dalla seconda infezione con tassi per classi
//PRIMO tipo
let RSI1_1 : function = rc1 * |RI1box_1|;
let RSI1_2 : function = rc1 * |RI1box_2|;
let RSI1_3 : function = rc1 * |RI1box_3|;
let RSI1_4 : function = rc1 * |RI1box_4|;
let RSI1_5 : function = rc1 * |RI1box_5|;
let RSI1_6 : function = rc1 * |RI1box_6|;
let RSI1_7 : function = rc1 * |RI1box_7|;
let RSI1_8 : function = rc1 * |RI1box_8|;
let RSI1_9 : function = rc1 * |RI1box_9|;
//SECONDO tipo
let RSI2_1 : function = rc2 * |RI2box_1|;
let RSI2_2 : function = rc2 * |RI2box_2|;
let RSI2_3 : function = rc2 * |RI2box_3|;
let RSI2_4 : function = rc2 * |RI2box_4|;
let RSI2_5 : function = rc2 * |RI2box_5|;
let RSI2_6 : function = rc2 * |RI2box_6|;
let RSI2_7 : function = rc2 * |RI2box_7|;
let RSI2_8 : function = rc2 * |RI2box_8|;
let RSI2_9 : function = rc2 * |RI2box_9|;
//TERZO tipo
let RSI3_1 : function = rc3 * |RI3box_1|;
let RSI3_2 : function = rc3 * |RI3box_2|;
let RSI3_3 : function = rc3 * |RI3box_3|;
let RSI3_4 : function = rc3 * |RI3box_4|;
let RSI3_5 : function = rc3 * |RI3box_5|;
let RSI3_6 : function = rc3 * |RI3box_6|;
let RSI3_7 : function = rc3 * |RI3box_7|;
let RSI3_8 : function = rc3 * |RI3box_8|;
let RSI3_9 : function = rc3 * |RI3box_9|;

//Nati Per classi.
//Qui va fatta la somma di tutti i tipo esistenti 1S+9*3I+9*3RI+1RS=56 tipi
let nati : function = ni * (|Sbox| + |RSbox| + |I1box_1| + |I1box_2| + |I1box_3|

```

```

+ |I1box_4| + |I1box_5| + |I1box_6| + |I1box_7| + |I1box_8|
+ |I1box_9| + |I2box_1| + |I2box_2| + |I2box_3| + |I2box_4|
+ |I2box_5| + |I2box_6| + |I2box_7| + |I2box_8| + |I2box_9|
+ |I3box_1| + |I3box_2| + |I3box_3| + |I3box_4| + |I3box_5|
+ |I3box_6| + |I3box_7| + |I3box_8| + |I3box_9| + |RI1box_1|
+ |RI1box_2| + |RI1box_3| + |RI1box_4| + |RI1box_5| + |RI1box_6|
+ |RI1box_7| + |RI1box_8| + |RI1box_9| + |RI2box_1| + |RI2box_2|
+ |RI2box_3| + |RI2box_4| + |RI2box_5| + |RI2box_6| + |RI2box_7|
+ |RI2box_8| + |RI2box_9| + |RI3box_1| + |RI3box_2| + |RI3box_3|
+ |RI3box_4| + |RI3box_5| + |RI3box_6| + |RI3box_7| + |RI3box_8|
+ |RI3box_9|);

//Morti tra i suscettibili guariti
let mortiRS : function = mu * |RSbox|;

//PROGRAM

let Sbox : bproc = #(s, Sbox) [ nil ];

//Soggetti infetti per i 3 tipi e le 9 classi di età
let I1box_1 : bproc = #(i1_1, I1box_1) [ nil ];
let I2box_1 : bproc = #(i2_1, I2box_1) [ nil ];
let I3box_1 : bproc = #(i3_1, I3box_1) [ nil ];

let I1box_2 : bproc = #(i1_2, I1box_2) [ nil ];
let I2box_2 : bproc = #(i2_2, I2box_2) [ nil ];
let I3box_2 : bproc = #(i3_2, I3box_2) [ nil ];

let I1box_3 : bproc = #(i1_3, I1box_3) [ nil ];
let I2box_3 : bproc = #(i2_3, I2box_3) [ nil ];
let I3box_3 : bproc = #(i3_3, I3box_3) [ nil ];

let I1box_4 : bproc = #(i1_4, I1box_4) [ nil ];
let I2box_4 : bproc = #(i2_4, I2box_4) [ nil ];
let I3box_4 : bproc = #(i3_4, I3box_4) [ nil ];

let I1box_5 : bproc = #(i1_5, I1box_5) [ nil ];
let I2box_5 : bproc = #(i2_5, I2box_5) [ nil ];
let I3box_5 : bproc = #(i3_5, I3box_5) [ nil ];

let I1box_6 : bproc = #(i1_6, I1box_6) [ nil ];
let I2box_6 : bproc = #(i2_6, I2box_6) [ nil ];
let I3box_6 : bproc = #(i3_6, I3box_6) [ nil ];

let I1box_7 : bproc = #(i1_7, I1box_7) [ nil ];
let I2box_7 : bproc = #(i2_7, I2box_7) [ nil ];
let I3box_7 : bproc = #(i3_7, I3box_7) [ nil ];

let I1box_8 : bproc = #(i1_8, I1box_8) [ nil ];
let I2box_8 : bproc = #(i2_8, I2box_8) [ nil ];
let I3box_8 : bproc = #(i3_8, I3box_8) [ nil ];

let I1box_9 : bproc = #(i1_9, I1box_9) [ nil ];
let I2box_9 : bproc = #(i2_9, I2box_9) [ nil ];
let I3box_9 : bproc = #(i3_9, I3box_9) [ nil ];

//RS box
let RSbox : bproc = #(rs, RSbox) [ nil ];

//Soggetti re-infetti
let RI1box_1 : bproc = #(ri1_1, RI1box_1) [ nil ];
let RI2box_1 : bproc = #(ri2_1, RI2box_1) [ nil ];
let RI3box_1 : bproc = #(ri3_1, RI3box_1) [ nil ];

let RI1box_2 : bproc = #(ri1_2, RI1box_2) [ nil ];
let RI2box_2 : bproc = #(ri2_2, RI2box_2) [ nil ];
let RI3box_2 : bproc = #(ri3_2, RI3box_2) [ nil ];

let RI1box_3 : bproc = #(ri1_3, RI1box_3) [ nil ];
let RI2box_3 : bproc = #(ri2_3, RI2box_3) [ nil ];
let RI3box_3 : bproc = #(ri3_3, RI3box_3) [ nil ];

```

```

let RI1box_4 : bproc = #(ri1_4, RI1box_4) [ nil ];
let RI2box_4 : bproc = #(ri2_4, RI2box_4) [ nil ];
let RI3box_4 : bproc = #(ri3_4, RI3box_4) [ nil ];

let RI1box_5 : bproc = #(ri1_5, RI1box_5) [ nil ];
let RI2box_5 : bproc = #(ri2_5, RI2box_5) [ nil ];
let RI3box_5 : bproc = #(ri3_5, RI3box_5) [ nil ];

let RI1box_6 : bproc = #(ri1_6, RI1box_6) [ nil ];
let RI2box_6 : bproc = #(ri2_6, RI2box_6) [ nil ];
let RI3box_6 : bproc = #(ri3_6, RI3box_6) [ nil ];

let RI1box_7 : bproc = #(ri1_7, RI1box_7) [ nil ];
let RI2box_7 : bproc = #(ri2_7, RI2box_7) [ nil ];
let RI3box_7 : bproc = #(ri3_7, RI3box_7) [ nil ];

let RI1box_8 : bproc = #(ri1_8, RI1box_8) [ nil ];
let RI2box_8 : bproc = #(ri2_8, RI2box_8) [ nil ];
let RI3box_8 : bproc = #(ri3_8, RI3box_8) [ nil ];

let RI1box_9 : bproc = #(ri1_9, RI1box_9) [ nil ];
let RI2box_9 : bproc = #(ri2_9, RI2box_9) [ nil ];
let RI3box_9 : bproc = #(ri3_9, RI3box_9) [ nil ];

//Dinamica modello

//Dinamica nuovi nati e morti nel gruppo S
when(Sbox :: nati) new(1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : mortiS) delete(1);

//Infezioni del PRIMO tipo
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_1) split(Nil, I1box_1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_2) split(Nil, I1box_2);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_3) split(Nil, I1box_3);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_4) split(Nil, I1box_4);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_5) split(Nil, I1box_5);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_6) split(Nil, I1box_6);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_7) split(Nil, I1box_7);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_8) split(Nil, I1box_8);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I1_9) split(Nil, I1box_9);
when(I1box_1 : |I1box_1| > 0 : mortiI1_1) delete(1);
when(I1box_2 : |I1box_2| > 0 : mortiI1_2) delete(1);
when(I1box_3 : |I1box_3| > 0 : mortiI1_3) delete(1);
when(I1box_4 : |I1box_4| > 0 : mortiI1_4) delete(1);
when(I1box_5 : |I1box_5| > 0 : mortiI1_5) delete(1);
when(I1box_6 : |I1box_6| > 0 : mortiI1_6) delete(1);
when(I1box_7 : |I1box_7| > 0 : mortiI1_7) delete(1);
when(I1box_8 : |I1box_8| > 0 : mortiI1_8) delete(1);
when(I1box_9 : |I1box_9| > 0 : mortiI1_9) delete(1);

//Infezioni del SECONDO tipo
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_1) split(Nil, I2box_1);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_2) split(Nil, I2box_2);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_3) split(Nil, I2box_3);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_4) split(Nil, I2box_4);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_5) split(Nil, I2box_5);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_6) split(Nil, I2box_6);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_7) split(Nil, I2box_7);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_8) split(Nil, I2box_8);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I2_9) split(Nil, I2box_9);
when(I2box_1 : |I2box_1| > 0 : mortiI2_1) delete(1);
when(I2box_2 : |I2box_2| > 0 : mortiI2_2) delete(1);
when(I2box_3 : |I2box_3| > 0 : mortiI2_3) delete(1);
when(I2box_4 : |I2box_4| > 0 : mortiI2_4) delete(1);
when(I2box_5 : |I2box_5| > 0 : mortiI2_5) delete(1);
when(I2box_6 : |I2box_6| > 0 : mortiI2_6) delete(1);
when(I2box_7 : |I2box_7| > 0 : mortiI2_7) delete(1);
when(I2box_8 : |I2box_8| > 0 : mortiI2_8) delete(1);
when(I2box_9 : |I2box_9| > 0 : mortiI2_9) delete(1);

//Infezioni del TERZO tipo
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_1) split(Nil, I3box_1);

```

```

when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_2) split(Nil, I3box_2);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_3) split(Nil, I3box_3);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_4) split(Nil, I3box_4);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_5) split(Nil, I3box_5);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_6) split(Nil, I3box_6);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_7) split(Nil, I3box_7);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_8) split(Nil, I3box_8);
when(Sbox : |Sbox| > 0 : I3_9) split(Nil, I3box_9);
when(I3box_1 : |I3box_1| > 0 : mortii3_1) delete(1);
when(I3box_2 : |I3box_2| > 0 : mortii3_2) delete(1);
when(I3box_3 : |I3box_3| > 0 : mortii3_3) delete(1);
when(I3box_4 : |I3box_4| > 0 : mortii3_4) delete(1);
when(I3box_5 : |I3box_5| > 0 : mortii3_5) delete(1);
when(I3box_6 : |I3box_6| > 0 : mortii3_6) delete(1);
when(I3box_7 : |I3box_7| > 0 : mortii3_7) delete(1);
when(I3box_8 : |I3box_8| > 0 : mortii3_8) delete(1);
when(I3box_9 : |I3box_9| > 0 : mortii3_9) delete(1);

```

```
//Regressioni del PRIMO tipo
```

```

when(I1box_1 : |I1box_1| > 0 : RS1_1) split(Nil, RSbox);
when(I1box_2 : |I1box_2| > 0 : RS1_2) split(Nil, RSbox);
when(I1box_3 : |I1box_3| > 0 : RS1_3) split(Nil, RSbox);
when(I1box_4 : |I1box_4| > 0 : RS1_4) split(Nil, RSbox);
when(I1box_5 : |I1box_5| > 0 : RS1_5) split(Nil, RSbox);
when(I1box_6 : |I1box_6| > 0 : RS1_6) split(Nil, RSbox);
when(I1box_7 : |I1box_7| > 0 : RS1_7) split(Nil, RSbox);
when(I1box_8 : |I1box_8| > 0 : RS1_8) split(Nil, RSbox);
when(I1box_9 : |I1box_9| > 0 : RS1_9) split(Nil, RSbox);

```

