
Matematica epidemiologica per COVID-19

Simone Bianco

IBM Almaden Research Center, NSF Center for Cellular Construction

Sara Capponi

IBM Almaden Research Center, NSF Center for Cellular Construction

James H. Kaufman

IBM Almaden Research Center

Introduzione

L'epidemia di COVID-19, una malattia altamente contagiosa causata dal virus RNA SARS-CoV-2, ha causato finora oltre 110 milioni di infetti e più di 2.4 milioni di morti nel mondo. Fin dall'inizio, insieme all'enorme sforzo umanitario e medico, la comunità scientifica si è unita per ottenere il maggior numero di informazioni possibili sul virus e per identificare strategie di controllo del contagio. Il risultato è stato lo sviluppo rapido di diversi vaccini ad alta efficacia, alcuni dei quali sono stati già adottati, da diverse nazioni a livello mondiale, mentre altri sono negli ultimi stadi della sperimentazione clinica (ricordiamo ad esempio che il vaccino italiano sviluppato dall'azienda biotecnologica ReiThera in stretta collaborazione con lo Spallanzani è entrato nella fase due solamente a Marzo 2021).

Poiché la distribuzione del vaccino è attualmente in corso, lo studio dell'epidemiologia della malattia è fondamentale per capire come controllarne la diffusione e per prevenire o prepararsi o probabili pandemie future. I modelli matematici di diffusione delle malattie sono stati sviluppati nel primo periodo della pandemia, e hanno catturato ciò che si sapeva sulla diffu-

sione della malattia in quel preciso momento. I primi studi sono stati molto influenti nella realizzazione e attivazione di diversi interventi di tipo non farmaceutico (*Non pharmaceutical intervention*, NPI), messi in atto da tutti i paesi del mondo. Gli NPI variano in termini di rigore, durata e applicazione da un paese all'altro, determinando quindi distinti livelli di contenimento e controllo della pandemia a seconda della nazione a cui ci si riferisce. L'uso di rigorose strategie di quarantena in Cina, Colombia, Perù e altri paesi ha ridotto il numero di riproduzione di base, R_0 , definito come il numero di possibili contagiati dovuto ad un solo infetto, ad un valore inferiore ad 1 per diversi periodi, frenando fortemente l'epidemia [1]. Altri paesi hanno applicato regolamentazioni NPI meno rigide, come il distanziamento sociale e la restrizione di attività al chiuso, riducendo il tasso di trasmissione di circa la metà [1].

In questo articolo forniamo una breve panoramica dei vari modelli epidemiologici che sono stati proposti durante la prima fase della pandemia, ovvero quella di tipo strettamente epidemico. In particolare, discuteremo dei modelli matematici che hanno incorporato le caratteristi-

che specifiche del virus SARS-CoV-2 rispetto ad altri agenti patogeni come la trasmissione asintomatica e gli effetti delle regolamentazioni NPI non solo in termini della diffusione della pandemia ma anche rispetto alla mobilità umana. Infine esporremo gli effetti sulle previsioni fornite dai modelli matematici quando viene trascurata la diffusione locale del virus rispetto a quella nazionale.

Breve storia della modellizzazione matematica delle malattie infettive

I modelli matematici della diffusione delle malattie infettive sono stati per secoli un metodo efficace per controllarle e prevenirle. Il primo studio sistematico che ha incluso l'uso di modelli matematici per le malattie infettive risale a John Graunt (1620-1674) [2]. Circa un secolo più tardi, nel 1760, il fisico e matematico svizzero D. Bernoulli sviluppò il primo modello matematico che descrive la dinamica del vaiolo [3]. Oggi, i modelli epidemiologici basati su equazioni differenziali vengono applicati ordinariamente nello studio delle malattie infettive, trasmesse da vettori e zoonotiche in tutto il mondo [4].

