

# Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years

Visualizza tutti gli autori e le affiliazioni

*Scienza*, 13 novembre 2020:

vol. 370, numero 6518, pagg. 811-818

DOI: 10.1126 / science.abd7343

Immunità futura imperfetta

Gli esseri umani sono infettati da diversi coronavirus stagionali e con reazione crociata. Nessuno provoca un'immunità completamente protettiva e le infezioni ripetute sono la norma. I vaccini tendono ad essere meno efficaci delle infezioni naturali nel provocare l'immunità e ci sono rischi di reazioni crociate avverse. Saad-Roy *et al.* ha utilizzato una serie di modelli semplici per una varietà di scenari immunitari per prevedere futuri immunologici per la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) con e senza vaccini. I risultati del modello mostrano che la nostra conoscenza imperfetta del panorama immunitario imperfetto del coronavirus può dare origine a scenari divergenti che vanno dalle epidemie gravi ricorrenti all'eliminazione. È fondamentale caratterizzare accuratamente le risposte immunitarie a SARS-CoV-2 per la traduzione nella gestione del controllo della malattia.

*Scienza*, questo numero p. [811](#)

**Astratto** La traiettoria futura della pandemia di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) dipende dalle dinamiche dell'immunità adattativa contro la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2); tuttavia, le caratteristiche salienti della risposta immunitaria provocata dall'infezione naturale o dalla vaccinazione sono ancora incerte. Usiamo semplici modelli epidemiologici per esplorare le stime per l'entità e la tempistica dei futuri casi di COVID-19, date diverse

ipotesi riguardanti l'efficacia protettiva e la durata della risposta immunitaria adattativa a SARS-CoV-2, nonché la sua interazione con vaccini e non farmaceutici interventi. Troviamo che le variazioni nella risposta immunitaria alle infezioni primarie di SARS-CoV-2 e un potenziale vaccino possono portare a paesaggi immunitari notevolmente diversi e fardelli di casi criticamente gravi, che vanno da epidemie persistenti alla quasi eliminazione. I nostri risultati illustrano le probabili complessità nelle future dinamiche di COVID-19 e sottolineano l'importanza della caratterizzazione immunologica oltre la misurazione delle infezioni attive per proiettare adeguatamente il panorama immunitario generato dalle infezioni SARS-CoV-2. La nuova pandemia di coronavirus 2 (SARS-CoV-2) betacoronavirus ( $\beta$ -CoV) della sindrome respiratoria acuta grave ha provocato una morbilità e una mortalità sostanziali, con oltre 27 milioni di casi confermati in tutto il mondo al momento della scrittura. Per frenare la trasmissione virale, gli interventi non farmaceutici (NPI), comprese le chiusure di aziende e scuole, le restrizioni ai movimenti e i blocchi totali, sono stati implementati a vari livelli in tutto il mondo. Sono in corso importanti sforzi per sviluppare vaccini efficaci e antivirali. Comprendere la traiettoria futura di questa malattia richiede la conoscenza del panorama dell'immunità a livello di popolazione, generato dalle storie di vita dell'infezione da SARS-CoV-2 o dalla vaccinazione tra i singoli ospiti. Mostriamo che la natura dell'infezione secondaria, in particolare il grado di acquisizione, ritrasmissione e gravità clinica delle infezioni successive con lo stesso patogeno, è particolarmente importante. La natura delle risposte immunitarie acquisite dopo l'infezione naturale varia sostanzialmente tra i patogeni. A un'estremità di questo spettro immunitario, l'infezione naturale da virus del morbillo ( [1](#) ) o del vaiolo ( [2](#) ) si traduce in una protezione per tutta la vita dalla riacquisizione e dalla ritrasmissione di infezioni secondarie. Molte altre infezioni [p. Es., Influenza ( [3](#) ) e il virus respiratorio sinciziale (RSV) ( [4](#) )] conferiscono un'immunità clinica e bloccante la trasmissione imperfetta o transitoria mediante l'evoluzione del patogeno o la diminuzione della memoria

immunologica. Infine, fenomeni come il potenziamento dipendente da anticorpi (ADE) associati a una precedente infezione naturale [ad esempio, dengue ( [5](#))] o un vaccino [ad esempio, RSV ( [6](#))] potrebbero provocare infezioni secondarie clinicamente più gravi. Inoltre, l'immunità conferita dai vaccini potrebbe non fornire una protezione completa contro la reinfezione e / o la malattia ( [7](#)), e questa protezione potrebbe essere inferiore a quella acquisita dopo l'infezione naturale ( [8](#)). Tuttavia, i vaccini imperfetti che riducono sia la gravità clinica che la trasmissibilità delle infezioni successive (se si verificano) possono ancora fornire protezione dalla malattia a livello di popolazione ( [7](#), [9](#), [10](#)).

La natura della risposta immunitaria dopo l'infezione naturale SARS-CoV-2 rimane un'area di indagine attiva ( [11](#) - [18](#)). Rapporti da studi sierologici a livello di popolazione e individuale dimostrano che i livelli di anticorpi rilevabili possono diminuire nei primi mesi dopo l'infezione ( [19](#)), tuttavia recenti risultati dimostrano risposte anticorpali robuste 4 mesi dopo l'infezione ( [20](#)). Ciò è ampiamente coerente con i livelli sierici di anticorpi contro il coronavirus umano stagionale OC43 (HCoV-OC43) [che appartiene allo stesso genere  $\beta$ -CoV di SARS-CoV-2 ( [21](#))], che diminuiscono sulla scala temporale di pochi mesi ( [22](#)) a 1 anno ( [23](#)). Si ritiene che tali  $\beta$ -CoV stagionali (che includono anche HCoV-HKU1) causino infezioni ripetute per tutta la vita ( [24](#)), sebbene una componente biennale significativa nella loro dinamica implichi almeno una certa protezione della mandria ( [21](#), [25](#)). Questo genere contiene anche altri virus che causano gravi infezioni negli esseri umani, tra cui la sindrome respiratoria mediorientale e i coronavirus SARS-CoV-1 ( [21](#)). Mentre si ritiene che l'immunità umorale a SARS-CoV-1 duri fino a 2-3 anni ( [26](#), [27](#)), le cellule T antigene-specifiche contro questo virus sono risultate rilevabili per almeno 11 anni dopo l'infezione ( [28](#)). In effetti, le risposte mediate dalle cellule T probabilmente giocano un ruolo centrale nel controllo della replicazione e della malattia di SARS-CoV-2 ( [14](#), [15](#)). Prove recenti di cellule T preesistenti ( [14](#), [15](#)) e anticorpi ( [29](#)) in grado di reagire in modo crociato con SARS-CoV-2 suggeriscono che le risposte della

memoria immunologica suscitate durante l'infezione con coronavirus stagionali possono anche influenzare la suscettibilità della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) e rischio di malattia. Infine, sebbene al momento non sia chiaro se l'ADE influenzi la patogenesi di SARS-CoV-2, è stato ipotizzato che casi gravi di COVID-19 possano derivare dalla presenza di anticorpi non neutralizzanti da precedenti infezioni da coronavirus ( [30](#)), In accordo con precedenti proposte di coronavirus correlate ( [31](#) - [33](#)).