```
//Regressioni del SECONDO tipo
```

```

when(I2box_1 : |I2box_1| > 0 : RS2_1) split(Nil, RSbox);
when(I2box_2 : |I2box_2| > 0 : RS2_2) split(Nil, RSbox);
when(I2box_3 : |I2box_3| > 0 : RS2_3) split(Nil, RSbox);
when(I2box_4 : |I2box_4| > 0 : RS2_4) split(Nil, RSbox);
when(I2box_5 : |I2box_5| > 0 : RS2_5) split(Nil, RSbox);
when(I2box_6 : |I2box_6| > 0 : RS2_6) split(Nil, RSbox);
when(I2box_7 : |I2box_7| > 0 : RS2_7) split(Nil, RSbox);
when(I2box_8 : |I2box_8| > 0 : RS2_8) split(Nil, RSbox);
when(I2box_9 : |I2box_9| > 0 : RS2_9) split(Nil, RSbox);

```

```
//Regressioni del TERZO tipo
```

```

when(I3box_1 : |I3box_1| > 0 : RS3_1) split(Nil, RSbox);
when(I3box_2 : |I3box_2| > 0 : RS3_2) split(Nil, RSbox);
when(I3box_3 : |I3box_3| > 0 : RS3_3) split(Nil, RSbox);
when(I3box_4 : |I3box_4| > 0 : RS3_4) split(Nil, RSbox);
when(I3box_5 : |I3box_5| > 0 : RS3_5) split(Nil, RSbox);
when(I3box_6 : |I3box_6| > 0 : RS3_6) split(Nil, RSbox);
when(I3box_7 : |I3box_7| > 0 : RS3_7) split(Nil, RSbox);
when(I3box_8 : |I3box_8| > 0 : RS3_8) split(Nil, RSbox);
when(I3box_9 : |I3box_9| > 0 : RS3_9) split(Nil, RSbox);

```

```
//Re-Infezioni del PRIMO tipo
```

```

when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_1) split(Nil, RI1box_1);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_2) split(Nil, RI1box_2);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_3) split(Nil, RI1box_3);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_4) split(Nil, RI1box_4);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_5) split(Nil, RI1box_5);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_6) split(Nil, RI1box_6);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_7) split(Nil, RI1box_7);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_8) split(Nil, RI1box_8);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI1_9) split(Nil, RI1box_9);

```

```
//Re-Infezioni del SECONDO tipo
```

```

when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_1) split(Nil, RI2box_1);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_2) split(Nil, RI2box_2);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_3) split(Nil, RI2box_3);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_4) split(Nil, RI2box_4);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_5) split(Nil, RI2box_5);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_6) split(Nil, RI2box_6);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_7) split(Nil, RI2box_7);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_8) split(Nil, RI2box_8);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI2_9) split(Nil, RI2box_9);

```

```

//Re-Infezioni del TERZO tipo
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_1) split(Nil, RI3box_1);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_2) split(Nil, RI3box_2);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_3) split(Nil, RI3box_3);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_4) split(Nil, RI3box_4);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_5) split(Nil, RI3box_5);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_6) split(Nil, RI3box_6);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_7) split(Nil, RI3box_7);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_8) split(Nil, RI3box_8);
when(RSbox : |RSbox| > 0 : RI3_9) split(Nil, RI3box_9);

//Morti in compartimento RS
when(RSbox : |RSbox| > 0 : mortiRS) delete(1);

//Regressioni dalla seconda infezione PRIMO tipo
when(RI1box_1 : |RI1box_1| > 0 : RSI1_1)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_2 : |RI1box_2| > 0 : RSI1_2)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_3 : |RI1box_3| > 0 : RSI1_3)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_4 : |RI1box_4| > 0 : RSI1_4)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_5 : |RI1box_5| > 0 : RSI1_5)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_6 : |RI1box_6| > 0 : RSI1_6)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_7 : |RI1box_7| > 0 : RSI1_7)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_8 : |RI1box_8| > 0 : RSI1_8)split(Nil, RSbox);
when(RI1box_9 : |RI1box_9| > 0 : RSI1_9)split(Nil, RSbox);
//Morti
when(RI1box_1 : |RI1box_1| > 0 : mortiRI1_1) delete(1);
when(RI1box_2 : |RI1box_2| > 0 : mortiRI1_2) delete(1);
when(RI1box_3 : |RI1box_3| > 0 : mortiRI1_3) delete(1);
when(RI1box_4 : |RI1box_4| > 0 : mortiRI1_4) delete(1);
when(RI1box_5 : |RI1box_5| > 0 : mortiRI1_5) delete(1);
when(RI1box_6 : |RI1box_6| > 0 : mortiRI1_6) delete(1);
when(RI1box_7 : |RI1box_7| > 0 : mortiRI1_7) delete(1);
when(RI1box_8 : |RI1box_8| > 0 : mortiRI1_8) delete(1);
when(RI1box_9 : |RI1box_9| > 0 : mortiRI1_9) delete(1);

//Regressioni dalla seconda infezione SECONDO tipo
when(RI2box_1 : |RI2box_1| > 0 : RSI2_1)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_2 : |RI2box_2| > 0 : RSI2_2)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_3 : |RI2box_3| > 0 : RSI2_3)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_4 : |RI2box_4| > 0 : RSI2_4)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_5 : |RI2box_5| > 0 : RSI2_5)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_6 : |RI2box_6| > 0 : RSI2_6)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_7 : |RI2box_7| > 0 : RSI2_7)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_8 : |RI2box_8| > 0 : RSI2_8)split(Nil, RSbox);
when(RI2box_9 : |RI2box_9| > 0 : RSI2_9)split(Nil, RSbox);
//Morti
when(RI2box_1 : |RI2box_1| > 0 : mortiRI2_1) delete(1);
when(RI2box_2 : |RI2box_2| > 0 : mortiRI2_2) delete(1);
when(RI2box_3 : |RI2box_3| > 0 : mortiRI2_3) delete(1);
when(RI2box_4 : |RI2box_4| > 0 : mortiRI2_4) delete(1);
when(RI2box_5 : |RI2box_5| > 0 : mortiRI2_5) delete(1);
when(RI2box_6 : |RI2box_6| > 0 : mortiRI2_6) delete(1);
when(RI2box_7 : |RI2box_7| > 0 : mortiRI2_7) delete(1);
when(RI2box_8 : |RI2box_8| > 0 : mortiRI2_8) delete(1);
when(RI2box_9 : |RI2box_9| > 0 : mortiRI2_9) delete(1);

//Regressioni dalla seconda infezione TERZO tipo
when(RI3box_1 : |RI3box_1| > 0 : RSI3_1)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_2 : |RI3box_2| > 0 : RSI3_2)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_3 : |RI3box_3| > 0 : RSI3_3)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_4 : |RI3box_4| > 0 : RSI3_4)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_5 : |RI3box_5| > 0 : RSI3_5)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_6 : |RI3box_6| > 0 : RSI3_6)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_7 : |RI3box_7| > 0 : RSI3_7)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_8 : |RI3box_8| > 0 : RSI3_8)split(Nil, RSbox);
when(RI3box_9 : |RI3box_9| > 0 : RSI3_9)split(Nil, RSbox);
//Morti
when(RI3box_1 : |RI3box_1| > 0 : mortiRI3_1) delete(1);
when(RI3box_2 : |RI3box_2| > 0 : mortiRI3_2) delete(1);
when(RI3box_3 : |RI3box_3| > 0 : mortiRI3_3) delete(1);
when(RI3box_4 : |RI3box_4| > 0 : mortiRI3_4) delete(1);
when(RI3box_5 : |RI3box_5| > 0 : mortiRI3_5) delete(1);

```

```

when(RI3box_6 : |RI3box_6| > 0 : mortiRI3_6) delete(1);
when(RI3box_7 : |RI3box_7| > 0 : mortiRI3_7) delete(1);
when(RI3box_8 : |RI3box_8| > 0 : mortiRI3_8) delete(1);
when(RI3box_9 : |RI3box_9| > 0 : mortiRI3_9) delete(1);

//Valori iniziali del sistema
Sbox = 1000; I1box_1 = 80; I2box_1 = 60; I3box_1 = 32; I1box_2 = 15; I2box_2 = 10;
I3box_2 = 8; I1box_3 = 8; I2box_3 = 7; I3box_3 = 12; I1box_4 = 7; I2box_4 = 6;
I3box_4 = 18; I1box_5 = 5; I2box_5 = 5; I3box_5 = 21; I1box_6 = 4; I2box_6 = 4;
I3box_6 = 21; I1box_7 = 3; I2box_7 = 3; I3box_7 = 18; I1box_8 = 2; I2box_8 = 2;
I3box_8 = 17; I1box_9 = 1; I2box_9 = 1; I3box_9 = 10; RI1box_1 = 0; RI1box_2 = 0;
RI1box_3 = 0; RI1box_4 = 0; RI1box_5 = 0; RI1box_6 = 0; RI1box_7 = 0; RI1box_8 = 0;
RI1box_9 = 0; RI2box_1 = 0; RI2box_2 = 0; RI2box_3 = 0; RI2box_4 = 0; RI2box_5 = 0;
RI2box_6 = 0; RI2box_7 = 0; RI2box_8 = 0; RI2box_9 = 0; RI3box_1 = 0; RI3box_2 = 0;
RI3box_3 = 0; RI3box_4 = 0; RI3box_5 = 0; RI3box_6 = 0; RI3box_7 = 0; RI3box_8 = 0;
RI3box_9 = 0; RSbox = 0;

```

A.2 Bio-PEPA

A.2.1 Programma del modello senza distinzione per classi di età

```

% HPV Modello senza distinzione per classi

%biopepa.simulation.stoptime: 10
%biopepa.independent.replications: 3
%biopepa.report.simulations.every: 10
%biopepa.show.all.replications: true
%stochkit.opt.progress.interval: 10

%          l          r          lc
% Susceptible --> Infectious --> RecoveredSusceptible <--> RecoveredInfected
%
%          rc
% lc = 0.90*1
% ODEs:
%
% dS/dt = [1 - l1 - l2 - l3 - mu] S
%
% dI1/dt = l1 S + [1 - r1 - mu] I1
% dI2/dt = l2 S + [1 - r2 - mu] I2
% dI3/dt = l3 S + [1 - r3 - mu] I3
%
% dRS/dt = r1 I1 + r2 I2 + r3 I3 + rc1 RI1 + rc2 RI2 + rc3 RI3 + [1 - lc1 - lc2 -lc3 - mu] RS
%
% dRI1/dt = lc1 RS +[1 - rc1 - mu] RI1
% dRI2/dt = lc2 RS +[1 - rc2 - mu] RI2
% dRI3/dt = lc3 RS +[1 - rc3 - mu] RI3

%Dinamica delle nascite e decessi nei vari compartimenti
births = [ (S + I1 + I2 + I3 + RS + RI1 + RI2 + RI3) * n ];
deathS = [ S * mu ];
deathI1 = [ I1 * mu ];
deathI2 = [ I2 * mu ];
deathI3 = [ I3 * mu ];
deathRS = [ RS * mu ];
deathRI1 = [ RI1 * mu ];
deathRI2 = [ RI2 * mu ];
deathRI3 = [ RI3 * mu ];
%Infetti tipo 1, 2 e 3
infect1 = [ l1 * S + (1 - r1) * I1 ];
infect2 = [ l2 * S + (1 - r2) * I2 ];
infect3 = [ l3 * S + (1 - r3) * I3 ];
%Regressioni dalla prima infezione tipo 1, 2 e 3
recover1 = [ r1 * I1 - l1*0.9 * RS ];
recover2 = [ r2 * I2 - l2*0.9 * RS ];
recover3 = [ r3 * I3 - l3*0.9 * RS ];
%Reinfezione
reInfect1 = [ l1*0.9 * RS + (1 - rc1) * RI1 ];
reInfect2 = [ l2*0.9 * RS + (1 - rc2) * RI2 ];
reInfect3 = [ l3*0.9 * RS + (1 - rc3) * RI3 ];

```

```

%Regressione dalla seconda o successiva infezione
reRecover1 = [ rc1 * RI1 ];
reRecover2 = [ rc2 * RI2 ];
reRecover3 = [ rc3 * RI3 ];

%Dinamica del modello
S = infect1<< + infect2<< + infect3<< + births>> + deathS<< ;
I1 = infect1>> + recover1<< + deathI1<< ;
I2 = infect2>> + recover2<< + deathI2<< ;
I3 = infect3>> + recover3<< + deathI3<< ;
RS = recover1>> + recover2>> + recover3>> + reRecover1>> + reRecover2>>
    + reRecover3>> + reInfect1<< + reInfect2<< + reInfect3<< + deathRS<<;
RI1 = reInfect1>> + reRecover1<< + deathRI1<< ;
RI2 = reInfect2>> + reRecover2<< + deathRI2<< ;
RI3 = reInfect3>> + reRecover3<< + deathRI3<< ;

//Parametri del sistema
l1 = 0.11; l2 = 0.17; l3 = 0.41;
r1 = 0.99; r2 = 0.99; r3 = 0.99;
rc1 = 0.95; rc2 = 0.95; rc3 = 0.95;
mu = 0.0097; n = 0.0093;