Quando la diffusione di una malattia infettiva è abbastanza ampia da essere descritta dalla matematica continua, la maggior parte degli studi epidemiologici utilizza modelli compartimentali, cioè modelli che dividono la popolazione in compartimenti in base al loro stato di infezione e modellano la transizione tra compartimenti utilizzando equazioni matematiche. Ad esempio, la popolazione può essere suddivisa tra suscettibili alla malattia, cioè individui che non sono mai venuti in contatto con la malattia, persone in cui la malattia è in incubazione, cioè la malattia è presente ma non può ancora essere trasmessa individui infettivi ma asintomatici, ecc. A livello governativo, questi modelli sono stati per lungo tempo usati in modo efficace per fare delle previsioni sull'andamento delle malattie infettive e nella gestione pubblica delle epidemie. Tuttavia, non sono l'unico modo per studiare e caratterizzare le malattie infettive. Altri tipi di simulazioni usano modelli basati su agenti (*agent-based modeling*, ABM), ovvero modelli computazionali in cui

le interazioni tra le persone (agenti) di una popolazione sono esplicitamente definite e calcolate, oppure reti complesse, ovvero costrutti matematici che dividono le popolazioni nelle comunità locali che interagiscono tra loro in termini di nodi e *edge*. Rispetto ai modelli matematici compartimentali, queste sono le alternative praticabili specialmente nelle prime fasi di crescita esponenziale dell'epidemia, in cui è importante cogliere la natura stocastica della diffusione della malattia da persona a persona in piccole popolazioni e realtà locali, quali uffici, mezzi di trasporto, luoghi religiosi, ecc. In questo modo si è in grado di fornire informazioni di grande interesse sulla diffusione delle infezioni in una comunità locale. La granularità aggiuntiva offerta da questi metodi però ha un costo talvolta alto dovuto ad una maggiore complessità computazionale.

La pandemia di COVID ha evidenziato la necessità di una rapida modellazione della malattia. La disponibilità di *software* accessibili gratuitamente (*open source*) ha accelerato questo processo, consentendo trasparenza e responsabilità e promuovendo la collaborazione e la rapida diffusione della conoscenza. Lo *Spatio-Temporal Epidemiological Modeler* (STEM) è un esempio di *software open source* usato ampiamente nel passato per descrivere la diffusione di malattie infettive quali ad esempio SARS, Ebola, H1N15. STEM è parte della Eclipse foundation ed è guidato da IBM Research, dall'Istituto federale tedesco per la valutazione dei rischi (BfR) e da altri istituti [5]. Con la diffusione mondiale del COVID, altri consorzi stanno sviluppando modelli *open source* per catturare l'epidemiologia di questa pandemia [6].

Modelli di trasmissione asintomatica

Una caratteristica cruciale del COVID-19, che lo distingue da altre infezioni da Coronavirus come la SARS e la MERS, è il potenziale di causare una malattia così lieve che i suoi sintomi possono passare inosservati in alcune persone. Questi casi sono difficili da monitorare e contribuiscono a quella che viene comunemente chiamata trasmissione asintomatica. Nei casi in cui i sintomi invece sono gravi, spesso si richiedono

cure critiche e ospedalizzazione, causando un tasso di mortalità del 2-10% a seconda della regione e dei fattori di rischio individuali. Sebbene la ragione della trasmissione asintomatica sia ancora sconosciuta, l'effetto sulla prima fase dell'epidemia è stato devastante e probabilmente la trasmissione asintomatica è stata la causa principale della rapida diffusione mondiale di COVID-19 [7].

All'inizio della pandemia molti studi hanno pertanto cercato di affrontare gli effetti della trasmissione asintomatica. Inoltre, poiché i rapporti mostravano l'importanza della trasmissione sia asintomatica che pre-sintomatica, nonché il potenziale per gli asintomatici di rappresentare oltre il 50% tutti i casi infettivi [8], è stata raccomandata un'indagine diffusa attraverso i test come possibile strategia per controllare la malattia. Inizialmente si è pensato che una strategia che comprendesse test di asintomatici e il rafforzamento del distanziamento sociale sarebbe stata necessaria per mitigare la diffusione del virus [9].