Sono stati sviluppati vari modelli epidemiologici per catturare come la diversità o la variazione nelle risposte immunitarie influenza le dinamiche di infezione a livello di popolazione. Ad esempio, il noto modello SIR (Susceptible-Infected-Recovered) è adatto per modellare le dinamiche di infezioni perfettamente immunizzanti come il morbillo ( [34](#)), mentre il modello SIRS (Susceptible-Infected-Recovered-Susceptible) cattura l'epidemiologia di immunizzazione imperfetta di infezioni come l'influenza; qui, gli individui alla fine ritornano a una classe completamente o sostanzialmente suscettibile dopo un periodo finito di immunità, a causa della diminuzione della memoria o dell'evoluzione del patogeno ( [35](#)). Sono stati sviluppati anche modelli compartimentali più complessi per studiare infezioni caratterizzate da risposte immunitarie intermedie comprese tra questi due estremi, come il rotavirus ( [36](#)) e l'RSV ( [4](#)).

Qui, adottiamo una generalizzazione di questi modelli, il modello SIR (S) ( [35](#)), schematicamente delineato in [Fig.1](#) e fig. S1, per esplorare come la traiettoria della pandemia potrebbe svilupparsi per diverse ipotesi riguardanti la natura della risposta immunitaria adattativa all'infezione da SARS-CoV-2. Poiché diverse risposte immunitarie adattative possono essere associate a variazioni nella proporzione di casi secondari gravi, consideriamo anche un intervallo di valori per questa frazione al fine di esplorare il potenziale futuro carico clinico delle infezioni da SARS-CoV-2. Il modello presuppone infezioni e fenotipi immunitari diversi, a seconda della storia di esposizione [vedere ( [37](#)) per i dettagli matematici completi]. In particolare,

interpolata tra il modello SIR completamente immunizzante, quando l'immunità è permanente, e il modello SIRS immunizzante imperfettamente tramite il grado di suscettibilità e trasmissibilità delle infezioni secondarie (quantificato dai parametri  $\epsilon$  e  $\alpha$ , rispettivamente). Come mostrato nella serie [storica](#) rappresentativa della [Fig. 1](#), il modello SIR produce epidemie ricorrenti alimentate da nascite successive al picco pandemico; al contrario, il modello SIRS genera tipicamente periodi interepidemici più brevi a causa della possibilità di reinfezione e del buffering della coorte di nascita completamente suscettibile da parte di individui parzialmente immuni ([35](#)).

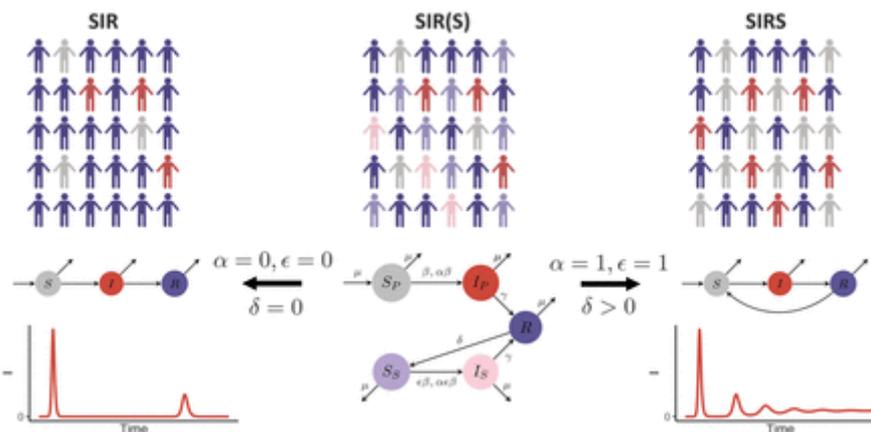


Fig. 1 Schema del modello SIR (S) con un diagramma di flusso che rappresenta i flussi tra classi immunitarie.

Qui,  $S_P$  denota individui completamente suscettibili;  $I_P$  denota individui con infezione primaria che trasmettono alla velocità  $\beta$ ;  $R$  denota individui completamente immuni (un risultato del recupero da un'infezione primaria o secondaria);  $S_S$  denota individui la cui immunità è diminuita al tasso  $\alpha\epsilon$  e sono ora nuovamente suscettibili alle infezioni, con relativa suscettibilità  $\epsilon$ ;  $I_S$  denota individui con infezione secondaria che trasmettono a una velocità ridotta  $\alpha\beta$ ; e  $\mu$  indica il tasso di natalità ([37](#)). Vengono mostrati anche illustrazioni e diagrammi di flusso dei modelli limitanti SIR e SIRS (dove gli individui sono completamente suscettibili ( $S$ ), infetto ( $I$ ) o completamente immune ( $R$ )), insieme a una serie temporale rappresentativa del numero di infezioni in ogni scenario. Gli schemi della popolazione sono stati realizzati utilizzando ([62](#)).

Iniziamo caratterizzando l'effetto dei cambiamenti temporali nella velocità di trasmissione indotti dal clima e dall'impiego di NPI sulle previsioni del modello SIR (S) in una serie di ipotesi di immunità.

Successivamente, esaminiamo l'impatto di un vaccino che riduce la trasmissione di efficacia variabile rispetto all'immunità naturale. Infine, stimiamo il panorama dell'immunità postpandemica e il peso del caso clinico per diversi possibili futuri ( [38](#) ) modellati dai vari aspetti della biologia SARS-CoV-2, nonché la presenza o l'assenza di questi driver e interventi esterni, nonché il rifiuto del vaccino . Per concentrarci sull'impatto dinamico dell'immunità naturale e vaccinale, iniziamo con un semplice modello omogeneo, che fa una media tra le eterogeneità note nella trasmissione e gravità di COVID-19 [età ( [39](#) ), eventi di superdiffusione ( [40](#) ), ecc.]. Quindi utilizziamo estensioni di modelli eterogenei per dimostrare che tali eterogeneità non influiscono sulla nostra esplorazione delle dinamiche qualitative a medio termine in diversi scenari immunologici.