//Valori iniziali del sistema
S = 1000; RS = 0;
I1 = 30; I2 = 8; I3 = 5;
RI1 = 0; RI2 = 0; RI3 = 0;

```

A.2.2 Programma del modello per classi di età

```

% HPV modello con matrice dei contatti

%biopepa.simulation.stoptime: 10
%biopepa.independent.replications: 2
%biopepa.report.simulations.every: 100
%biopepa.show.all.replications: true
%stochkit.opt.progress.interval: 10

%          l          r          lc
% Susceptible --> Infectious --> RecoveredSusceptible <--> RecoveredInfected
%
%          rc
% lc = 0.90*1
% ODEs:
%
% dS/dt = [1 - l1 - l2 - l3 - mu] S
%
% dI1/dt = S + [1 - r1 - mu] I1
% dI2/dt = l2 S + [1 - r2 - mu] I2
% dI3/dt = l3 S + [1 - r3 - mu] I3
%
% dRS/dt = r1 I1 + r2 I2 + r3 I3 + rc1 RI1 + rc2 RI2 + rc3 RI3 + [1 - lc1 - lc2 -lc3 - mu] RS
%
% dRI1/dt = lc1 RS +[1 - rc1 - mu] RI1
% dRI2/dt = lc2 RS +[1 - rc2 - mu] RI2
% dRI3/dt = lc3 RS +[1 - rc3 - mu] RI3

%Nascite e morti
births = [ (S + I1_1 + I1_2 + I1_3 + I1_4 + I1_5 + I1_6 + I1_7 + I1_8 + I1_9 + I2_1
    + I2_2 + I2_3 + I2_4 + I2_5 + I2_6 + I2_7 + I2_8 + I2_9 + I3_1 + I3_2 + I3_3
    + I3_4 + I3_5 + I3_6 + I3_7 + I3_8 + I3_9 + RS + RI1_1 + RI1_2 + RI1_3
    + RI1_4 + RI1_5 + RI1_6 + RI1_7 + RI1_8 + RI1_9 + RI2_1 + RI2_2 + RI2_3
    + RI2_4 + RI2_5 + RI2_6 + RI2_7 + RI2_8 + RI2_9 + RI3_1 + RI3_2 + RI3_3
    + RI3_4 + RI3_5 + RI3_6 + RI3_7 + RI3_8 + RI3_9) * n ];

deathS = [ S * mu ];
deathI1_1 = [ I1_1 * mu ]; deathI1_2 = [ I1_2 * mu ];
deathI1_3 = [ I1_3 * mu ]; deathI1_4 = [ I1_4 * mu ];
deathI1_5 = [ I1_5 * mu ]; deathI1_6 = [ I1_6 * mu ];
deathI1_7 = [ I1_7 * mu ]; deathI1_8 = [ I1_8 * mu ];
deathI1_9 = [ I1_9 * mu ]; deathI2_1 = [ I2_1 * mu ];
deathI2_2 = [ I2_2 * mu ]; deathI2_3 = [ I2_3 * mu ];
deathI2_4 = [ I2_4 * mu ]; deathI2_5 = [ I2_5 * mu ];

```

```

deathI2_6 = [ I2_6 * mu ]; deathI2_7 = [ I2_7 * mu ];
deathI2_8 = [ I2_8 * mu ]; deathI2_9 = [ I2_9 * mu ];
deathI3_1 = [ I3_1 * mu ]; deathI3_2 = [ I3_2 * mu ];
deathI3_3 = [ I3_3 * mu ]; deathI3_4 = [ I3_4 * mu ];
deathI3_5 = [ I3_5 * mu ]; deathI3_6 = [ I3_6 * mu ];
deathI3_7 = [ I3_7 * mu ]; deathI3_8 = [ I3_8 * mu ];
deathI3_9 = [ I3_9 * mu ];

deathRS = [ RS * mu ];
deathRI1_1 = [ RI1_1 * mu ]; deathRI1_2 = [ RI1_2 * mu ];
deathRI1_3 = [ RI1_3 * mu ]; deathRI1_4 = [ RI1_4 * mu ];
deathRI1_5 = [ RI1_5 * mu ]; deathRI1_6 = [ RI1_6 * mu ];
deathRI1_7 = [ RI1_7 * mu ]; deathRI1_8 = [ RI1_8 * mu ];
deathRI1_9 = [ RI1_9 * mu ]; deathRI2_1 = [ RI2_1 * mu ];
deathRI2_2 = [ RI2_2 * mu ]; deathRI2_3 = [ RI2_3 * mu ];
deathRI2_4 = [ RI2_4 * mu ]; deathRI2_5 = [ RI2_5 * mu ];
deathRI2_6 = [ RI2_6 * mu ]; deathRI2_7 = [ RI2_7 * mu ];
deathRI2_8 = [ RI2_8 * mu ]; deathRI2_9 = [ RI2_9 * mu ];
deathRI3_1 = [ RI3_1 * mu ]; deathRI3_2 = [ RI3_2 * mu ];
deathRI3_3 = [ RI3_3 * mu ]; deathRI3_4 = [ RI3_4 * mu ];
deathRI3_5 = [ RI3_5 * mu ]; deathRI3_6 = [ RI3_6 * mu ];
deathRI3_7 = [ RI3_7 * mu ]; deathRI3_8 = [ RI3_8 * mu ];
deathRI3_9 = [ RI3_9 * mu ];

%Infetti PRIMO tipo
infect1_1 = [ lambda(1, I1_1, RI1_1) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_1 ];
infect1_2 = [ lambda(2, I1_2, RI1_2) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_2 ];
infect1_3 = [ lambda(3, I1_3, RI1_3) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_3 ];
infect1_4 = [ lambda(4, I1_4, RI1_4) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_4 ];
infect1_5 = [ lambda(5, I1_5, RI1_5) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_5 ];
infect1_6 = [ lambda(6, I1_6, RI1_6) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_6 ];
infect1_7 = [ lambda(7, I1_7, RI1_7) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_7 ];
infect1_8 = [ lambda(8, I1_8, RI1_8) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_8 ];
infect1_9 = [ lambda(9, I1_9, RI1_9) * (1 - e1) * S + (1 - r1) * I1_9 ];

%Infetti SECONDO tipo
infect2_1 = [ lambda(1, I2_1, RI2_1) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_1 ];
infect2_2 = [ lambda(2, I2_2, RI2_2) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_2 ];
infect2_3 = [ lambda(3, I2_3, RI2_3) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_3 ];
infect2_4 = [ lambda(4, I2_4, RI2_4) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_4 ];
infect2_5 = [ lambda(5, I2_5, RI2_5) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_5 ];
infect2_6 = [ lambda(6, I2_6, RI2_6) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_6 ];
infect2_7 = [ lambda(7, I2_7, RI2_7) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_7 ];
infect2_8 = [ lambda(8, I2_8, RI2_8) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_8 ];
infect2_9 = [ lambda(9, I2_9, RI2_9) * (1 - e2) * S + (1 - r2) * I2_9 ];

%Infetti TERZO tipo
infect3_1 = [ lambda(1, I3_1, RI3_1) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_1 ];
infect3_2 = [ lambda(2, I3_2, RI3_2) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_2 ];
infect3_3 = [ lambda(3, I3_3, RI3_3) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_3 ];
infect3_4 = [ lambda(4, I3_4, RI3_4) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_4 ];
infect3_5 = [ lambda(5, I3_5, RI3_5) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_5 ];
infect3_6 = [ lambda(6, I3_6, RI3_6) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_6 ];
infect3_7 = [ lambda(7, I3_7, RI3_7) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_7 ];
infect3_8 = [ lambda(8, I3_8, RI3_8) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_8 ];
infect3_9 = [ lambda(9, I3_9, RI3_9) * (1 - e3) * S + (1 - r3) * I3_9 ];

%Tassi di regressione con tassi per classi
%PRIMO tipo
recover1_1 = [ r1 * I1_1 - (lambda(1, I1_1, RI1_1) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_2 = [ r1 * I1_2 - (lambda(2, I1_2, RI1_2) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_3 = [ r1 * I1_3 - (lambda(3, I1_3, RI1_3) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_4 = [ r1 * I1_4 - (lambda(4, I1_4, RI1_4) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_5 = [ r1 * I1_5 - (lambda(5, I1_5, RI1_5) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_6 = [ r1 * I1_6 - (lambda(6, I1_6, RI1_6) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_7 = [ r1 * I1_7 - (lambda(7, I1_7, RI1_7) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_8 = [ r1 * I1_8 - (lambda(8, I1_8, RI1_8) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
recover1_9 = [ r1 * I1_9 - (lambda(9, I1_9, RI1_9) * (1 - e1) * 0.90) * RS ];
%SECONDO tipo
recover2_1 = [ r2 * I2_1 - (lambda(1, I2_1, RI2_1) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_2 = [ r2 * I2_2 - (lambda(2, I2_2, RI2_2) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_3 = [ r2 * I2_3 - (lambda(3, I2_3, RI2_3) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_4 = [ r2 * I2_4 - (lambda(4, I2_4, RI2_4) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];

```

```

recover2_5 = [ r2 * I2_5 - (lambda(5, I2_5, RI2_5) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_6 = [ r2 * I2_6 - (lambda(6, I2_6, RI2_6) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_7 = [ r2 * I2_7 - (lambda(7, I2_7, RI2_7) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_8 = [ r2 * I2_8 - (lambda(8, I2_8, RI2_8) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
recover2_9 = [ r2 * I2_9 - (lambda(9, I2_9, RI2_9) * (1 - e2) * 0.90) * RS ];
%TERZO tipo
recover3_1 = [ r3 * I3_1 - (lambda(1, I3_1, RI3_1) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_2 = [ r3 * I3_2 - (lambda(2, I3_2, RI3_2) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_3 = [ r3 * I3_3 - (lambda(3, I3_3, RI3_3) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_4 = [ r3 * I3_4 - (lambda(4, I3_4, RI3_4) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_5 = [ r3 * I3_5 - (lambda(5, I3_5, RI3_5) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_6 = [ r3 * I3_6 - (lambda(6, I3_6, RI3_6) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_7 = [ r3 * I3_7 - (lambda(7, I3_7, RI3_7) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_8 = [ r3 * I3_8 - (lambda(8, I3_8, RI3_8) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];
recover3_9 = [ r3 * I3_9 - (lambda(9, I3_9, RI3_9) * (1 - e3) * 0.90) * RS ];

%Tassi di re-infezione con tassi per classi
%PRIMO tipo
reInfect1_1 = [ (lambda(1, I1_1, RI1_1) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_1 ];
reInfect1_2 = [ (lambda(2, I1_2, RI1_2) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_2 ];
reInfect1_3 = [ (lambda(3, I1_3, RI1_3) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_3 ];
reInfect1_4 = [ (lambda(4, I1_4, RI1_4) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_4 ];
reInfect1_5 = [ (lambda(5, I1_5, RI1_5) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_5 ];
reInfect1_6 = [ (lambda(6, I1_6, RI1_6) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_6 ];
reInfect1_7 = [ (lambda(7, I1_7, RI1_7) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_7 ];
reInfect1_8 = [ (lambda(8, I1_8, RI1_8) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_8 ];
reInfect1_9 = [ (lambda(9, I1_9, RI1_9) * (1 - e1) * 0.90) * RS + (1 - rc1) * RI1_9 ];
%SECONDO tipo
reInfect2_1 = [ (lambda(1, I2_1, RI2_1) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_1 ];
reInfect2_2 = [ (lambda(2, I2_2, RI2_2) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_2 ];
reInfect2_3 = [ (lambda(3, I2_3, RI2_3) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_3 ];
reInfect2_4 = [ (lambda(4, I2_4, RI2_4) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_4 ];
reInfect2_5 = [ (lambda(5, I2_5, RI2_5) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_5 ];
reInfect2_6 = [ (lambda(6, I2_6, RI2_6) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_6 ];
reInfect2_7 = [ (lambda(7, I2_7, RI2_7) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_7 ];
reInfect2_8 = [ (lambda(8, I2_8, RI2_8) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_8 ];
reInfect2_9 = [ (lambda(9, I2_9, RI2_9) * (1 - e2) * 0.90) * RS + (1 - rc2) * RI2_9 ];
%TERZO tipo
reInfect3_1 = [ (lambda(1, I3_1, RI3_1) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_1 ];
reInfect3_2 = [ (lambda(2, I3_2, RI3_2) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_2 ];
reInfect3_3 = [ (lambda(3, I3_3, RI3_3) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_3 ];
reInfect3_4 = [ (lambda(4, I3_4, RI3_4) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_4 ];
reInfect3_5 = [ (lambda(5, I3_5, RI3_5) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_5 ];
reInfect3_6 = [ (lambda(6, I3_6, RI3_6) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_6 ];
reInfect3_7 = [ (lambda(7, I3_7, RI3_7) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_7 ];
reInfect3_8 = [ (lambda(8, I3_8, RI3_8) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_8 ];
reInfect3_9 = [ (lambda(9, I3_9, RI3_9) * (1 - e3) * 0.90) * RS + (1 - rc3) * RI3_9 ];