Un piano del genere è stato applicato della Corea del Sud, dove un'ampia frazione della popolazione è stata sottoposta a screening continuo [10]. Tuttavia, i risultati presentati dal nostro e da altri gruppi hanno dimostrato chiaramente che anche una forte diminuzione della trasmissione ottenuta con strategie di regolamentazione NPI e test non avrebbe comunque impedito la diffusione globale del virus (vedi [9] e bibliografia citata), ma avrebbe avuto l'effetto di ridurre il picco di incidenza (riducendo l'impatto sulle infrastrutture mediche), estendendolo e ampliandolo. Questo effetto è dovuto al fatto che il distanziamento sociale ha lo scopo di rimuovere gli individui suscettibili dalla popolazione, ma non di proteggerli attivamente dall'eventuale infezione, per cui se rimangono piccoli focolai di infezione, la probabilità di avere una recrudescenza non è trascurabile, soprattutto se le regolamentazioni NPI vengono allentate troppo presto. Questo è proprio quello che è avvenuto nella seconda metà del 2020, quando, a seguito di un allentamento delle restrizioni, si è osservato un costante aumento del numero di casi.

Se misure restrittive come il distanziamento sociale fossero stati accompagnate da test diffusi, si sarebbe osservata una forte diminuzione dell'incidenza prevista dai modelli matematici

sviluppati in quel periodo anche se la rapida identificazione degli individui asintomatici è necessaria, ma non sufficiente per ottenere questa diminuzione. In realtà studi demografici delle comunità più colpite dalla pandemia rivelano che in assenza di aiuti economici diffusi gli individui sintomatici continuano ad essere l'elemento trainante della diffusione dell'infezione: in molte aree gli individui con un salario basso si trovavano di fronte alla scelta di isolarsi, perdendo tutto il reddito, o continuare a lavorare con il rischio reale del contagio [11].

Lockdown periodici, dispositivi di protezione individuale e distanziamento sociale per fermare la diffusione di COVID. Le misure più immediate di prevenzione della diffusione delle malattie infettive di tipo respiratorio come il COVID, molto prima della realizzazione di un vaccino o di farmaci antivirali, di solito coinvolgono la chiusura di scuole, luoghi di lavoro, chiese, uffici, fabbriche e altri luoghi pubblici, incoraggiano il mantenimento della distanza sociale, ovvero l'applicazione di una distanza minima di 2 m tra gli individui, e includono nei casi più gravi la quarantena totale e il blocco generalizzato della società, il cosiddetto *lockdown*. Queste misure mirano a diminuire il tasso di contatto effettivo della popolazione, che a sua volta riduce il numero di riproduzione della malattia, R_0 , ma presentano importanti limitazioni: è infatti impossibile imporre un *lockdown* completo per lunghi periodi, a causa del grave impatto sul tessuto sociale e sull'economia. Allo stesso tempo, la necessità di preservare categorie di lavoro essenziale mette comunque a rischio una parte consistente della popolazione a causa dei possibili e frequenti incontri tra queste categorie con individui asintomatici. La strategia di imporre *lockdown* periodici come un modo per controllare la diffusione della malattia mantenendo sano il tessuto sociale ed economico della società è stata formalmente studiata solo recentemente [12].

Laddove i *lockdown* sono stati allentati, la riattivazione di focolai di virus latenti ha aumentato la morbilità e la mortalità. Inoltre, la durata del *lockdown* è stata scelta empiricamente, monitorando il numero di nuovi casi entro un periodo simile al limite superiore del periodo di incubazione della malattia. Per prevenire l'insorgenza di nuove ondate infettive è dunque importante comprendere

in maniera quantitativa gli effetti della riduzione anticipata del *lockdown* e dell'allentamento dei controlli sulle popolazioni suscettibili.