### Velocità di trasmissione stagionali e implementazione di NPI

Le dinamiche a medio termine saranno modellate dai cambiamenti nell'entità della trasmissione. Per esplorare l'effetto degli NPI, abbiamo considerato due diversi scenari per riduzioni temporali della forza di infezione al 60% del suo valore originale [in accordo con i livelli intermedi di distanziamento sociale in ( [21](#) )]. Nella [Fig.2, da A a C](#) , mostriamo i decorsi temporali delle infezioni primarie e secondarie, assumendo singoli periodi di NPI che durano dalle settimane 16 a 67 ( [Fig. 2A](#) ) o da 16 a 55 ( [Fig. 2B](#) ) e due periodi più brevi durante settimane da 16 a 55 e settimane da 82 a 93 separate da interazioni normali ( [Fig. 2C](#) ). Assumiamo inoltre un tasso di trasmissione stagionale derivato dal clima di New York City ( [37](#) ), sebbene in linea di principio questa stagionalità possa essere derivata anche da altri fattori non climatici ( [25](#) ). I numeri di riproduzione settimanale corrispondenti a questi tre scenari sono riportati in fig. S2, da D a F. Sebbene questi numeri di riproduzione siano basati su quelli ottenuti per il relativo  $\beta$ -CoV HCoV-HKU1 e siano in generale inferiori a quelli stimati durante le prime fasi della pandemia di SARS-CoV-2 ( [41](#) ), possono essere più appropriato per considerare le dinamiche di trasmissione a lungo termine.

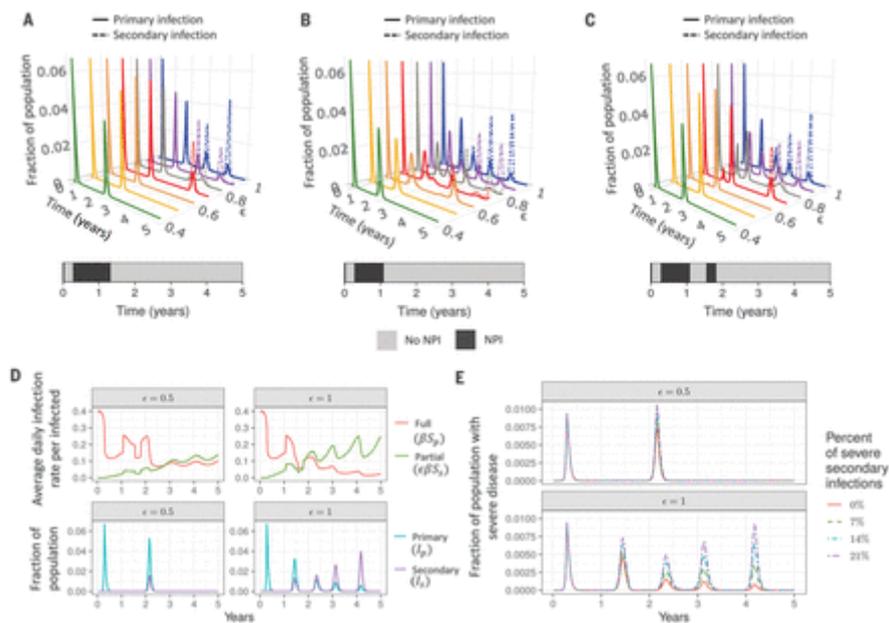


Fig. 2 La stagionalità nei tassi di trasmissione e gli NPI modulano la dinamica della malattia.

(Da **A** a **C**) Effetto dell'adozione di NPI sulle serie temporali di infezioni primarie (linee continue) e secondarie (linee tratteggiate) con un tasso di trasmissione stagionale derivato dal clima di New York City senza alcun ritardo tra la stagionalità e l'inizio dell'epidemia. Si presume che gli NPI che riducono la velocità di trasmissione al 60% del valore climatico stimato vengano adottati durante le settimane da 16 a 67 (A), da 16 a 55 (B) o da 16 a 55 e anche da 82 a 93 (C). I colori indicano percorsi temporali individuali per diversi valori di  $\epsilon$ . (D) Serie temporale del tasso medio giornaliero di infezione per individuo infetto di individui completamente suscettibili (linea rossa) e parzialmente suscettibili (linea verde) (fila superiore) e la frazione della popolazione che è infettata da primaria (linea blu) e secondaria (viola riga) infezioni (riga inferiore), per  $\epsilon = 0,5$  (colonna di sinistra) e  $\epsilon = 1$  (colonna di destra) per lo scenario NPI delineato in (C). (E) Serie temporale del numero stimato di infezioni gravi per lo scenario NPI definito in (C) per quattro diverse stime della frazione di casi gravi durante infezioni primarie ( $x_{sev,p}$ ) e secondarie ( $x_{sev,s}$ ) con  $\epsilon = 0,5$  (riga superiore) e  $\epsilon = 1$  (riga inferiore). Questi sono  $x_{sev,p} = 0,14$ ,  $x_{sev,s} = 0$  (linea rossa continua);  $x_{sev,p} = 0,14$ ,  $x_{sev,s} = 0,07$  (linea verde tratteggiata);  $x_{sev,p} = 0,14$ ,  $x_{sev,s} = 0,14$  (linea blu tratteggiata e tratteggiata); e  $x_{sev,p} = 0,14$ ,  $x_{sev,s} = 0,21$  (linea viola con trattini lunghi e corti). In tutti i pannelli, la trasmissibilità relativa delle infezioni secondarie e la durata dell'immunità naturale sono considerate rispettivamente  $\alpha = 1$  e  $1/\delta = 1$  anno. Gli effetti degli NPI e di altre variazioni dei parametri possono essere esplorati in modo interattivo su <https://grenfelllab.princeton.edu/sarscov2dynamicsplots>.