%Tassi di regressione dalla seconda infezione con tassi per classi
%PRIMO tipo
reRecover1_1 = [ rc1 * RI1_1 ];
reRecover1_2 = [ rc1 * RI1_2 ];
reRecover1_3 = [ rc1 * RI1_3 ];
reRecover1_4 = [ rc1 * RI1_4 ];
reRecover1_5 = [ rc1 * RI1_5 ];
reRecover1_6 = [ rc1 * RI1_6 ];
reRecover1_7 = [ rc1 * RI1_7 ];
reRecover1_8 = [ rc1 * RI1_8 ];
reRecover1_9 = [ rc1 * RI1_9 ];
%SECONDO tipo
reRecover2_1 = [ rc2 * RI2_1 ];
reRecover2_2 = [ rc2 * RI2_2 ];
reRecover2_3 = [ rc2 * RI2_3 ];
reRecover2_4 = [ rc2 * RI2_4 ];
reRecover2_5 = [ rc2 * RI2_5 ];
reRecover2_6 = [ rc2 * RI2_6 ];
reRecover2_7 = [ rc2 * RI2_7 ];
reRecover2_8 = [ rc2 * RI2_8 ];
reRecover2_9 = [ rc2 * RI2_9 ];
%TERZO tipo
reRecover3_1 = [ rc3 * RI3_1 ];
reRecover3_2 = [ rc3 * RI3_2 ];
reRecover3_3 = [ rc3 * RI3_3 ];

```

```

reRecover3_4 = [ rc3 * RI3_4 ];
reRecover3_5 = [ rc3 * RI3_5 ];
reRecover3_6 = [ rc3 * RI3_6 ];
reRecover3_7 = [ rc3 * RI3_7 ];
reRecover3_8 = [ rc3 * RI3_8 ];
reRecover3_9 = [ rc3 * RI3_9 ];

S = infect1_1<< + infect1_2<< + infect1_3<< + infect1_4<< + infect1_5<< + infect1_6<<
  + infect1_7<< + infect1_8<< + infect1_9<< + infect2_1<< + infect2_2<< + infect2_3<<
  + infect2_4<< + infect2_5<< + infect2_6<< + infect2_7<< + infect2_8<< + infect2_9<<
  + infect3_1<< + infect3_2<< + infect3_3<< + infect3_4<< + infect3_5<< + infect3_6<<
  + infect3_7<< + infect3_8<< + infect3_9<< + births>> + deathS<< ;

I1_1 = infect1_1>> + recover1_1<< + deathI1_1<< ;
I1_2 = infect1_2>> + recover1_2<< + deathI1_2<< ;
I1_3 = infect1_3>> + recover1_3<< + deathI1_3<< ;
I1_4 = infect1_4>> + recover1_4<< + deathI1_4<< ;
I1_5 = infect1_5>> + recover1_5<< + deathI1_5<< ;
I1_6 = infect1_6>> + recover1_6<< + deathI1_6<< ;
I1_7 = infect1_7>> + recover1_7<< + deathI1_7<< ;
I1_8 = infect1_8>> + recover1_8<< + deathI1_8<< ;
I1_9 = infect1_9>> + recover1_9<< + deathI1_9<< ;
I2_1 = infect2_1>> + recover2_1<< + deathI2_1<< ;
I2_2 = infect2_2>> + recover2_2<< + deathI2_2<< ;
I2_3 = infect2_3>> + recover2_3<< + deathI2_3<< ;
I2_4 = infect2_4>> + recover2_4<< + deathI2_4<< ;
I2_5 = infect2_5>> + recover2_5<< + deathI2_5<< ;
I2_6 = infect2_6>> + recover2_6<< + deathI2_6<< ;
I2_7 = infect2_7>> + recover2_7<< + deathI2_7<< ;
I2_8 = infect2_8>> + recover2_8<< + deathI2_8<< ;
I2_9 = infect2_9>> + recover2_9<< + deathI2_9<< ;
I3_1 = infect3_1>> + recover3_1<< + deathI3_1<< ;
I3_2 = infect3_2>> + recover3_2<< + deathI3_2<< ;
I3_3 = infect3_3>> + recover3_3<< + deathI3_3<< ;
I3_4 = infect3_4>> + recover3_4<< + deathI3_4<< ;
I3_5 = infect3_5>> + recover3_5<< + deathI3_5<< ;
I3_6 = infect3_6>> + recover3_6<< + deathI3_6<< ;
I3_7 = infect3_7>> + recover3_7<< + deathI3_7<< ;
I3_8 = infect3_8>> + recover3_8<< + deathI3_8<< ;
I3_9 = infect3_9>> + recover3_9<< + deathI3_9<< ;

RS = recover1_1>> + recover1_2>> + recover1_3>> + recover1_4>> + recover1_5>>
  + recover1_6>> + recover1_7>> + recover1_8>> + recover1_9>> + recover2_1>>
  + recover2_2>> + recover2_3>> + recover2_4>> + recover2_5>> + recover2_6>>
  + recover2_7>> + recover2_8>> + recover2_9>> + recover3_1>> + recover3_2>>
  + recover3_3>> + recover3_4>> + recover3_5>> + recover3_6>> + recover3_7>>
  + recover3_8>> + recover3_9>> + reRecover1_1>> + reRecover1_2>> + reRecover1_3>>
  + reRecover1_4>> + reRecover1_5>> + reRecover1_6>> + reRecover1_7>> + reRecover1_8>>
  + reRecover1_9>> + reRecover2_1>> + reRecover2_2>> + reRecover2_3>> + reRecover2_4>>
  + reRecover2_5>> + reRecover2_6>> + reRecover2_7>> + reRecover2_8>> + reRecover2_9>>
  + reRecover3_1>> + reRecover3_2>> + reRecover3_3>> + reRecover3_4>> + reRecover3_5>>
  + reRecover3_6>> + reRecover3_7>> + reRecover3_8>> + reRecover3_9>> + reInfect1_1<<
  + reInfect1_2<< + reInfect1_3<< + reInfect1_4<< + reInfect1_5<< + reInfect1_6<<
  + reInfect1_7<< + reInfect1_8<< + reInfect1_9<< + reInfect2_1<< + reInfect2_2<<
  + reInfect2_3<< + reInfect2_4<< + reInfect2_5<< + reInfect2_6<< + reInfect2_7<<
  + reInfect2_8<< + reInfect2_9<< + reInfect3_1<< + reInfect3_2<< + reInfect3_3<<
  + reInfect3_4<< + reInfect3_5<< + reInfect3_6<< + reInfect3_7<< + reInfect3_8<<
  + reInfect3_9<< + deathRS<<;

RI1_1 = reInfect1_1>> + reRecover1_1<< + deathRI1_1<< ;
RI1_2 = reInfect1_2>> + reRecover1_2<< + deathRI1_2<< ;
RI1_3 = reInfect1_3>> + reRecover1_3<< + deathRI1_3<< ;
RI1_4 = reInfect1_4>> + reRecover1_4<< + deathRI1_4<< ;
RI1_5 = reInfect1_5>> + reRecover1_5<< + deathRI1_5<< ;
RI1_6 = reInfect1_6>> + reRecover1_6<< + deathRI1_6<< ;
RI1_7 = reInfect1_7>> + reRecover1_7<< + deathRI1_7<< ;
RI1_8 = reInfect1_8>> + reRecover1_8<< + deathRI1_8<< ;
RI1_9 = reInfect1_9>> + reRecover1_9<< + deathRI1_9<< ;

RI2_1 = reInfect2_1>> + reRecover2_1<< + deathRI2_1<< ;
RI2_2 = reInfect2_2>> + reRecover2_2<< + deathRI2_2<< ;
RI2_3 = reInfect2_3>> + reRecover2_3<< + deathRI2_3<< ;
RI2_4 = reInfect2_4>> + reRecover2_4<< + deathRI2_4<< ;
RI2_5 = reInfect2_5>> + reRecover2_5<< + deathRI2_5<< ;
RI2_6 = reInfect2_6>> + reRecover2_6<< + deathRI2_6<< ;
RI2_7 = reInfect2_7>> + reRecover2_7<< + deathRI2_7<< ;

```

```

RI2_8 = reInfect2_8>> + reRecover2_8<< + deathRI2_8<< ;
RI2_9 = reInfect2_9>> + reRecover2_9<< + deathRI2_9<< ;

RI3_1 = reInfect3_1>> + reRecover3_1<< + deathRI3_1<< ;
RI3_2 = reInfect3_2>> + reRecover3_2<< + deathRI3_2<< ;
RI3_3 = reInfect3_3>> + reRecover3_3<< + deathRI3_3<< ;
RI3_4 = reInfect3_4>> + reRecover3_4<< + deathRI3_4<< ;
RI3_5 = reInfect3_5>> + reRecover3_5<< + deathRI3_5<< ;
RI3_6 = reInfect3_6>> + reRecover3_6<< + deathRI3_6<< ;
RI3_7 = reInfect3_7>> + reRecover3_7<< + deathRI3_7<< ;
RI3_8 = reInfect3_8>> + reRecover3_8<< + deathRI3_8<< ;
RI3_9 = reInfect3_9>> + reRecover3_9<< + deathRI3_9<< ;

(S <infect1_2> RS)

double lambda(int classe, double i, double ri){
    double retVal = 0.0;

    double BW[10][10]; BW[1][1] = 0.64;    BW[1][2] = 0.32;    BW[1][3] = 0.02;
    BW[1][4] = 0.02;    BW[1][5] = 0.0001; BW[1][6] = 0.0001; BW[1][7] = 0.0001;
    BW[1][8] = 0.0001; BW[1][9] = 0.0001; BW[2][1] = 0.01;    BW[2][2] = 0.5;
    BW[2][3] = 0.3;    BW[2][4] = 0.02;    BW[2][5] = 0.02;    BW[2][6] = 0.0001;
    BW[2][7] = 0.0001; BW[2][8] = 0.0001; BW[2][9] = 0.0001; BW[3][1] = 0.001;
    BW[3][2] = 0.01;    BW[3][3] = 0.36;    BW[3][4] = 0.23;    BW[3][5] = 0.02;
    BW[3][6] = 0.001;    BW[3][7] = 0.0001; BW[3][8] = 0.0001; BW[3][9] = 0.0001;
    BW[4][1] = 0.0001; BW[4][2] = 0.005;    BW[4][3] = 0.03;    BW[4][4] = 0.19;
    BW[4][5] = 0.1;    BW[4][6] = 0.02;    BW[4][7] = 0.02;    BW[4][8] = 0.0001;
    BW[4][9] = 0.0001; BW[5][1] = 0.0001; BW[5][2] = 0.0001; BW[5][3] = 0.002;
    BW[5][4] = 0.03;    BW[5][5] = 0.17;    BW[5][6] = 0.1;    BW[5][7] = 0.02;
    BW[5][8] = 0.02;    BW[5][9] = 0.0001; BW[6][1] = 0.0001; BW[6][2] = 0.0001;
    BW[6][3] = 0.0001; BW[6][4] = 0.001;    BW[6][5] = 0.02;    BW[6][6] = 0.12;
    BW[6][7] = 0.08;    BW[6][8] = 0.02;    BW[6][9] = 0.001;    BW[7][1] = 0.0001;
    BW[7][2] = 0.0001; BW[7][3] = 0.0001; BW[7][4] = 0.001;    BW[7][5] = 0.004;
    BW[7][6] = 0.01;    BW[7][7] = 0.08;    BW[7][8] = 0.05;    BW[7][9] = 0.01;
    BW[8][1] = 0.0001; BW[8][2] = 0.0001; BW[8][3] = 0.0001; BW[8][4] = 0.0001;
    BW[8][5] = 0.001;    BW[8][6] = 0.004;    BW[8][7] = 0.01;    BW[8][8] = 0.08;
    BW[8][9] = 0.05;    BW[9][1] = 0.0001; BW[9][2] = 0.0001; BW[9][3] = 0.0001;
    BW[9][4] = 0.0001; BW[9][5] = 0.0001; BW[9][6] = 0.0001; BW[9][7] = 0.001;
    BW[9][8] = 0.01;    BW[9][9] = 0.07;

    for (int k = 1; k <= 9; k++){
        retVal = retVal + BW[classe][k]/690;
    }
    retVal = retVal * (i + ri);

    return retVal;
}

%Valori iniziali del sistema
S = 1000; RS = 0; r1 = 0.99; r2 = 0.99; r3 = 0.99; rc1 = 0.95; rc2 = 0.95;
rc3 = 0.95; mu = 0.0097; n = 0.0093; e1 = 0; e2 = 0; e3 = 0;
I1_1 = 80; I1_2 = 15; I1_3 = 8; I1_4 = 7; I1_5 = 5; I1_6 = 4; I1_7 = 3; I1_8 = 2; I1_9 = 1;
I2_1 = 60; I2_2 = 10; I2_3 = 7; I2_4 = 6; I2_5 = 5; I2_6 = 4; I2_7 = 3; I2_8 = 2; I2_9 = 1;
I3_1 = 32; I3_2 = 8; I3_3 = 12; I3_4 = 18; I3_5 = 21; I3_6 = 21; I3_7 = 18; I3_8 = 17; I3_9 = 10;
RI1_1 = 0; RI1_2 = 0; RI1_3 = 0; RI1_4 = 0; RI1_5 = 0; RI1_6 = 0; RI1_7 = 0; RI1_8 = 0; RI1_9 = 0;
RI2_1 = 0; RI2_2 = 0; RI2_3 = 0; RI2_4 = 0; RI2_5 = 0; RI2_6 = 0; RI2_7 = 0; RI2_8 = 0; RI2_9 = 0;
RI3_1 = 0; RI3_2 = 0; RI3_3 = 0; RI3_4 = 0; RI3_5 = 0; RI3_6 = 0; RI3_7 = 0; RI3_8 = 0; RI3_9 = 0;

```

A.2.3 Script per il campionamento di valori casuali normalmente distribuiti del modello per classi di età

Il tasso λ è pari a 1 nel 20% dei casi (in media), 0 altrimenti.