Studi numerici preliminari suggeriscono che la chiusura periodica di 30-50 giorni di un *lockdown* rigoroso seguita da 30-50 giorni di restrizioni sociali non stringenti può aiutare a controllare il rischio di epidemia, attenuando efficacemente il picco di prevalenza del COVID-19 e riducendo i danni economici [13]. Un lavoro recentemente pubblicato introduce un approccio analitico generale per fornire una comprensione di base sul perché e sul quando tali strategie di minimizzazione del rischio sono efficaci [12]. In generale, il periodo di lockdown ottimale per il COVID-19 può dipendere in modo significativo dalla quantità di diffusione asintomatica, in particolare se c'è una grande differenza nei tassi di infezione rispetto ai casi sintomatici. Poiché la diffusione asintomatica è difficile da misurare direttamente, specialmente nelle prime fasi di un'epidemia di una malattia emergente come il COVID, può essere complicato stimare il controllo ottimale in modo sufficientemente accurato affinché il lockdown periodico sia una strategia attuabile. Una possibile soluzione è sviluppare precocemente test rapidi, efficaci, e diffusi all'interno di una popolazione, e quindi catturare la frazione di infezioni asintomatiche. Questa strategia fornirebbe previsioni affidabili sulla durata e sul picco dell'epidemia come menzionato sopra. Se i parametri epidemiologici di base per una malattia emergente sono noti, si prevede che la chiusura periodica sia efficace e produca riduzioni significative nella dimensione finale dell'epidemia se il carico epidemico non è troppo elevato.

Poiché i *lockdown* periodici incidono principalmente sulla frequenza di contatto, esiste un periodo ottimale che minimizza in modo naturale le dimensioni dell'epidemia della malattia. Le ipotesi di base importanti sono che il numero di riproduzione della malattia R_0 sia inferiore ad una soglia, che può essere calcolata analiticamente, e che il tempo di incubazione e di recupero siano simili, cioè che la malattia non sia cronica. Il presupposto di base per l'esistenza di un controllo così ottimale dell'epidemia attraverso lockdown periodici si basa sulla identificazione precoce della diffusione della malattia, ovvero su un numero di infetti ancora basso. Tale pre-

supposto di base consente di prevedere analiticamente il periodo ottimale e di fornire regioni nello spazio dei parametri che risultano in un controllo ottimale della diffusione. La logica di queste ipotesi è chiara: una malattia infettiva può essere controllata quando (1) l'intervento è attuato precocemente, (2) la malattia non è cronica o non è in grado di essere trasmessa per un periodo di tempo molto lungo e (3) il suo potenziale di diffusione è tale che le regolamentazioni NPI possono effettivamente aiutare. È stato osservato che, a seconda dei parametri, per il COVID-19 il periodo di *lockdown* deve essere compreso tra 2 e 4 volte la durata del periodo di incubazione, che è di circa 5 giorni¹⁴, quindi approssimativamente tra 10 e 20 giorni. Sebbene in generale sia stato suggerito che la chiusura periodica possa aiutare a frenare la diffusione di una malattia infettiva che si diffonde per via aerea come il COVID-19, l'applicazione di tali misure è stata, per quanto sia stato possibile appurare, principalmente basata su osservazioni del tempo di guarigione e assenza di nuovi casi per un determinato periodo. Per la pianificazione di un lockdown è necessaria una comprensione più quantitativa degli effetti di tali misure.

Oltre al distanziamento sociale e ai *lockdown*, dispositivi di protezione individuale come le mascherine per il viso sono ora necessari per la maggior parte delle attività che coinvolgono persone di nuclei familiari diversi. Le mascherine per il viso sono di gran lunga il metodo di prevenzione delle infezioni più ampiamente diffuse, disponibile ed economico, infatti esse agiscono come una barriera alla diffusione del virus sia per un individuo infetto (protezione esterna) sia per un individuo suscettibile di essere contagiato (protezione interna). Coprendo la zona del naso e della bocca, le mascherine chirurgiche per il viso forniscono un livello di filtrazione che blocca la trasmissione del virus, riducendola fino al 95%¹⁵, mentre le persone non infette che indossano una maschera chirurgica sono protette fino all'85% dalla contrazione dell'infezione [16]. L'efficacia delle mascherine nel prevenire la diffusione delle malattie è dovuta al controllo degli aerosol, la principale modalità di trasmissione del virus SARS-CoV-2 [17].