Troviamo che la diminuzione della suscettibilità all'infezione secondaria,  $\epsilon$ , può ritardare i picchi secondari (confrontare i percorsi

temporali individuali per diversi valori di  $\epsilon$  in [Fig. 2, da A a C](#)). Tuttavia, i picchi ritardati possono quindi essere maggiori, a causa dell'accumulo suscettibile (a causa della demografia o del declino immunitario) e della risonanza dinamica. Queste nonmonotonicità nei tempi e nelle dimensioni dei picchi secondari si verificano anche con la trasmissione stagionale guidata dal clima in assenza di NPI ([37](#)), e le tendenze sono qualitativamente simili se si presume che gli NPI siano rilassati più gradualmente (fig. S11). In particolare, il ritardo che l'allontanamento sociale può causare nella tempistica del picco secondario può anche consentire un ulteriore accumulo di individui completamente suscettibili. Ciò è illustrato nei pannelli superiori della [Fig. 2D](#), Dove il tasso medio di infezione per individuo infetto per completamente ( $\beta S_P$ ; curva rossa) e parzialmente ( $\epsilon\beta S_S$ ; soggetti sensibili per lo scenario distanziamento sociale delineato in curva verde) [Figura 2C](#). Sono mostrati. Contrastiamo una riduzione della suscettibilità all'infezione secondaria del 50% ( $\epsilon = 0,5$ , pannelli di sinistra) senza alcuna riduzione della suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\epsilon = 1$ , pannelli di destra). La frazione corrispondente di casi primari (blu) e secondari (viola) sono presentati nei pannelli inferiori. Come si può vedere, quando si verifica il picco secondario, la diminuzione della suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\epsilon < 1$ ), considerato nei pannelli di sinistra, determina un maggior numero di infezioni primarie durante il secondo picco rispetto ai pannelli di destra, dove  $\epsilon$  è 1 [e il tasso di infezione secondaria per caso (curve verdi) aumenta bruscamente].

Successivamente, una parte essenziale della pianificazione e della gestione delle future infezioni da SARS-CoV-2 è la capacità di caratterizzare l'entità e la tempistica dei casi gravi che richiedono il ricovero. Nella [Fig. 2E](#) consideriamo quattro possibili scenari per la frazione di casi secondari gravi,  $x_{sev, s}$  ([37](#)), sulla base dello scenario rappresentato nella [Fig. 2C](#) e assumendo che il 14% dei casi primari sia grave ([42](#)): (i) nessun caso grave associato a infezione secondaria ( $x_{sev, s} = 0$ ; linea rossa continua); (ii) un numero ridotto di casi gravi con infezione secondaria rispetto a infezione primaria ( $x_{sev,$

$s = 0,07$ ; linea verde tratteggiata); (iii) proporzioni comparabili di casi gravi ( $x_{sev, s} = 0,14$ ; linea blu tratteggiata); e (iv) un'ipotetica maggiore proporzione di casi gravi con infezione secondaria ( $x_{sev, s} = 0,21$ ; linea viola con trattini brevi e lunghi), probabilmente a causa di fenomeni come ADE. Quando la frazione presunta di infezioni gravi successive è elevata, la frazione della popolazione con infezioni gravi durante i picchi di infezione successivi risulta essere paragonabile o addirittura leggermente superiore a quella osservata durante il picco pandemico iniziale ( [Fig. 2E](#)). Poiché la percentuale di infezioni secondarie aumenta durante le fasi successive della pandemia, questi risultati sottolineano che gli studi clinici epidemiologici sulle infezioni ripetute saranno fondamentali per una corretta pianificazione dei sistemi sanitari. Inoltre, non consideriamo qui alcun impatto clinico a lungo termine dell'infezione ( [43](#)). Di seguito viene affrontato l'impatto dell'aumento della gravità clinica con l'età.

## Vaccinazione

La disponibilità di un vaccino efficace sarebbe un intervento chiave contro SARS-CoV-2 e numerosi candidati sono in fase di sviluppo ( [44](#), [45](#)). Intuitivamente, se il tasso di vaccinazione effettivo è sufficientemente alto, l'immunità della mandria vaccinale generata da un vaccino che blocca la trasmissione potrebbe controllare o eliminare l'infezione. Tuttavia, questo diventa più difficile da ottenere quando l'immunità vaccinale e naturale è imperfetta e si verificano infezioni secondarie, o quando i vincoli logistici o di altro tipo limitano la diffusione del vaccino. Estendiamo il modello ( [37](#)) per includere una classe vaccinata,  $V$ , e assumiamo l'ipotesi relativamente ottimistica che un vaccino che riduce la trasmissione inizi ad essere introdotto nelle popolazioni generali (il  $t_{vax}$ ) dopo 1,5 anni. Consideriamo anche le velocità di trasmissione stagionali, come in [fig. S3](#) e il dispiegamento di NPI secondo lo scenario descritto nella [Fig. 2B](#). Assumiamo che una proporzione costante,  $v$ , che va da  $0\% \leq v \leq 1\%$  delle popolazioni completamente e parzialmente suscettibili ( $S_P$  e  $S_S$ ), sia efficacemente vaccinata ogni settimana e acquisisca un'immunità di blocco della periodo  $1 / \delta_{vax}$ . Per fare un confronto, è

stato stimato che in risposta alla pandemia H1N1 del 2009, una o più dosi del vaccino monovalente sono state somministrate a 80,8 milioni di vaccinati tra ottobre 2009 e maggio 2010 negli Stati Uniti ( 46), che implica un tasso di copertura vaccinale di circa il 27% dopo un periodo di 8 mesi per le persone di almeno 6 mesi negli Stati Uniti, anche se i tassi tra le diverse nazioni variavano ( 47). Ciò corrisponde grossolanamente a un tasso di vaccinazione settimanale dell'1% ( 48) (come con altre variazioni dei parametri, è possibile esplorare diversi scenari di vaccinazione con l'applicazione Shiny allegata). Infine, assumiamo che l'immunità conferita dalla vaccinazione efficace diminuisca al tasso  $\delta_{\text{vax}}$ , che in generale può differire dal tasso calante dell'immunità dall'infezione naturale,  $\delta$ . L'insieme modificato di equazioni differenziali ordinarie in questo scenario corrispondente al diagramma di flusso in Fig. 3A è presentato anche in ( 37).