```

double normalDist(int classe){
    double value;
    double y_rand;
    double x_rand;

    //prob infezione al contatto
    double mean = 20;
    double sqm = 5;

```

```

int y_max = ceil(1 / (sqm * 2.506628275));

do{
  y_rand = ((rand() % 999) * y_max) / 999;
  x_rand = rand() % 100;

  value = (1 / (sqm * 2.506628275)) * exp(-1 * pow((x_rand - mean),2) /
    / (2 * pow(sqm,2)));
}while (y_rand > value);

double r = rand() % 100;

if (r <= x_rand){
  return 1;
}else{
  return 0;
}
}

```

A.2.4 Modello definitivo per Bio-PEPA

Modello quattro classi di età e due tipi di infezioni (alto e basso rischio).

```

% HPV Matrice dei contatti

%biopepa.simulation.stoptime: 800
%biopepa.independent.replications: 1
%biopepa.report.simulations.every: 1
%biopepa.show.all.replications: true
%stochkit.opt.progress.interval: 10
%biopepa.report.title: Bio-PEPA HPV con Matrice dei Contatti

%          1          r          lc
% Susceptible --> Infectious --> RecoveredSusceptible <--> RecoveredInfected
%
%          rc
% lc = 0.90*1
%
% dS/dt = [1 - l1 - l2 - l3 - mu] S
%
% dI1/dt = l1 S + [1 - r1 - mu] I1
% dI2/dt = l2 S + [1 - r2 - mu] I2
% dI3/dt = l3 S + [1 - r3 - mu] I3
%
% dRS/dt = r1 I1 + r2 I2 + r3 I3 + rc1 RI1 + rc2 RI2 + rc3 RI3 + [1 - lc1 - lc2 -lc3 - mu] RS
%
% dRI1/dt = lc1 RS +[1 - rc1 - mu] RI1
% dRI2/dt = lc2 RS +[1 - rc2 - mu] RI2
% dRI3/dt = lc3 RS +[1 - rc3 - mu] RI3
% Modello con quattro classi di età e due tipi di infezione HR e LR

births_1 = [ (S_1 + I1_1 + I2_1 + RS_1 + RI1_1 + RI2_1) * n_1 ];
births_2 = [ (S_2 + I1_2 + I2_2 + RS_2 + RI1_2 + RI2_2) * n_2 ];
births_3 = [ (S_3 + I1_3 + I2_3 + RS_3 + RI1_3 + RI2_3) * n_3 ];
births_4 = [ (S_4 + I1_4 + I2_4 + RS_4 + RI1_4 + RI2_4) * n_4 ];

%Suscettibili nelle quattro classi di età
deathS_1 = [ S_1 * mu_1 ];
deathS_2 = [ S_2 * mu_2 ];
deathS_3 = [ S_3 * mu_3 ];
deathS_4 = [ S_4 * mu_4 ];

deathI1_1 = [ I1_1 * mu_1 ];
deathI1_2 = [ I1_2 * mu_2 ];
deathI1_3 = [ I1_3 * mu_3 ];
deathI1_4 = [ I1_4 * mu_4 ];

deathI2_1 = [ I2_1 * mu_1 ];
deathI2_2 = [ I2_2 * mu_2 ];
deathI2_3 = [ I2_3 * mu_3 ];
deathI2_4 = [ I2_4 * mu_4 ];

```

```

%COMPARTO DEI RECOVERED IN CLASSI
deathRS_1 = [ RS_1 * mu_1 ];
deathRS_2 = [ RS_2 * mu_2 ];
deathRS_3 = [ RS_3 * mu_3 ];
deathRS_4 = [ RS_4 * mu_4 ];

deathRI1_1 = [ RI1_1 * mu_1 ];
deathRI1_2 = [ RI1_2 * mu_2 ];
deathRI1_3 = [ RI1_3 * mu_3 ];
deathRI1_4 = [ RI1_4 * mu_4 ];

deathRI2_1 = [ RI2_1 * mu_1 ];
deathRI2_2 = [ RI2_2 * mu_2 ];
deathRI2_3 = [ RI2_3 * mu_3 ];
deathRI2_4 = [ RI2_4 * mu_4 ];

%Infetti PRIMO tipo
infect1_1 = [ lambda4classi(1, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e1)*S_1+(1-r1)*I1_1 ];
infect1_2 = [ lambda4classi(2, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e2)*S_2+(1-r1)*I1_2 ];
infect1_3 = [ lambda4classi(3, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e3)*S_3+(1-r1)*I1_3 ];
infect1_4 = [ lambda4classi(4, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e4)*S_4+(1-r1)*I1_4 ];

%Infetti SECONDO tipo
infect2_1 = [ lambda4classi(1, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*S_1+(1-r2)*I2_1 ];
infect2_2 = [ lambda4classi(2, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*S_2+(1-r2)*I2_2 ];
infect2_3 = [ lambda4classi(3, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*S_3+(1-r2)*I2_3 ];
infect2_4 = [ lambda4classi(4, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*S_4+(1-r2)*I2_4 ];

%Tassi di regressione con tassi per classi
%PRIMO tipo
recover1_1 = [ r1*I1_1-(lambda4classi(1, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e1)*0.90)*RS_1 ];
recover1_2 = [ r1*I1_2-(lambda4classi(2, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e2)*0.90)*RS_2 ];
recover1_3 = [ r1*I1_3-(lambda4classi(3, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e3)*0.90)*RS_3 ];
recover1_4 = [ r1*I1_4-(lambda4classi(4, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e4)*0.90)*RS_4 ];
%SECONDO tipo
recover2_1 = [ r2*I2_1-(lambda4classi(1, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_1 ];
recover2_2 = [ r2*I2_2-(lambda4classi(2, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_2 ];
recover2_3 = [ r2*I2_3-(lambda4classi(3, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_3 ];
recover2_4 = [ r2*I2_4-(lambda4classi(4, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_4 ];

%Tassi di re-infezione con tassi per classi
%PRIMO tipo
reInfect1_1 = [ (lambda4classi(1, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e1)*0.90)*RS_1+(1-rc1)*RI1_1 ];
reInfect1_2 = [ (lambda4classi(2, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e2)*0.90)*RS_2+(1-rc1)*RI1_2 ];
reInfect1_3 = [ (lambda4classi(3, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e3)*0.90)*RS_3+(1-rc1)*RI1_3 ];
reInfect1_4 = [ (lambda4classi(4, I1_1, I1_2, I1_3, I1_4, RI1_1, RI1_2, RI1_3, RI1_4)*(1-e4)*0.90)*RS_4+(1-rc1)*RI1_4 ];
%SECONDO tipo
reInfect2_1 = [ (lambda4classi(1, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_1+(1-rc2)*RI2_1 ];
reInfect2_2 = [ (lambda4classi(2, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_2+(1-rc2)*RI2_2 ];
reInfect2_3 = [ (lambda4classi(3, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_3+(1-rc2)*RI2_3 ];
reInfect2_4 = [ (lambda4classi(4, I2_1, I2_2, I2_3, I2_4, RI2_1, RI2_2, RI2_3, RI2_4)*0.90)*RS_4+(1-rc2)*RI2_4 ];

%Tassi di regressione dalla seconda infezione con tassi per classi
%PRIMO tipo
reRecover1_1 = [ rc1 * RI1_1 ];
reRecover1_2 = [ rc1 * RI1_2 ];
reRecover1_3 = [ rc1 * RI1_3 ];
reRecover1_4 = [ rc1 * RI1_4 ];
%SECONDO tipo
reRecover2_1 = [ rc2 * RI2_1 ];
reRecover2_2 = [ rc2 * RI2_2 ];
reRecover2_3 = [ rc2 * RI2_3 ];
reRecover2_4 = [ rc2 * RI2_4 ];

S_1 = infect1_1<< + infect2_1<< + deathS_1<< + births_1>> ;
S_2 = infect1_2<< + infect2_2<< + deathS_2<< + births_2>> ;
S_3 = infect1_3<< + infect2_3<< + deathS_3<< + births_3>> ;
S_4 = infect1_4<< + infect2_4<< + deathS_4<< + births_4>> ;

I1_1 = infect1_1>> + recover1_1<< + deathI1_1<< ;
I1_2 = infect1_2>> + recover1_2<< + deathI1_2<< ;
I1_3 = infect1_3>> + recover1_3<< + deathI1_3<< ;
I1_4 = infect1_4>> + recover1_4<< + deathI1_4<< ;

```

```

I2_1 = infect2_1>> + recover2_1<< + deathI2_1<< ;
I2_2 = infect2_2>> + recover2_2<< + deathI2_2<< ;
I2_3 = infect2_3>> + recover2_3<< + deathI2_3<< ;
I2_4 = infect2_4>> + recover2_4<< + deathI2_4<< ;

%COMPARTO RS IN CLASSI tipo_classe
RS_1 = recover1_1>> + recover2_1>> + reRecover1_1>> + reRecover2_1>> + reInfect1_1<< + reInfect2_1<< + deathRS_1<< ;
RS_2 = recover1_2>> + recover2_2>> + reRecover1_2>> + reRecover2_2>> + reInfect1_2<< + reInfect2_2<< + deathRS_2<< ;
RS_3 = recover1_3>> + recover2_3>> + reRecover1_3>> + reRecover2_3>> + reInfect1_3<< + reInfect2_3<< + deathRS_3<< ;
RS_4 = recover1_4>> + recover2_4>> + reRecover1_4>> + reRecover2_4>> + reInfect1_4<< + reInfect2_4<< + deathRS_4<< ;

%tipo_classe

RI1_1 = reInfect1_1>> + reRecover1_1<< + deathRI1_1<< ;
RI1_2 = reInfect1_2>> + reRecover1_2<< + deathRI1_2<< ;
RI1_3 = reInfect1_3>> + reRecover1_3<< + deathRI1_3<< ;
RI1_4 = reInfect1_4>> + reRecover1_4<< + deathRI1_4<< ;

RI2_1 = reInfect2_1>> + reRecover2_1<< + deathRI2_1<< ;
RI2_2 = reInfect2_2>> + reRecover2_2<< + deathRI2_2<< ;
RI2_3 = reInfect2_3>> + reRecover2_3<< + deathRI2_3<< ;
RI2_4 = reInfect2_4>> + reRecover2_4<< + deathRI2_4<< ;

(S_1 <infect1_2> RS_1)

//Condizioni iniziale del sistema - Fase di taratura
S_1 = 190; S_2 = 225; S_3 = 300; S_4 = 285;
RS_1 = 0; RS_2 = 0; RS_3 = 0; RS_4 = 0;
r1 = 0.99; r2 = 0.99; r3 = 0.99; r4 = 0.99;
rc1 = 0.95; rc2 = 0.95; rc3 = 0.95; rc4 = 0.95;
mu_1 = 0.0097; mu_2 = 0.0097; mu_3 = 0.0097; mu_4 = 0.0097;
n_1 = 0.0097; n_2 = 0.0097; n_3 = 0.0097; n_4 = 0.0097;
e1 = 0; e2 = 0; e3 = 0; e4 = 0;
I1_1 = 30; I1_2 = 14; I1_3 = 7; I1_4 = 10;
I2_1 = 12; I2_2 = 7; I2_3 = 10; I2_4 = 10;
RI1_1 = 0; RI1_2 = 0; RI1_3 = 0; RI1_4 = 0;
RI2_1 = 0; RI2_2 = 0; RI2_3 = 0; RI2_4 = 0;