Poiché le mascherine per il viso sono state utilizzate in passato durante le epidemie di influen-

za e SARS e le pandemie di influenza, la loro utilità è stata studiata estensivamente usando modelli matematici, che hanno mostrato l'efficacia effettiva dell'utilizzo di mascherine nella prevenzione delle epidemie. D'altro canto, non sono molti gli studi che considerano la combinazione tra le varie forme di isolamento e allontanamento sociale e le mascherine o altri dispositivi di protezione individuale. Nel 2010 almeno due articoli hanno studiato l'effetto dell'uso della mascherina per contrastare la diffusione della nuova influenza A (H1N1) [18,19]. Più specificamente riguardo al COVID-19, l'efficacia di indossare la mascherina è stata recentemente studiata utilizzando un modello a equazioni differenziali ordinarie (ordinary differential equations, ODE), che considera tra gli altri parametri una percentuale variabile di individui asintomatici, il rispetto del mandato di indossare mascherine, e una diversa efficacia di protezione interna ed esterna [20].

In generale, il problema è stato studiato in diversi articoli utilizzando modelli basati su agenti, ciascuno focalizzato su una parte specifica della catena dell'infezione: in alcuni casi non è stata considerata la presenza di individui infetti asintomatici [21, 22], in altri l'efficacia di indossare maschere non è stata analizzata se combinata con altri NPI [23], infine, la differenza di protezione verso l'interno e verso l'esterno data da una mascherina è stata spesso trascurata o parametrizzata con un unico valore [24]. Hoertel et al. [25] hanno condotto un'indagine piuttosto completa basata sui dati di tutti questi effetti. Tuttavia, i loro risultati sono specificatamente riferiti alla Francia e l'elevata dimensionalità dello spazio dei parametri del modello rende difficile districare l'effetto dei vari interventi e applicare in modo diretto questo stesso modello ad altri paesi.

Una recente pubblicazione ha proposto un modello basato su agenti in cui è stata misurata l'efficacia relativa di indossare le mascherine per il viso per ridurre la diffusione di COVID-19 in presenza di individui asintomatici in combinazione con il distanziamento sociale [26]. Per sviluppare modelli che descrivono scenari di epidemia sempre più realistici sono necessarie simulazioni stocastiche di grandi dimensioni al computer e computazionalmente costose della diffusione dell'infezione. Non sorprende che il distanziamento so-

ciale e l'uso della mascherina siano sinergici nella prevenzione delle epidemie di COVID-19. In particolare, il distanziamento sociale è vantaggioso solo se accompagnato da una diffusa adesione della popolazione alla sua attuazione, al contrario, indossare le mascherine è molto efficace per ridurre la diffusione dell'infezione. Ancora una volta, questo è in parte una conseguenza dell'alto tasso di trasmissione asintomatica. Tuttavia, il distanziamento sociale rimane una misura necessaria per appiattire la curva epidemica in assenza di un vaccino.

Mobilità e *lockdown*

L'aggiunta di complessità a qualsiasi modello matematico per ottenere ulteriori informazioni deve essere bilanciata con l'incertezza associata all'aggiunta di parametri necessari per descrivere la domanda che si vuole affrontare scientificamente. Ad esempio, l'importanza di aggiungere la stratificazione per età è ben nota, ma un tale modello richiederebbe l'introduzione di parametri che descrivano la prevalenza della malattia nelle varie fasce d'età. Questo viene fatto di *routine* per malattie come il morbillo, ma diventa problematico nello studio di malattie emergenti come il COVID, in cui i dati demografici potrebbero non essere ancora disponibili. Studiando l'effetto di strategie NPI come il distanziamento sociale sulla diffusione di SARS-COV-2 è possibile suddividere esplicitamente la popolazione suscettibile al contagio tra gruppi che si mescolano e gruppi che invece sono in *lockdown* o quarantena e, quindi, non esposti al contatto con persone contagiose. Tale studio richiederebbe come *input* dei dati sulla mobilità della popolazione e sui cambiamenti nella mobilità di una popolazione per regione e nel tempo. Fortunatamente, tali dati indipendenti sono già disponibili per l'uso [27, 28, 29]. Incorporando questi dati in un modello appropriato, sarà possibile osservare una variazione dell'errore di predizione dell'incidenza, aumentando la nostra fiducia nelle previsioni.