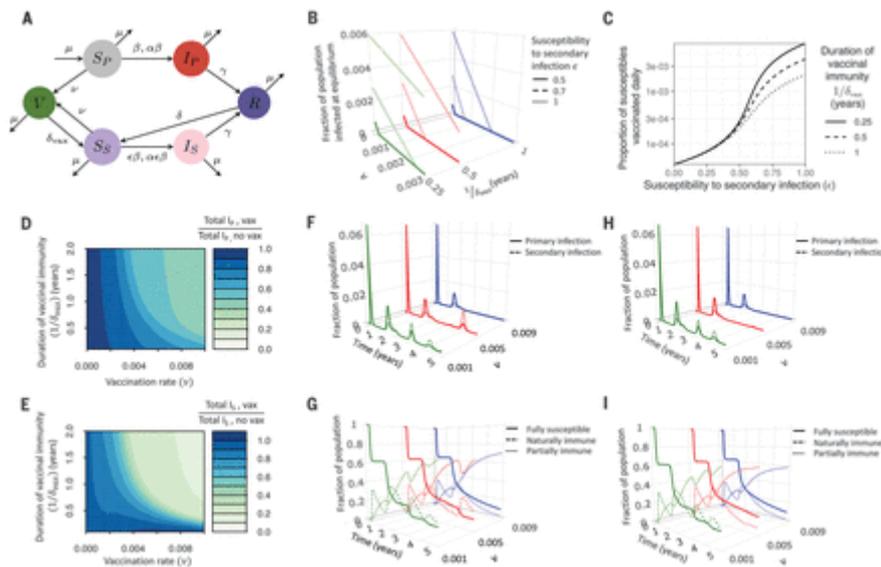


Fig. 3 Impatto della vaccinazione e dell'immunità vaccinale sulla dinamica della malattia.

( A ) Diagramma di flusso del modello modificato che incorpora una classe  $V$  vaccinata ( 37). ( B ) Frazione totale infetta della popolazione all'equilibrio in funzione del tasso di vaccinazione  $v$  per diversi valori della durata dell'immunità vaccinale ( $1 / \delta_{\text{vax}} = 0,25$  anni, linee verdi;  $1 / \delta_{\text{vax}} = 0,5$  anni, linee rosse ; e  $1 / \delta_{\text{vax}} = 1$  anno, linee blu) e la suscettibilità all'infezione secondaria ( $\epsilon = 0,5$ , linee continue;  $\epsilon = 0,7$ , linee tratteggiate; e  $\epsilon = 1$ , linee tratteggiate). ( C ) Percentuale giornaliera di soggetti suscettibili che devono essere vaccinati per raggiungere uno stato libero da malattia all'equilibrio in funzione di  $\epsilon$  per diversi valori della durata dell'immunità vaccinale ( $1 / \delta_{\text{vax}} = 0,25$  anni, linea continua;  $1 / \delta_{\text{vax}} = 0,5$  anni, linea tratteggiata; e  $1 / \delta_{\text{vax}} = 1$  anno, linea tratteggiata). In (B) e (C), la

trasmissibilità relativa delle infezioni secondarie e la durata dell'immunità naturale sono considerate  $\alpha = 1$  e  $1/\delta = 1$  anno, rispettivamente, e il tasso di trasmissione è derivato dal valore medio del Nuovo stagionale Numeri di riproduzione settimanale con sede a York City ( $R_{0} = 1,75$ ) (fig. S2C) (37). (D ed E) Il rapporto tra il numero totale di infezioni primarie (D) e secondarie (E) con vaccinazione rispetto a senza vaccinazione, durante gli anni da 1,5 a 5 (cioè, dopo l'introduzione del vaccino) viene tracciato in funzione del tasso di vaccinazione settimanale  $v$  e durata dell'immunità vaccinale  $1/\delta_{\text{vax}}$ . (F a I) Serie temporali delle varie classi immunitarie tracciate per diversi valori del tasso di vaccinazione  $v$ . La riga superiore [(F) e (H)] contiene le serie temporali primarie ( $I_P$ , linee continue) e secondarie ( $I_S$ , linee tratteggiate), mentre la riga inferiore [(G) e (I)] contiene le serie temporali delle infezioni completamente suscettibili ( $S_P$ , linee continue), naturalmente immuni ( $R$ , linee tratteggiate) e parzialmente immuni ( $S_S$ , linee tratteggiate) sottopopolazioni. La durata dell'immunità vaccinale è considerata  $1/\delta_{\text{vax}} = 0,5$  anni (più breve dell'immunità naturale) in (F) e (G), e  $1/\delta_{\text{vax}} = 1$  anno (uguale all'immunità naturale) in (H) e (IO). Da (D) a (I), la suscettibilità alle infezioni secondarie, la trasmissibilità relativa delle infezioni secondarie e la durata dell'immunità naturale sono considerate  $\epsilon = 0,7$ ,  $\alpha = 1$  e  $1/\delta = 1$  anno, rispettivamente. La vaccinazione viene introdotta 1,5 anni dopo l'inizio dell'epidemia (cioè durante la 79a settimana) dopo un periodo di 40 settimane di allontanamento sociale durante il quale la forza dell'infezione è stata ridotta al 60% del suo valore originale durante le settimane dalla 16 alla 55 (cioè, lo scenario descritto nella Fig. 2B), e si ipotizza una velocità di trasmissione stagionale derivata dal clima di New York City senza lag.

Nella Fig. 3B, iniziamo considerando il carico di infezione di equilibrio a lungo termine (37) determinato dalla vaccinazione a un tasso settimanale  $v$ , per una varietà di ipotesi immunitarie. Come previsto, una riduzione della suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\epsilon$ ) si traduce in un numero inferiore di infezioni allo stato stazionario in assenza di vaccinazione. Inoltre, sia  $\epsilon$  che la durata dell'immunità vaccinale ( $1/\delta_{\text{vax}}$ ) influenzano il tasso di vaccinazione necessario per raggiungere uno stato di equilibrio libero da malattia. Al limite dell'immunizzazione completa delle infezioni primarie e dei vaccini ( $\epsilon = 0$ ), tassi di vaccinazione relativamente bassi sono sufficienti per ottenere zero infezioni allo stato stazionario. Tuttavia, poiché l'immunità diventa più imperfetta (maggiore  $\epsilon$ ), sono necessari tassi di vaccinazione sempre più elevati per eliminare le infezioni, in

particolare quando la durata dell'immunità vaccinale è breve. Ciò è ulteriormente enfatizzato nella [Fig. 3C](#), dove il tasso di vaccinazione minimo  $v$  richiesto per raggiungere uno stato libero da malattia all'equilibrio ([37](#)) è mostrato in funzione di  $\varepsilon$  per diversi valori della durata dell'immunità vaccinale. Questi risultati sottolineano che le riduzioni dell'infezione ottenibili attraverso la vaccinazione sono intrinsecamente correlate all'efficacia del vaccino e alla natura della risposta immunitaria adattativa ([49](#)).