//Condizioni iniziale del sistema - Simulazioni all'equilibrio
S_1 = 182; S_2 = 215; S_3 = 287; S_4 = 273;
RS_1 = 0; RS_2 = 0; RS_3 = 0; RS_4 = 0;
r1 = 0.99; r2 = 0.99; r3 = 0.99; r4 = 0.99;
rc1 = 0.95; rc2 = 0.95; rc3 = 0.95; rc4 = 0.95;
mu_1 = 0.0097; mu_2 = 0.0097; mu_3 = 0.0097; mu_4 = 0.0097;
n_1 = 0.0097; n_2 = 0.0097; n_3 = 0.0097; n_4 = 0.0097;
e1 = 0.7; e2 = 0; e3 = 0; e4 = 0;
I1_1 = 16; I1_2 = 11; I1_3 = 12; I1_4 = 8;
I2_1 = 8; I2_2 = 6; I2_3 = 6; I2_4 = 4;
RI1_1 = 16; RI1_2 = 11; RI1_3 = 12; RI1_4 = 8;
RI2_1 = 8; RI2_2 = 6; RI2_3 = 6; RI2_4 = 5;

//Funzione per il calcolo dei tassi di infezione lambda
double lambda4classi(int classe, double i_1, double i_2, double i_3, double i_4, double ri_1,
double ri_2, double ri_3, double ri_4){

double retVal;

if (i_1 < 0){i_1 = 0;}
if (i_2 < 0){i_2 = 0;}
if (i_3 < 0){i_3 = 0;}
if (i_4 < 0){i_4 = 0;}

if (ri_1 < 0){ri_1 = 0;}
if (ri_2 < 0){ri_2 = 0;}
if (ri_3 < 0){ri_3 = 0;}
if (ri_4 < 0){ri_4 = 0;}

double infect[5];
//Diviso due per considerare solo le infezioni delle femmine (metà della popolazione)
infect[1] = (i_1+ri_1)/2;
infect[2] = (i_2+ri_2)/2;

```

```

infect[3] = (i_3+ri_3)/2;
infect[4] = (i_4+ri_4)/2;

//Matrice dei contatti
double BW[5][5];
BW[1][1] = 2.6955;          BW[2][1] = 0.18545;
BW[1][2] = 0.2023;          BW[2][2] = 0.9955;
BW[1][3] = 0.0006;          BW[2][3] = 0.1116;
BW[1][4] = 0.0003;          BW[2][4] = 0.00075;

BW[3][1] = 0.00105;         BW[4][1] = 0.0003;
BW[3][2] = 0.11055;         BW[4][2] = 0.00075;
BW[3][3] = 0.395;           BW[4][3] = 0.0305;
BW[3][4] = 0.0555;          BW[4][4] = 0.085;

//Struttura per età della popolazione nell quattro classi
double STR[5];
STR[1] = 0.1892;  STR[2] = 0.2268;  STR[3] = 0.2986;  STR[4] = 0.2854;

double fattAdjust[5];
fattAdjust[1] = 2.05;  fattAdjust[2] = 0.98;  fattAdjust[3] = 0.52;  fattAdjust[4] = 0.0688;

for (int k = 1; k <= 4; k++){
    retVal = retVal + BW[classe][k]*(infect[k]/(1100*STR[k]))/fattAdjust[k];
}
return retVal;
}

//Funzione per il calcolo dei tassi di infezione lambda con matrice dei contatti campionata
double lambda4classi(int classe, double i_1, double i_2, double i_3, double i_4, double ri_1,
    double ri_2, double ri_3, double ri_4){

double retVal;

if (i_1 < 0){i_1 = 0;}
if (i_2 < 0){i_2 = 0;}
if (i_3 < 0){i_3 = 0;}
if (i_4 < 0){i_4 = 0;}

if (ri_1 < 0){ri_1 = 0;}
if (ri_2 < 0){ri_2 = 0;}
if (ri_3 < 0){ri_3 = 0;}
if (ri_4 < 0){ri_4 = 0;}

double infect[5];
//Diviso due per considerare solo le infezioni delle femmine (metà della popolazione)
infect[1] = (i_1+ri_1)/2;
infect[2] = (i_2+ri_2)/2;
infect[3] = (i_3+ri_3)/2;
infect[4] = (i_4+ri_4)/2;

//Matrice dei contatti
double BW[5][5];
BW[1][1] = Norm();          BW[2][1] = Norm();
BW[1][2] = Norm();          BW[2][2] = Norm();
BW[1][3] = Norm();          BW[2][3] = Norm();
BW[1][4] = Norm();          BW[2][4] = Norm();

BW[3][1] = Norm();          BW[4][1] = Norm();
BW[3][2] = Norm();          BW[4][2] = Norm();
BW[3][3] = Norm();          BW[4][3] = Norm();
BW[3][4] = Norm();          BW[4][4] = Norm();

//Struttura per età della popolazione nelle quattro classi
double STR[5];
STR[1] = 0.1892;  STR[2] = 0.2268;  STR[3] = 0.2986;  STR[4] = 0.2854;

double fattAdjust[5];
fattAdjust[1] = 2.05;  fattAdjust[2] = 0.98;  fattAdjust[3] = 0.52;  fattAdjust[4] = 0.0688;

for (int k = 1; k <= 4; k++){
    retVal = retVal + BW[classe][k]*(infect[k]/(1100*STR[k]))/fattAdjust[k];
}

```



```

}else{
  for (variabile in 1:stati){
    valoriNormalizzati[t,sim_c,variabile] <- valoriNormalizzati[t,sim_c,variabile]/d[t,sim_c,variabile]
  }

  n1 <- n2
  n2 <- n1 + passo
  t <- t + 1
  e <- e - 1
}
}

write.table(ciclo, file = paste("C:\\Temp\\contatore\\sim",sim_c,"_c",ciclo,".txt"), sep = "\t",col.names = NA)
}

X <- list()

for (sim_c in 1: simulazioni){
  file.remove(paste("C:\\Temp\\contatore\\sim",sim_c,"_c",ciclo,".txt"))
}

## valoriNormalizzati[tempo, simulazione, stato] (nuovo per ogni ciclo)

## rinnovato ad ogni ciclo, valori medi per ogni tempo e sqm per ogni passo temporale
mean_point <- array(0, dim=c(floor(Tmax/passso), stati))
varianza_t <- array(0, dim=c(floor(Tmax/passso), stati))

for (stato in 1: stati){
  for(tempo in 1:floor(Tmax/passso)){
    for (simulazione in 1:simulazioni){
      mean_point[tempo, stato] <- mean_point[tempo, stato] + valoriNormalizzati[tempo, simulazione, stato]
      varianza_t[tempo, stato] <- varianza_t[tempo, stato] + (valoriNormalizzati[tempo, simulazione, stato])^2
    }
  }
}

##Media dell'ultimo ciclo di simulazioni
mean_point <- mean_point/simulazioni

### Media e Varianza entro le 'n simulazioni' del ciclo nel tempo
mean_point_TOT <- mean_point_TOT + mean_point      ##Media totale tra tutti i cicli
#####varianza_t_TOT <- varianza_t_TOT + varianza_t
mean_point_Cicli[,ciclo,] <- mean_point

## Accorpamento delle classi
time <- mean_point[,1]
Susceptibili[[ciclo]] <- mean_point[,2]+mean_point[,3]+mean_point[,4]+mean_point[,5]
Infez1[[ciclo]] <- mean_point[,6]+mean_point[,7]+mean_point[,8]+mean_point[,9]
Infez2[[ciclo]] <- mean_point[,10]+mean_point[,11]+mean_point[,12]+mean_point[,13]
ReSusceptibili[[ciclo]] <- mean_point[,14]+mean_point[,15]+mean_point[,16]+mean_point[,17]
ReInfez1[[ciclo]] <- mean_point[,18]+mean_point[,19]+mean_point[,20]+mean_point[,21]
ReInfez2[[ciclo]] <- mean_point[,22]+mean_point[,23]+mean_point[,24]+mean_point[,25]

totClass1 <- array(0, c(floor(Tmax/passso)))
totClass2 <- array(0, c(floor(Tmax/passso)))
totClass3 <- array(0, c(floor(Tmax/passso)))
totClass4 <- array(0, c(floor(Tmax/passso)))

totClass1 <- mean(mean_point[,2]+mean_point[,6]+mean_point[,10]
  + mean_point[,14]+mean_point[,18]+mean_point[,22])
totClass2 <- mean(mean_point[,3]+mean_point[,7]+mean_point[,11]+mean_point[,15]+mean_point[,19]+mean_point[,23])
totClass3 <- mean(mean_point[,4]+mean_point[,8]+mean_point[,12]+mean_point[,16]+mean_point[,20]+mean_point[,24])
totClass4 <- mean(mean_point[,5]+mean_point[,9]+mean_point[,13]+mean_point[,17]+mean_point[,21]+mean_point[,25])

## Prevalenza HR per classe di età all'equilibrio
Infez1_Class[ciclo,1] <- (mean(mean_point[,6] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)])+
  mean(mean_point[,18] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)]))/totClass1*100
Infez1_Class[ciclo,2] <- (mean(mean_point[,7] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)])+
  mean(mean_point[,19] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)]))/totClass2*100
Infez1_Class[ciclo,3] <- (mean(mean_point[,8] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)])+
  mean(mean_point[,20] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)]))/totClass3*100
Infez1_Class[ciclo,4] <- (mean(mean_point[,9] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)])+
  mean(mean_point[,21] [(floor(Tmax/passso)-retr):floor(Tmax/passso)]))/totClass4*100

```

```

## Prevalenza basso rischio all'equilibrio
Infez2_Class[ciclo,1] <- (mean(mean_point[,10][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)]+
  mean(mean_point[,22][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass1*100
Infez2_Class[ciclo,2] <- (mean(mean_point[,11][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)]+
  mean(mean_point[,23][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass2*100
Infez2_Class[ciclo,3] <- (mean(mean_point[,12][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)]+
  mean(mean_point[,24][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass3*100
Infez2_Class[ciclo,4] <- (mean(mean_point[,13][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)]+
  mean(mean_point[,25][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass4*100

##Prevalenza HPV senza distinzioni all'equilibrio
InfezHPV[ciclo,1] <- (mean(mean_point[,6][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,10][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,18][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,22][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass1*100
InfezHPV[ciclo,2] <- (mean(mean_point[,7][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,11][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,19][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,23][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass2*100
InfezHPV[ciclo,3] <- (mean(mean_point[,8][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,12][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,20][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,24][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass3*100
InfezHPV[ciclo,4] <- (mean(mean_point[,9][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,13][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,21][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)] +
  mean(mean_point[,25][floor(Tmax/passso)-retr]:floor(Tmax/passso)))/totClass4*100

## Varianza entro
SommeEntro <- array(0, c(floor(Tmax/passso),stati))
SommeEntro2 <- array(0, c(floor(Tmax/passso),stati))

## Senza accorpamento degli stati
for(tempo in 1:floor(Tmax/passso)){
  for (stato in 1: stati){
    for (simulazione in 1:simulazioni){

      SommeEntro[tempo, stato] <- SommeEntro[tempo, stato] + valoriNormalizzati[tempo,simulazione,stato]
      SommeEntro2[tempo, stato] <- SommeEntro2[tempo, stato] + valoriNormalizzati[tempo,simulazione,stato]^2
    }
  }
}

SommeEntroAccorpati <- array(0, c(floor(Tmax/passso), 7))
SommeEntroAccorpati2 <- array(0, c(floor(Tmax/passso), 7))

for(tempo in 1:floor(Tmax/passso)){
  for (simulazione in 1:simulazioni){

    ## Suscettibili
    SommeEntroAccorpati[tempo,1]<-SommeEntroAccorpati[tempo,1]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,2] +
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,3]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,4]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,5]
    SommeEntroAccorpati2[tempo,1]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,1]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,2] +
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,3]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,4]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,5])^2

    ## Infez1
    SommeEntroAccorpati[tempo,2]<-SommeEntroAccorpati[tempo,2]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,6]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,7]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,8]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,9]
    SommeEntroAccorpati2[tempo,2]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,2]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,6]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,7]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,8]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,9])^2

    ## Infez2
    SommeEntroAccorpati[tempo,3]<-SommeEntroAccorpati[tempo,3]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,10]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,11]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,12]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,13]
    SommeEntroAccorpati2[tempo,3]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,3]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,10]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,11]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,12]+
      valoriNormalizzati[tempo,simulazione,13])^2

    ## ReSuscettibili
    SommeEntroAccorpati[tempo,4]<-SommeEntroAccorpati[tempo,4]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,14]+

```

```

        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,15]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,16]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,17]
SommeEntroAccorpati2[tempo,4]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,4]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,14]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,15]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,16]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,17])^2

## ReInfez1
SommeEntroAccorpati[tempo,5]<-SommeEntroAccorpati[tempo,5]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,18]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,19]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,20]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,21]
SommeEntroAccorpati2[tempo,5]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,5]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,18]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,19]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,20]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,21])^2

## ReInfez2
SommeEntroAccorpati[tempo,6]<-SommeEntroAccorpati[tempo,6]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,22]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,23]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,24]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,25]
SommeEntroAccorpati2[tempo,6]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,6]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,22]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,23]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,24]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,25])^2