Previsione iperlocale per l'allocazione delle risorse sanitarie

Un presupposto importante della maggior parte degli studi di sviluppo di modelli matematici basati su ODE è indicato come *homogenous mixing*. Secondo questo principio, ogni individuo in una popolazione ha una certa probabilità di incontrare tutti gli altri individui. Questa idea nasce dal campo delle reazioni chimiche, che storicamente ha fornito le basi matematiche per lo studio teorico delle malattie infettive: così come le specie chimiche in una miscela che entrano in contatto, possono reagire, e cambiare stato, in modo analogo gli individui suscettibili che entrano in contatto con gli individui infetti possono cambiare stato e essere contagiati. L'ipotesi di una popolazione in regime di *homogeneous mixing* è ovviamente un'idealizzazione e si realizza solo approssimativamente quando la densità di popolazione è molto alta.

La pandemia di COVID-19 ha portato molti sistemi sanitari sull'orlo del collasso. Le unità di terapia intensiva (ICU) e i letti ospedalieri sono stati assegnati dinamicamente per compensare i pazienti bisognosi di cure critiche durante le varie ondate di infezione. Poiché negli USA e in altre parti del mondo l'allocazione delle risorse è lasciata ai governi locali, i limiti dell'approssimazione dell'*homogeneous mixing* quando un modello matematico è usato per prevedere il numero di casi della malattia deve essere testato in un contesto realistico.

Una recente analisi ha dimostrato che se consideriamo come livello geografico una nazione o una provincia o macroregione (ad esempio, uno stato degli USA), le popolazioni non sono certamente ben mescolate. Negli USA è possibile ottenere una previsione accurata a livello di contea, sebbene questo richieda lo sviluppo di un modello iperlocale che esplicitamente tenga conto della risoluzione spaziale della densità abitativa [30]. Il modello di una regione della dimensione di uno stato americano non è in grado di prevedere con abbastanza precisione la diffusione della malattia a livello delle comunità nelle subregioni più piccole, con conseguenti grandi errori di previsione. Poiché una pianificazione efficace delle regolamentazioni NPI e di altre strategie

sociali ed economiche deve essere applicata dalle autorità responsabili su scala spaziale rilevante per le giurisdizioni locali, decisioni attuabili come la chiusura di ristoranti o l'annullamento di interventi chirurgici pianificati per aumentare la capacità di terapia intensiva devono riflettere le condizioni locali. Una pianificazione delle risorse basata su un modello di incidenza della malattia statale o nazionale è troppo approssimativo e impreciso e può portare a strategie di intervento o troppo lasche a livello locale o inutilmente rigide e gravose. Già stati degli USA come la California o paesi come l'Italia, ad esempio, hanno adottato strategie di restrizioni e blocchi regionali, che variano geograficamente in base ai valori regionali del numero riproduttivo della malattia R_0 .