Successivamente esploreremo l'effetto dinamico a medio termine della vaccinazione. [La figura 3D](#) mostra il rapporto tra il numero totale di infezioni primarie durante gli anni da 1,5 a 5 (ovvero, dopo l'introduzione del vaccino) rispetto al caso di vaccinazione zero per diversi valori del tasso di vaccinazione  $v$  e la durata dell'immunità vaccinale  $1/\delta_{\text{vax}}$ . [La Figura 3E](#) mostra l'equivalente per le infezioni secondarie. Il peso dell'infezione primaria diminuisce con l'aumento del tasso di vaccinazione per un dato valore di immunità vaccinale,  $1/\delta_{\text{vax}}$ . Tuttavia, per le durate più brevi dell'immunità vaccinale, le riduzioni ottenibili nel numero di casi secondari iniziano a stabilizzarsi anche per tassi di vaccinazione elevati. Questa saturazione è dovuta al rapido ritorno degli individui vaccinati alla classe parzialmente suscettibile se l'immunità vaccinale è di breve durata. Inoltre, se l'immunità vaccinale diminuisce molto rapidamente, la vaccinazione può aumentare temporaneamente il numero totale di casi secondari. Per enfatizzare ulteriormente la dipendenza dei risultati del modello dal tasso di vaccinazione e dalla durata dell'immunità vaccinale, presentiamo cicli temporali di infezioni e immunità per diverse durate di immunità vaccinale e tassi di vaccinazione nella [Fig.3, da F a I](#). In linea con l'intuizione, il modello illustra che sono necessari sia alti tassi di vaccinazione che periodi relativamente lunghi dell'immunità indotta dal vaccino per ottenere le maggiori riduzioni degli oneri di infezione secondaria.

Infezione, malattia e panorama dell'immunità per diversi possibili futuri

[La figura 4](#) è una visione sinottica dell'impatto a medio termine della vaccinazione e dell'immunità naturale sul panorama immunitario e sull'incidenza delle malattie gravi. Consideriamo quattro scenari, ipotizzando la trasmissione stagionale (come in fig. S3) e il distanziamento sociale secondo lo schema rappresentato in [fig. 2B](#). [La Figura 4, A e B](#), corrisponde al futuro senza vaccinazione, con la [Figura 4A](#) che illustra uno scenario più pessimistico di maggiore suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\varepsilon = 0,7$ ), un periodo relativamente breve di immunità naturale ( $1 / \delta = 0,5$  anni), e una percentuale maggiore di casi gravi con infezione secondaria. Al contrario, il futuro più ottimistico della [Fig. 4B](#) presuppone una ridotta suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\varepsilon = 0,5$ ), una maggiore durata dell'immunità naturale ( $1 / \delta = 2$  anni) e una minore proporzione di casi gravi con infezione secondaria. In entrambi i casi, l'ondata pandemica iniziale è la stessa, ma nello scenario più ottimistico ([Fig. 4B](#)), l'immunità naturale è più duratura e, di conseguenza, i picchi di infezione successivi sono ritardati. Inoltre, la riduzione della suscettibilità alle infezioni secondarie ( $\varepsilon$  più piccolo) nella [Fig. 4B](#) sopprime i picchi successivi dominati dalle infezioni secondarie ([Fig. 4A](#)), e si verifica un esaurimento sostanzialmente minore di individui completamente sensibili. In [Fig. 4, C e D](#), questi scenari pessimistici e ottimistici si traducono in futuro con la vaccinazione, che si presume venga introdotta a un tasso settimanale  $v$  dell'1% dopo un  $t_{vax}$  di 1,5 anni. Il futuro descritto nella [Fig. 4C](#) presuppone tutti gli stessi risultati della [Fig. 4A](#) e comprende la vaccinazione con immunità vaccinale di breve durata ( $1 / \delta_{vax} = 0,25$  anni). Il futuro presentato nella [Fig. 4D](#) presuppone tutti gli stessi risultati della [Fig. 4B](#) oltre all'immunità vaccinale che dura per  $1 / \delta_{vax}$  di 1 anno.

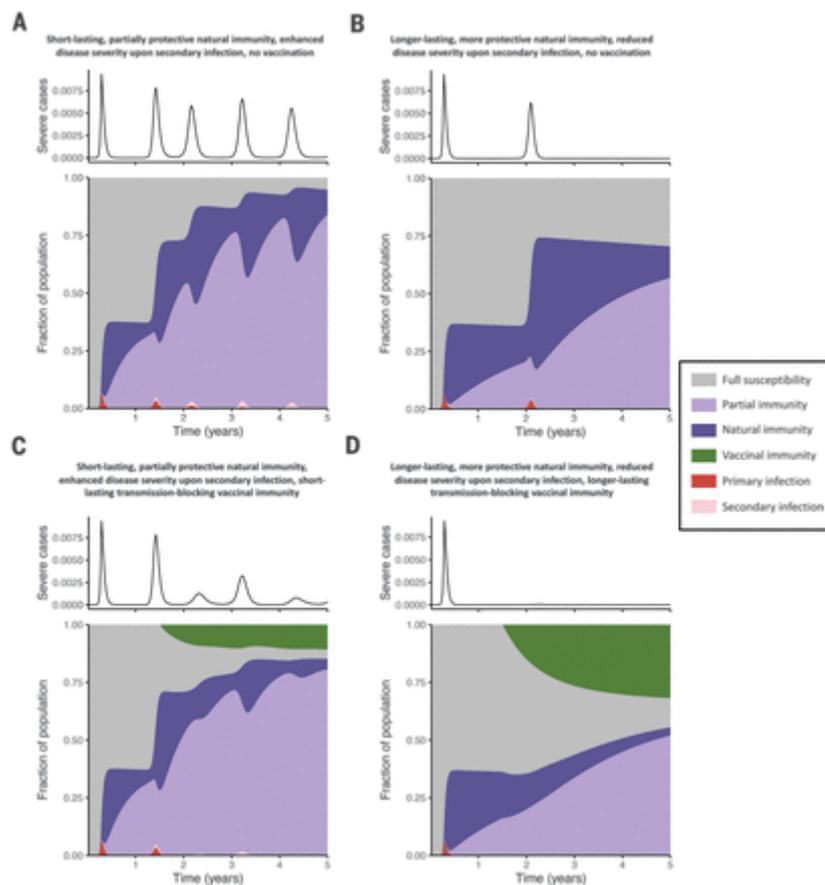


Fig.4 Serie temporali della frazione della popolazione con casi primari o secondari gravi (in alto) e grafici dell'area della frazione della popolazione comprendente ciascuna infezione ( $S_P$ ,  $R$ ,  $S_S$ ,  $V$ ) o infezione ( $I_P$ ,  $I_S$ ) classe (in basso) su un periodo di 5 anni in quattro diversi scenari futuri.