##Infez1+Infez2+ReInfez1+ReInfez2
SommeEntroAccorpati[tempo,7]<-SommeEntroAccorpati[tempo,7]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,6]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,7]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,8]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,9]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,10]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,11]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,12]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,13]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,18]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,19]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,20]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,21]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,22]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,23]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,24]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,25]
SommeEntroAccorpati2[tempo,7]<-SommeEntroAccorpati2[tempo,7]+(valoriNormalizzati[tempo,simulazione,6]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,7]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,8]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,9]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,10]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,11]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,12]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,13]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,18]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,19]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,20]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,21]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,22]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,23]+valoriNormalizzati[tempo,simulazione,24]+
        valoriNormalizzati[tempo,simulazione,25])^2
}
}

SommeEntro <- SommeEntro/simulazioni
SommeEntro2 <- SommeEntro2/simulazioni

SommeEntroAccorpati <- SommeEntroAccorpati/simulazioni
SommeEntroAccorpati2 <- SommeEntroAccorpati2/simulazioni

##Varianza tra le simulazioni del singolo ciclo
VarianzaEntro <- VarianzaEntro + SommeEntro
VarianzaEntro2 <- VarianzaEntro2 + SommeEntro2

VarianzaEntroAccorpati <- VarianzaEntroAccorpati + SommeEntroAccorpati
VarianzaEntroAccorpati2 <- VarianzaEntroAccorpati2 + SommeEntroAccorpati2
}

### Media e Varianza entro le 'n simulazioni' simulazioni del ciclo nel tempo
mean_point_TOT <- mean_point_TOT/cicli          ## Media totale tra tutti i cicli

## Varianza
VarianzaEntro <- VarianzaEntro/cicli
VarianzaEntro2 <- VarianzaEntro2/cicli
VarianzaEntro <- VarianzaEntro2-VarianzaEntro^2  ## Varianza per ciascun stato

VarianzaEntroAccorpati <- VarianzaEntroAccorpati/cicli
VarianzaEntroAccorpati2 <- VarianzaEntroAccorpati2/cicli
VarianzaEntroAccorpati <- VarianzaEntroAccorpati2-VarianzaEntroAccorpati^2

#Prevalenza per classe
for (ciclo in 1:cicli){
  #Primo tipo
  InfezClassHPVMean[1,1] <- InfezClassHPVMean[1,1] + Infez1_Class[ciclo,1]
  InfezClassHPVMean[1,2] <- InfezClassHPVMean[1,2] + Infez1_Class[ciclo,2]
}

```

```

InfezClassHPVMean[1,3] <- InfezClassHPVMean[1,3] + Infez1_Class[ciclo,3]
InfezClassHPVMean[1,4] <- InfezClassHPVMean[1,4] + Infez1_Class[ciclo,4]
#Secondo tipo
InfezClassHPVMean[2,1] <- InfezClassHPVMean[2,1] + Infez2_Class[ciclo,1]
InfezClassHPVMean[2,2] <- InfezClassHPVMean[2,2] + Infez2_Class[ciclo,2]
InfezClassHPVMean[2,3] <- InfezClassHPVMean[2,3] + Infez2_Class[ciclo,3]
InfezClassHPVMean[2,4] <- InfezClassHPVMean[2,4] + Infez2_Class[ciclo,4]
#Totale delle infezioni
InfezClassHPVMean[3,1] <- InfezClassHPVMean[3,1] + InfezHPV[ciclo,1]
InfezClassHPVMean[3,2] <- InfezClassHPVMean[3,2] + InfezHPV[ciclo,2]
InfezClassHPVMean[3,3] <- InfezClassHPVMean[3,3] + InfezHPV[ciclo,3]
InfezClassHPVMean[3,4] <- InfezClassHPVMean[3,4] + InfezHPV[ciclo,4]

#Singole infezioni e reinfezioni
Infez1Mean <- Infez1Mean + Infez1[[ciclo]]
Infez2Mean <- Infez2Mean + Infez2[[ciclo]]
ReInfez1Mean <- ReInfez1Mean + ReInfez1[[ciclo]]
ReInfez2Mean <- ReInfez2Mean + ReInfez2[[ciclo]]
}

InfezClassHPVMean <- InfezClassHPVMean/cicli
Infez1Mean <- Infez1Mean/cicli
Infez2Mean <- Infez2Mean/cicli
ReInfez1Mean <- ReInfez1Mean/cicli
ReInfez2Mean <- ReInfez2Mean/cicli
popMedia <- totClass1+totClass2+totClass3+totClass4

prevalence_p = (Infez1Mean+Infez2Mean+ReInfez1Mean+ReInfez2Mean)/popMedia*100
par(mfrow = c(1,4))

plot(prevalence_p, type="l", lwd=3, ylab="Prevalenza %", xlab="Tempo", las=1, ylim=c(0,30),
panel.first = grid(col = "black"))
#lines (prevalence_p-1.96*(VarianzaEntroAccorpati[,7]^0.5/(cicli)^0.5)/popMedia*100, col="red")
#lines (prevalence_p+1.96*(VarianzaEntroAccorpati[,7]^0.5/(cicli)^0.5)/popMedia*100, col="red")

plot(InfezClassHPVMean[1,], type="b", lwd=5, lty=c(1,2,3,4), xaxp=c(1,4,3), xlab="Classe", ylab="Prevalenza %",
main="Prevalenza HR", las=1, panel.first = grid(col = "black"), ylim=c(0,30))
plot(InfezClassHPVMean[2,], type="b", lwd=5, lty=c(1,2,3,4), xaxp=c(1,4,3), xlab="Classe", ylab="Prevalenza %",
main="Prevalenza LR", las=1, panel.first = grid(col = "black"), ylim=c(0,30))
plot(InfezClassHPVMean[3,], type="b", lwd=5, lty=c(1,2,3,4), xaxp=c(1,4,3), xlab="Classe", ylab="Prevalenza %",
main="Prevalenza HPV Totale", las=1, panel.first = grid(col = "black"), col="blue", ylim=c(0,30))

if (cicli > 2){
  varPrevalenzeHPV <- array(4)
  for (classe in 1:4){
    varPrevalenzeHPV[classe] <- sd(InfezHPV[,classe])
  }
  lines (InfezClassHPVMean[3,]-1.96*(varPrevalenzeHPV/cicli^0.5)/popMedia*100, col="grey")
  lines (InfezClassHPVMean[3,]+1.96*(varPrevalenzeHPV/cicli^0.5)/popMedia*100, col="grey")
}