Conclusioni

Sviluppare un modello di una pandemia di una malattia emergente come il COVID-19 richiede l'integrazione di più flussi di dati. Le previsioni sugli esiti della pandemia basate su modelli matematici rigorosi sono fondamentali, ma, come mostriamo in questo articolo, l'accuratezza delle previsioni dipende da diversi fattori legati a varie discipline come la biologia, l'epidemiologia, l'economia, ecc. Il potere predittivo dei modelli matematici cambia con un corpus crescente di informazioni disponibili e lo sviluppo di nuovi metodi basati sui dati con l'integrazione e l'analisi dei dati alimentati dall'intelligenza artificiale avrà sicuramente un impatto nel prossimo futuro, probabilmente prima che questa pandemia sia finita. I modelli matematici rimangono un potente strumento per comprendere una malattia e la sua diffusione nella popolazione. Le recenti notizie sull'esistenza di diverse varianti genetiche del virus SARS-CoV-2, ognuna con il potenziale di diffondersi più velocemente o di essere più mortale, rappresenta un'altra importante opportunità per i ricercatori di fornire previsioni tempestive e accurate per una migliore pianificazione delle risorse, purtroppo limitate, per combattere questa malattia.



- [1] T. Hale, A. Noam, K. Beatriz, A. Petherick, T. Phillips, S. Webster: *Variations in Government Responses to COVID-19*, Version 7.0.; 2020. <https://www.bsg.ox.ac.uk/sites/default/files/2020-09/BSG-WP-2020-032-v7.0.pdf>.
- [2] J. Graunt: *Natural and Political Observations Made Upon the Bills of Mortality*, ?, ? (1662).
- [3] D. Bernoulli: *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole*, In: *Mém. Math. Phys. Acad. Roy. Sci. Paris.*, 1 (1) 1766.
- [4] R. Anderson, R. May, B. Anderson: *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. 1992 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1753-6405.1992.tb00056.x/abstract> Accessed September 29, 2012.
- [5] J. V. Douglas, S. Bianco, S. Edlund, et al.: *STEM: An open source tool for disease modeling*, *Heal. Secur.*, 17 (2019) 291.
- [6] Centers for Disease Control and Prevention *COVID-19 mathematical modeling* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/mathematical-modeling.html>
- [7] M. Chinazzi, J. T. Davis, M. Ajelli, et al.; *The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak* medRxiv. 2020;9757(March)
- [8] R. Li, S. Pei, B. Chen, et al.: *Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2)*, *Science*, 3221 (2020) 1.
- [9] I. B. Schwartz, J. Kaufman, K. Hu, S. Bianco; *Predicting the impact of asymptomatic transmission, non-pharmaceutical intervention and testing on the spread of COVID19* 2020:1-30. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20068387>
- [10] J. Cohen, K. Kupferschmidt: *Countries test tactics in "war" against COVID-19*, *Science*, 367 (2020) 1287.
- [11] P. Reese; *High-Poverty Neighborhoods Bear the Brunt of COVIDs Scourge*. *California Healthline*; <https://khn.org/news/article/high-poverty-neighborhoods-bear-the-brunt-of-covid-19-scourge/> Published 2020.
- [12] J. Hinder, S. Bianco, I.B. Schwartz *Optimal periodic closure for minimizing risk in emerging disease outbreaks* C. Poletto, ed.; PLoS One. 2021;16(1):e0244706. doi:10.1371/journal.pone.0244706
- [13] R. Chowdhury, K. Heng, M. S. R. Shawon, et al.: *Dynamic interventions to control COVID-19 pandemic: a multivariate prediction modelling study comparing 16 worldwide countries*, *Eur. J. Epidemiol.*, 35 (2020) 389.
- [14] N. M. Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, et al. *Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand* 2020;(March):20. doi:10.25561/77482
- [15] L. Bourouiba; *Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions* *JAMA* 2020 doi:10.1001/jama.2020.4756
- [16] N. H. L. Leung, D.K.W. Chu, E.Y.C. Shiu et al.: *Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks*, *Nat Med.*, 26 (2020) 676.
- [17] CDC. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Scientific Brief: SARS-CoV-2 and Potential Airborne Transmission | CDC. Cdc. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-sars-cov-2.html> Published 2020.
- [18] Tracht SM, Del Valle SY, Hyman JM. Mathematical modeling of the effectiveness of facemasks in reducing the spread of novel influenza a (H1N1). *PLoS One*. 2010;5(2). doi:10.1371/journal.pone.0009018
- [19] N.C.J. Brienen, A. Timen, J. Wallinga, J. E. Van Steenbergen, P.F.M. Teunis The effect of mask use on the spread of influenza during a pandemic Risk. *Anal.* 30 20101210
- [20] C. N. Ngonghala, E. Iboi, S. Eikenberry et al.; *Mathematical assessment of the impact of non-pharmaceutical interventions on curtailing the 2019 novel coronavirus*. medRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.04.15.20066480
- [21] N. Mahdizadeh Gharakhanlou, N. Hooshangi: *Spatio-temporal simulation of the novel coronavirus (COVID-19) outbreak using the agent-based modeling approach (case study: Urmia, Iran)* *Informatics Med Unlocked*. 2020;20. doi:10.1016/j.imu.2020.100403
- [22] S.L. Chang, N. Harding, C. Zachreson, O. M. Cliff, M. Prokopenko *Modelling transmission and control of the COVID-19 pandemic in Australia*, arXiv. 2020.
- [23] D. Kai, G. P. Goldstein, A. Morgunov, v. Nangalia, A. Rotkirch; *Universal masking is urgent in the COVID-19 pandemic: SEIR and agent based models, empirical validation, policy recommendations*. arXiv. 2020.
- [24] Silva PCL, Batista PVC, Lima HS, Alves MA, Guimarães FG, Silva RCP.: *COVID-ABS: An agent-based model of COVID-19 epidemic to simulate health and economic effects of social distancing interventions*, *Chaos, Solitons and Fractals*, 139 (2020) ?.
- [25] N. Hoertel, M. Blachier, C. Blanco et al.: *A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France.*, *Nat Med.*, 26 (2020) 1417.
- [26] A. Catching, S. Capponi, M. Te Yeh, S. Bianco, R. Andino; *Examining the interplay between face mask usage, asymptomatic transmission, and social distancing on the spread of COVID-19* medRxiv. 2020:1-30. doi:10.1101/2020.08.12.20173047
- [27] Apple; *Mobility Trends Reports Data*. COVID-19 (2020) <https://covid19.apple.com/mobility> Published 2020.
- [28] Google LLC; *COVID-19 Community Mobility Reports 2020* Google.com. <https://www.google.com/covid19/mobility> (2020)
- [29] D. Labs, *Data for Mobility Changes in Response to COVID-19* <https://github.com/descarteslabs/DL-COVID-19>