In tutti i grafici, si assume che la trasmissibilità relativa delle infezioni secondarie (a) sia 1, la frazione dei casi primari gravi ( $x_{sev,p}$ ) sia 0,14, un tasso di trasmissione stagionale derivato dal clima di New York City con non viene assunto alcun ritardo e viene applicato un periodo di allontanamento sociale durante il quale la forza dell'infezione viene ridotta al 60% del suo valore originale durante le settimane dalla 16 alla 55 (ovvero, lo scenario descritto nella [Fig. 2B](#)). (A e B) Due scenari in cui non si verifica alcuna vaccinazione: uno scenario di immunità naturale più pessimistico, con  $\epsilon = 0,7$ ,  $1/\delta = 0,5$  anni, e il 21% dei casi secondari è grave (A) e uno scenario di immunità naturale più ottimistico, con  $\epsilon = 0,5$ ,  $1/\delta = 2$  anni e il 7% dei casi secondari è grave (B). (C e D) due scenari in cui la vaccinazione viene introdotto ad una velocità  $v$  settimanale di 1% a  $t_{VAX}$  di 1,5 anni dopo l'inizio della pandemia: con tutti i parametri in (A) insieme con l'immunità vaccinale della durata di  $1/\delta_{VAX}$  di 0,25 anni (C) o con tutti gli stessi parametri di (B) insieme a un'immunità vaccinale della durata di  $1/\delta_{VAX}$  di 1 anno (D).

[La Figura 4, C e D](#), sottolinea il ruolo importante che anche un vaccino imperfetto potrebbe avere sulla dinamica e sul controllo di SARS-CoV-

2 [confrontare con ( [7](#), [9](#), [10](#))]. La vaccinazione riduce sostanzialmente i picchi successivi in casi clinicamente gravi, sebbene in futuro pessimistico possano ancora verificarsi picchi di infezione successivi dominati da infezioni secondarie ( [Fig. 4C](#) ). Inoltre, se un vaccino che blocca la trasmissione conferisce un periodo di protezione relativamente lungo, e se facciamo ipotesi ottimistiche sulla natura della risposta immunitaria adattativa ( [Fig. 4D](#) ), una percentuale sufficiente di individui completamente suscettibili può essere immunizzata per sopprimere future epidemie entro il periodo di tempo di 5 anni considerato. Queste tendenze sono qualitativamente conservati per diverse strategie di distribuzione vaccino come un impulso di immunizzazione dopo un  $t_{\text{vax}}$  di 1,5 anni in cui una percentuale fissa delle popolazioni completamente e parzialmente sensibili (  $S_P$  e  $S_S$  ) vengono vaccinati (fig. S12) . Tuttavia, senza strategie di immunizzazione sostenuti, la falce dei risultati vaccinali immunità in un impoverimento suscettibile inferiore nel tempo e future epidemie più grandi relativi agli scenari presentati nella [Fig. 4, C e D](#) .

Impatto dell'eterogeneitàTrasmissione ed eterogeneità clinica COVID-19 mostra una marcata eterogeneità nella trasmissione e gravità clinica con l'età e altre variabili ( [40](#) ). Vi sono anche marcate eterogeneità individuali, spesso associate a eventi di superdiffusione. È utile distinguere l'eterogeneità "ambientale", in cui un'elevata trasmissione è associata a fattori ambientali (o sociologici) locali come il basso ricambio d'aria, e l'eterogeneità "intrinseca", ad esempio, dove alcuni individui hanno tassi di contatto costantemente più alti ( [40](#) ). Numerosi studi hanno esplorato la possibilità che velocità di trasmissione intrinsecamente più elevate per alcuni individui possano ridurre la soglia immunitaria per l'immunità naturale o vaccinale della mandria a COVID-19 ( [39](#), [50](#) ), facendo eco alla teoria classica ( [51](#) ).

Approssimiamo l'impatto dell'eterogeneità intrinseca utilizzando un'estensione a due sottopopolazioni del nostro modello omogeneo (

[37](#)) (figure da S13 a S15). Oltre a variare la trasmissione tra i gruppi, il modello valuta la covariazione tra la velocità di trasmissione e la gravità clinica. Ad esempio, questo inquadramento riflette ampiamente le eterogeneità strutturate per età, in cui i gruppi più anziani clinicamente minacciati potrebbero avere un valore inferiore (a causa di un minor numero di contatti o di una possibile schermatura) o superiore [se vengono colpite le strutture di assistenza a lungo termine ([40](#))] velocità di trasmissione. Mostriamo che le eterogeneità moderate non influenzano le nostre proiezioni qualitative sull'impatto dell'immunità naturale o vaccinale parziale sulla dinamica epidemica (figg. S14 e S15). Come previsto, l'eterogeneità della trasmissione intrinseca riduce il carico futuro se c'è un'immunità forte e duratura ([39](#), [50](#)) (confrontare la [Fig. 4B](#) con le figure S14B e S15B, in particolare i successivi picchi epidemici), perché gli individui ad alta trasmissione diventerebbero immuni precocemente, riducendo i rapporti di riproduzione medi [e modulando la soglia di immunità della mandria ([39](#), [50](#))]. Tuttavia, questo impatto dell'eterogeneità intrinseca è indebolito [o "tamponato" ([35](#))] se l'immunità è imperfetta (confronta [Fig. 4A](#) con figg. S14A e S15A); questo perché gli individui altamente trasmissivi (ad esempio quelli con una rete sociale più ampia) contribuiscono proporzionalmente di più alla trasmissione secondaria quando entrano nello stato parzialmente suscettibile. Ancora una volta, questa sottigliezza illustra le complessità anche di semplici variazioni nella storia della vita immunitaria.