save.image("data_sim.RData")

```


Appendice B

B.1

Figura B.1: Campagna 2012-2015 di comunicazione per la vaccinazione contro il papillomavirus HPV promossa dalla regione Toscana



Bibliografia

Bibliografia

- [1] AA.VV., *Prevalenza e incidenza dell'infezione da hpv nel mondo*, Italian journal of public health, Year 7, Vol. 6, N. 2, Suppl. 2 (2009).
- [2] Poletto C. Ramasco-J.J.-Tizzoni M. Colizza V. Vespignani A. Bajardi, P., *Human mobility networks, travel restrictions, and the global spread of 2009 h1n1 pandemic*, PLOS ONE (2011), no. 6(1).
- [3] Goncalves B. Hu H.-Ramasco J.J. Colizza V. Vespignani A. Balcan, D., *Modeling the spatial spread of infectious diseases: The global epidemic and mobility computational model*, Journal of Computational Science (2010), no. 1, 132–145.
- [4] Hu H. Goncalves B.-Bajardi P. Poletto C. Ramasco J.J. Paolotti D. Perra N. Tizzoni M. Broeck W.V. Colizza V. Vespignani A. Balcan, D., *Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza a(h1n1): a monte carlo likelihood analysis based on human mobility*, BMC Medicine (2009), no. 7(45).
- [5] Utevb S. Barboura, A.D., *Approximating the reed–frost epidemic process*, Stochastic Processes and their Applications (2004), no. 113, 173–197.
- [6] Laukkanen P. Barnabas, R.V. et al., *Epidemiology of hpv 16 and cervical cancer in finland and potential impact of vaccination: Mathematical modelling analyses*, PLOS Medicine, Vol. 3, No. 5, Maggio 2006 (2006), 624–632.
- [7] Barthelemy M. Vespignani A. Barrat, A., *Dynamical processes on complex networks*, Cambridge University Press, 2008.
- [8] Bisset K.R. Eubank S.G.-Feng X. Marathe M.V. Barrett, C.L., *Episimdemics: an efficient algorithm for simulating the spread of infectious disease over large realistic social networks*, (2008).
- [9] Barrat A. Pastor-Satoras-R. Vespignani A. Barthélemy, M., *Dynamical patterns of epidemic outbreaks in complex heterogeneous networks*, Journal of Theoretical Biology (2005), no. 235, 275–288.

- [10] Bianco S. Lazzarato-F. Baussano, I., *Modelli matematici della trasmissione delle infezioni*, *Epidemiologia & Prevenzione* (2010), no. 34(1-2), 56–60.
- [11] Geisel T. Brockman-D. Belik, V., *Recurrent host mobility in spatial epidemics: beyond reaction-diffusion*, *THE EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL B* (2011), no. 84, 579–587.
- [12] Hillston J. McCaig-C.-Norman R. Shankland C. Benkirane, S., *Improved continuous approximation of pepa models through epidemiological examples*, *Electronical Notes in Theoretical Computer Science* (2009), no. 229, 59–74.
- [13] Chen J. Feng-X.-Anil Kumar V.S. Marathe M.V. Bisset, K.R., *Epifast: A fast algorithm for large scale realistic epidemic simulations on distributed memory systems*, *International Conference on Supercomputing (ICS)* (2009), no. June 8-12, 430–439.
- [14] E. Bonabeau, *Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems*, *PNAS* (2002), no. 99(3), 7280–7287.
- [15] Boccalini S. Benchini-A. Bonanni, P., *Infezioni da hpv: dal danno socio-sanitario alle politiche di prevenzione*, *Atti X Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica Pisa*, Esse Editrice, Roma (2007), 59–61.
- [16] de Sanjosé S. Bosch, FX., *Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality.*, *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 31 (2003), 3–13.
- [17] de Sanjose S.-Herrero-R. Castellsague X. Bosch, M.N., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*, *N Engl J Med* 348 (2003), 518–527.
- [18] Hufnagel L. Geisel-T. Brockmann, D., *The scaling laws of human travel*, *Nature* (2006), no. 439, 462–465.
- [19] Winer R.L. de Sanjosé-S. Franco E.L. Burchell, A.N., *Epidemiology and transmission dynamics of genital hpv infection, chapter 6*, *Vaccine* (2006), 53–61.
- [20] Giambi C., *Tassi di copertura vaccinale per hpv in italia*, *Italia Journal of Public Health*, Year 9, Vol. 8, N. 3, Suppl. 1 (2011).
- [21] ———, *Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l’hpv: dati di copertura vaccinale al 31/12/2012 – rapporto semestrale*, Istituto Superiore di Sanità - www.epicentro.iss.it (Portale dell’epidemiologia per la sanità pubblica) (2012).
- [22] Confortini M. Carozzi, F. et al., *Prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice: lo studio pregio e gli studi di prevalenza*, *Nono Rapporto Annuale - Programmi di Screening della Regione Toscana* (2008), 111–118.

- [23] F.M. Carozzi, *La prevalenza delle infezioni da hpv in italia*, Salute e Prevenzione Anno XXXI - Maggio-Giugno 2010 (2010).
- [24] Halloran M.E. Obenchain V.J.-Longini I.M. Chao, D.L., *Flute, a publicly available stochastic influenza epidemic simulation model*, PLOS Computational Biology (2010), no. 6(1).
- [25] Hillston J. Ciocchetta, F., *Bio-pepa: a framework for the modeling and analysis of biological systems*, Theoretical Computer Science **410** (2009), no. 33-34, 3065–3084.
- [26] ———, *Bio-pepa for epidemiological models*, by Elsevier Science B. V. (2009).
- [27] Merler S.-Scalia Tomba G. Cioffi degli Atti, M. et al., *Mitigation measures for pandemic influenza in italy: An individual based model considering different scenarios*, PLOS ONE **3** (2008), no. 3.
- [28] Smith JS. Plummer M.-Franceschi S. Clifford, GM., *Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A metaanalysis*, Br J Cancer **88** (2003), 63–73.
- [29] Barrat A. Barth M.-Vespignani A. Colizza, V., *The modeling of global epidemics: Stochastic dynamics and predictability*, Bulletin of Mathematical Biology (2006), no. 68, 1893–1921.
- [30] Barrat A. Barthélemy M.-Vespignani A. Colizza, V., *The role of airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics*, PNAS **103** (2006), no. 7.
- [31] Vespignani A. Colizza, V., *Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: Theory and simulations*, Journal of Theoretical Biology (2008), no. 251, 450–467.
- [32] V. Comincioli, *Metodi e modelli per problemi differenziali*, F.A.R. Università degli Studi di Pavia, 2004.
- [33] Priami C. Romanel A. Dematté, L., *The beta workbench: a computational tool to study the dynamics of biological systems*, Briefings in Bioinformatics (2008), no. 9(5), 437–449.
- [34] ———, *The blenx language: A tutorial*, The Microsoft Research - University of Trento, Centre for Computational and Sustersms Biology, 2008.
- [35] ICONIA Gruppo di Lavoro, *Indagine di copertura vaccinale nazionale nei bambini e negli adolescenti. rapporto istisan 09/29. iss, 2008*, http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_29_web.pdf.

- [36] Watts D.J. Dodds, P.S., *A generalized model of social and biological contagion*, Journal of Theoretical Biology (2005), no. 232, 587–604.
- [37] Schwehm M. Duerr H-P. O Brockmann S. Eichner, M., *The influenza pandemic preparedness planning tool influsim*, BMC Infectious Diseases (2007), no. 7:17.
- [38] Dasbach E.J. Insinga R.P. Elbasha, E.H., *A multi-type hpv transmission model*, Bulletin of Mathematical Biology 70 (2008), 2126–2176.
- [39] Guclu H. Eubank, S. et al., *Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks*, Nature **429** (2004).
- [40] Deguen S. Valleron A-J. Flahault, A., *A mathematical model for the european spread on influenza*, European Journal of Epidemiology (1994), 471–474.
- [41] Williamson G. Frias-Martinez V. Frias-Martinez, E., *An agent-based model of epidemic spread using human mobility and social network information*, (2010).
- [42] D.T. Gillespie, *Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions*, The Journal of Physical Chemistry **81 (25)** (1977), 2340–2361.
- [43] S. Gilmore, *The bio-pepa workbench: User's manual*, The Univesrity of Edimburgh, 2009.
- [44] M. C. Golumbic, *Virus, plagues and history*, Oxford University Press, New York, 1998.
- [45] Fraser C Grassly, N.C., *Mathematical models of infectious diseases transmission*, Nature Reviews **6** (2008), no. June 2008, 477–487.
- [46] AIRTUM Working Group, *I nuovi dati di incidenza e mortalità. periodo 2003-2005*, E&P - Epidemiologia & Prevenzione (2009).
- [47] Franco E. Wheeler C.-Ferris D. Jenkins D. Harper, D. et al., *Efficacy of a bivalent l1 viruslike particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial.*, Lancet 364 (2004), 1757–1765.
- [48] W. H. Hethcote, *The mathematics of ifectious diseases*, SIAM Review **42** (2000), 599–653.
- [49] Brockmann D. Geisel T. Hufnagel, L., *Forecast and control of epidemics in a globalized world*, PNAS (2004), no. 10-19, 15124–15129.

- [50] Brown D.R. Kahn, J.A. et al., *Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction*, Pediatrics - Official journal of the American Academy of Pediatrics, Vol. 130 No. 2 (2012), 249–256.
- [51] McKendrick A. Kermack, W., *Contributions to the mathematical theory of epidemics. ii. the problem of endemicity*, Proceedings of Royal society of London **Series A vol. 138** (1932), no. 55.
- [52] Ault K.A. Wheeler C.M.-Brown D.R. Barr E. Koutsky, L.A. et al., *A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine.*, N. Engl. J. Med. 347 (2002), 1645–1651.
- [53] Schaffer W.M. Olson, L.F., *Chaos versus noisy periodicity: Alternative hypotheses for childhood epidemics*, Science (1990), 499–504.
- [54] Bray F. Ferlay J.-Pisani P. Parkin, D.M., *Global cancer statistics*, CA Cancer J. Clin. (2005), 74–108.
- [55] Tiano A. Vendegna V. Pecoraro, A., *Modello della dinamica epidemica in una metapopolazione*, Atti del XIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ecologia (Como, 8-10 settembre 2003), 2003.
- [56] Prodan R. Prodan, A., *Stochastic simulation and modelling*, ETK-NTTS Conference (Exchange of Technology and Know-how, New Techniques and Technologies for Statistics) Crete June 2001, 2001.
- [57] Sterman J. Rahmandad, H., *Heterogeneity and network structure in the dynamics of diffusion: Comparing agent-based and differential equation models*, Management Science (2008), no. 54(5), 998–1014.
- [58] Ajelli M. Merler S.-Pugliese A. Barbetta I. Salmaso S. Manfredi p. Rizzo, C., *Epidemiology and transimission dynamics of the 1918-19 pandemic influenza in florence, italy*, Vaccine **29S** (2011), B27–B32.
- [59] Drake J.M. Rohani P. Roche, B., *An agent-based model to study the epidemiological and evolutionary dynamics of influenza viruses*, BMC Bioinformatics (2011), no. 12:87, <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/87>.
- [60] Giorgi-Rossi P. Carozzi-F. Ronco, G. et al., *On behalf ntcc working group. human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial*, Lancet Oncology, 7 (2006), 547–555.
- [61] Neukermans-C.P. Sanders G.D. Taira, A.V., *Evaluating human papillomavirus vaccination programs*, Emerging Infectious Diseases **10** (2004), no. 11, 1915–1923.

- [62] Shaw-C.A. Tomljenovic, L., *Human papillomavirus (hpv) vaccine policy and evidence-based medicine: Are they at odds?*, *Annals of Medicine* **45** (2013), no. 2, 182–193.
- [63] EPA Environmental Protection Agency USA, *Rags volume 3 part a - process for conducting probabilistic risk assessment*, Office of Emergency and Remedial Response U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460, 2001.
- [64] Giannoni C.-Conçlaves B. Quaggiotto M. Colizza V. Vespignani A. Van den Broeck, W., *The gleamviz computational tool, a publicly available software to explore realistic epidemic spreading scenarios at the global scale*, *BMC Infectious Diseases* (2011), no. 11:37.
- [65] Costa R.L.R. Petta C.A.-Andrade R.P. Ault K.A. Villa, L.L. et al., *Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) l1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase ii efficacy trial*, *Lancet Oncol.* **6** (2005), 271–278.
- [66] S.C. Williams, *Hpv transmission: 20% chance an uninfected partner will pick up virus*, 2011, <http://www.livescience.com/16665-hpv-transmission-rates-20-percent.html>.
- [67] J. McGowan M.-Vaidyanathan G. Younger K Yu B., Wang, *Gryphon: A hybrid agent-based modeling and simulation platform for infectious diseases*, pp. 199–207, 2010.

Elenco delle figure

1.1	Classi di modelli epidemici	4
1.2	Esempi di modelli compartimentali	5
1.3	Modello MSEIR per infezioni immunizzanti	6
1.4	Modello di diffusione dell'AIDS	7
1.5	(a) Rappresentazione della dose accumulata da un individuo esposto al tempo t ; (b) Quantità di dose assunta ad ogni istante temporale; (c) Flusso del passaggio da un compartimento all'altro e relative probabilità	8
1.6	Modelli di mobilità umana (a) Dispersione diffusa (diffusive dispersal) (b) Mobilità naturale (Natural Human Mobility)	11
1.7	Rappresentazione di un modello a metapopolazioni	11
2.1	Dinamica del modello HPV senza distinzioni per classi generato dal tool di scrittura del programma in BlenX	20
2.2	Grafo del modello HPV senza distinzioni per classi generato dal simulatore di BlenX	21
2.3	Curve nel tempo delle quantità nei compartimenti generati dal modello senza distinzione per classi di BlenX	21
2.4	Tre simulazioni con valori iniziali diversi in BlenX. Sono rappresentate le medie di 10 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo	22
2.5	Evoluzione topologica che ha generato il comportamento del modello senza distinzione per classi di BlenX	23
2.6	Dinamica del modello HPV per per classi generato dal simulatore di BlenX. Le frecce gialle indicano le migrazioni dallo stato S ad uno dei possibili infetti divisi per classi e tipo S_I_box. Da qui verso il nodo dei recovered S_RS_box e quindi verso e da i reinfettati S_RIbox	24
2.7	Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi di età da BlenX. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione	24
2.8	Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi di età da BlenX con somministrazione vaccino. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione	25
2.9	Evoluzione topologica che ha generato il comportamento del modello per classi di età di BlenX	25
2.10	Dinamica del modello HPV senza distinzioni per classi di età generato dal simulatore di Bio-PEPA	26
2.11	Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello senza distinzioni per classi di età da Bio-PEPA	26

2.12	Tre simulazioni con valori iniziali diversi in Bio-PEPA. Sono rappresentate le medie di 10 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo	27
2.13	Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi da Bio-PEPA. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione	28
2.14	Realizzazione di una simulazione dei valori generati dal modello per classi da Bio-PEPA con somministrazione del vaccino. Le classi sono state raggruppate per tipo di infezione	28
2.15	Simulazioni in BlenX modello base senza distinzione per classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo	29
2.16	Simulazioni in Bio-PEPA senza distinzioni per classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo	30
2.17	Simulazioni in BlenX modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)	30
2.18	Simulazioni in Bio-PEPA modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)	31
2.19	Simulazioni in Bio-PEPA modello con classi di età. Sono rappresentate 100 simulazioni con ipotesi 20% di probabilità di infezione al contatto con un infetto con l'intervallo di confidenza (95%) e il range minimo-massimo (sono esclusi i Suscettibili)	32
2.20	Dinamica del modello quattro classi, due tipi di infezioni	33
2.21	Prevalenza dell'infezione da HPV per classi di età	34
2.22	Prevalenza dell'infezione da HPV nel tempo e all'equilibrio nel modello quattro classi due infezioni. Risultato dopo la taratura del modello	34
3.1	Modello concettuale Simulazioni Monte Carlo per la stima del rischio . . .	36
3.2	Distribuzione dei parametri campionati della matrice dei contatti. Classi di età: 1°) <25, 2°) 25-34, 3°) 35-44, 4°) >44	39
3.3	Prevalenza all'equilibrio dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana. Nella curva temporale è riportato anche l'IC al 95%	40
3.4	Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV totale aggiustata	40
3.5	Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV tipo alto rischio HR . . .	41
3.6	Curva probabilità cumulata HPV tipo alto rischio HR per classi	41
3.7	Distribuzione all'equilibrio della prevalenza HPV tipo basso rischio LR . .	42
3.8	Curva probabilità cumulata HPV tipo basso rischio LR per classi	42
3.9	Prevalenza HPV dopo 20 anni per tre diversi scenari di copertura vaccinale sulla prima classe di età	44
3.10	Prevalenza dopo 20 anni per tre diversi scenari di copertura vaccinale sulla prima classe di età solo tipo HPV con rischio oncogeno HR	44
3.11	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età	45
3.12	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età	45

3.13	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età	46
3.14	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 30% sulla prima classe di età	46
3.15	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età	47
3.16	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età	47
3.17	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età	48
3.18	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 50% sulla prima classe di età	48
3.19	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età	49
3.20	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo HR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età	49
3.21	Distribuzione dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età	50
3.22	Curva di probabilità cumulata dopo 20 anni della prevalenza HPV tipo LR con copertura vaccinale 70% sulla prima classe di età	50
4.1	Incidenza per classi di età del carcinoma alla cervice e prevalenza HPV HR. Situazione attuale e stima fra 20 anni per le tre ipotesi di copertura vaccinale (IC 95%)	55
B.1	Campagna 2012-2015 di comunicazione per la vaccinazione contro il papillomavirus HPV promossa dalla regione Toscana	83

Elenco delle tabelle

2.1	Matrice dei contatti (MC)	18
3.1	Prevalenza dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana. Tra parentesi gli intervalli di confidenza al 95% calcolati con metodo <i>bootstrap</i> .	38
3.2	Prevalenza dell'infezione da HPV nel modello quattro classi due infezioni con matrice dei contatti campionata da una distribuzione gaussiana per le sole realizzazioni endemiche (no estinzioni motivo per cui le quantità HR+LR non sono la semplice somma di HR+LR). Tra parentesi gli intervalli di confidenza al 95% con metodo <i>bootstrap</i> per la non normalità delle distribuzioni	38
3.3	Tassi di copertura vaccinale per HPV al 31 dicembre 2012 in Italia e in Toscana nelle donne nate dal 1997 al 2001. Fonte [21]	43
3.4	Media e deviazione standard (tra parentesi) dei parametri campionati per la matrice dei contatti nel caso delle tre ipotesi di copertura vaccinale . . .	51
4.1	Incidenza età-specifica di carcinoma alla cervice e prevalenza di infezioni HPV HR per età in Italia. Rielaborazione da [1, 60]	54
4.2	Determinazione dei coefficienti per la stima dell'incidenza del carcinoma alla cervice	54
4.3	Confronto fra l'incidenza attuale e quella stimata fra 20 anni nelle tre ipotesi di copertura vaccinale. Tra parentesi l'intervallo di confidenza al 95%. *Fonte [1, 60]	54

Dicembre 2013