- [30] V. Gopalakrishnan, S. Pethe, S. Kefayati et al. *Globally Local: Hyper-local Modeling for Accurate Forecast of COVID-19* medRxiv. 2020:2020.11.16.20232686. <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/18/2020.11.16.20232686.abstract>.



Simone Bianco: è un membro dello staff di ricerca presso l'IBM Almaden Research Center, dove dirige il laboratorio di ingegneria cellulare. Ha conseguito la laurea e la laurea specialistica in Fisica presso l'Università di Pisa, in Italia, e il dottorato in Fisica presso l'Università del Nord Texas. I suoi principali interessi di ricerca riguardano la biologia evolutiva teorica, in particolare l'evoluzione dei virus a RNA, l'epidemiologia e l'ingegneria cellulare.

Sara Capponi: è postdoc presso l'IBM Almaden Research Center ed ha una formazione in fisica, biofisica computazionale e biochimica. In IBM Research, sfrutta la sua esperienza per combinare la modellazione molecolare con l'ingegneria cellulare. Inoltre, utilizza approcci teorici per caratterizzare la diffusione, la dinamica e la predazione del virus.

James H. Kaufman: è uno scienziato nel settore Artificial Intelligence e software cognitivo presso l'IBM Almaden Research Center di San Jose, CA. Attualmente coordina la ricerca sull'utilizzo di dati molecolari per migliorare la nostra comprensione delle interazioni ospite-microbo e del fenotipo di malattia. È anche co-responsabile del progetto Eclipse per il modello open source SpatioTemporal Modeler (<http://www.eclipse.org/stem>).