### Esitazione sui vaccini

Esiste un ampio corpo di teoria sull'esitazione del vaccino ([52](#), [53](#)). Nel caso omogeneo, il rifiuto del vaccino essenzialmente si traduce con l'assorbimento del vaccino; tuttavia, se i rifiuti sono raggruppati spazialmente o socialmente, potrebbe esserci un maggiore impatto del rifiuto, sia epidemiologicamente che in termini di contagio sociale che ne è alla base ([52](#)). Usiamo un semplice adattamento dei nostri modelli ([37](#)) per esplorare come l'eterogeneità della trasmissione influenza l'impatto epidemiologico dell'esitazione ([Fig. 5](#)). Come nella titolazione del tasso di vaccinazione presentata in [Fig. 3](#), [B e C](#), una

frazione maggiore di chi rifiuta il vaccino in una popolazione omogenea aumenta il tasso di vaccinazione necessario per l'immunità della mandria (Fig. 5A, in alto). Questo effetto è amplificato quando la suscettibilità all'infezione secondaria è elevata (confrontare le colonne) o la durata dell'immunità vaccinale è breve (confrontare le curve individuali). Nel caso eterogeneo, in cui si presume che chi rifiuta il vaccino abbia tassi di trasmissione diversi a causa di una maggiore o minore aderenza agli NPI, il tasso di vaccinazione minimo per ottenere l'immunità di gregge viene ulteriormente modificato. Questo può essere visto confrontando le righe della Fig. 5A, ordinate sulla base di tassi di contatto omogenei (in alto), tassi di contatto aumentati per chi rifiuta il vaccino (al centro) e tassi di contatto ridotti per chi rifiuta il vaccino (in basso). In particolare, troviamo che quando chi rifiuta il vaccino ha aumentato i tassi di contatto rispetto al resto della popolazione, la sola vaccinazione potrebbe non essere in grado di prevenire un'epidemia (Fig. 5B). In alternativa, una diminuzione dei tassi di contatto per chi rifiuta il vaccino riduce il loro impatto. Infine, nella Fig. 5C, riproduciamo i grafici dell'area delle Fig. 4, C e D, assumendo che il 30% della popolazione rifiuti il vaccino. Questa stima è sostanzialmente coerente con i recenti sondaggi condotti negli Stati Uniti e in Canada (54, 55). Troviamo che il carico complessivo della malattia dipende in modo critico dalla durata e dalla forza dell'immunità ed è maggiore se chi rifiuta il vaccino ha tassi di contatto più elevati rispetto al resto della popolazione (confrontare le righe in alto e in basso).

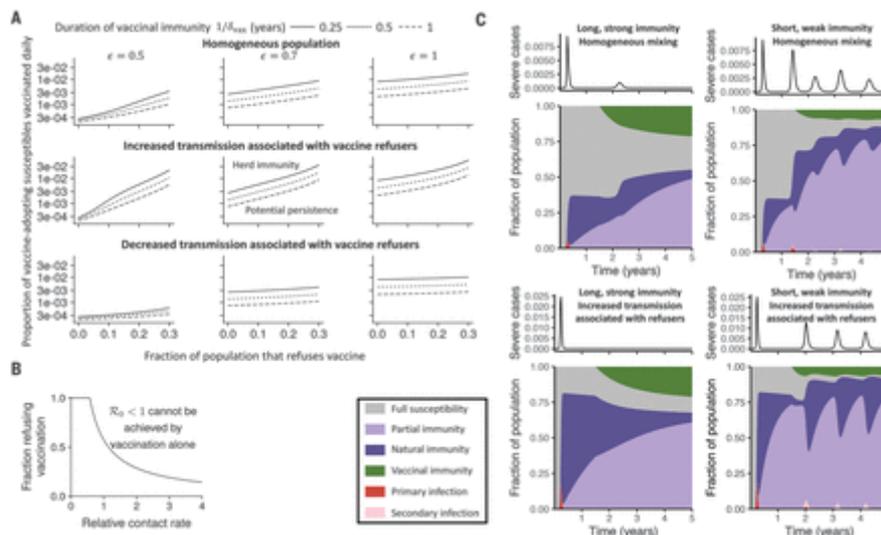


Fig.5 Effetto del rifiuto del vaccino sulla dinamica della malattia.

(A) Percentuale giornaliera di individui che adottano il vaccino appartenenti a classi immunitarie parzialmente e completamente sensibili che devono essere immunizzati per ottenere  $\mathcal{R}_0 < 1$  in funzione della frazione della popolazione che rifiuta il vaccino (37) per diversi valori di la durata dell'immunità vaccinale ( $1/\delta_{\text{vax}} = 0,25$  anni, linea continua;  $1/\delta_{\text{vax}} = 0,5$  anni, linea tratteggiata;  $1/\delta_{\text{vax}} = 1$  anno, linea tratteggiata) e diversi valori di suscettibilità all'infezione secondaria  $\varepsilon$  [ $\varepsilon = 0,5$  (a sinistra)  $\varepsilon = 0,7$  (al centro) o  $\varepsilon = 1$  a destra)]. (Riga superiore) Trasmissione omogenea tra chi adotta e chi rifiuta il vaccino ( $c_{11} = c_{12} = c_{21} = c_{22} = 1$ ). (Riga centrale) Aumento della trasmissione associata a chi rifiuta il vaccino ( $c_{11} = 1, c_{12} = 1,25, c_{21} = 1,25$  e  $c_{22} = 1,5$ ). (Riga inferiore) Diminuzione della trasmissione associata a chi rifiuta il vaccino ( $c_{11} = 1, c_{12} = 0,825, c_{21} = 0,825$  e  $c_{22} = 0,75$ ). (B) Frazione massima della popolazione che può rifiutare la vaccinazione per l'immunità di gregge deve ancora essere raggiunta in funzione del tasso di contatto tra chi rifiuta il vaccino  $c_{22}$  (37). In (A) e (B), la velocità di trasmissione è derivata dal valore medio dei numeri di riproduzione settimanale stagionale di New York City ( $R_{\text{ST}} = 1,75$ ) (37) (fig. S2C). (C) Serie temporali della frazione della popolazione con casi primari o secondari gravi (in alto) e grafici dell'area della frazione della popolazione che comprende ciascuna infezione ( $S_P, R, S_S, V$ ) o infezione ( $I_P, I_S$ ) classe (in basso) su un periodo di 5 anni. I parametri nelle due serie di sinistra sono identici a quelli in Fig. 4C, e i parametri nelle due serie di destra sono identici a quelli in Fig. 4D. Inoltre, la frazione della popolazione che rifiuta i vaccini è considerata  $N_2 = 0,3$ . (Riga superiore) Miscelazione omogenea con  $c_{11} = c_{12} = c_{21} = c_{22} = 1$ . (Riga inferiore) Aumento dei contatti tra chi rifiuta il vaccino e  $c_{11} = 1, c_{12} = 1,25, c_{21} = 1,25$  e  $c_{22} = 1,5$ .

## Avvertenze

Per concentrarci sulle dinamiche immunitarie, abbiamo fatto diverse ipotesi semplificative. In primo luogo, abbiamo ipotizzato che la trasmissione di SARS-CoV-2 sia stagionale e simile a quella del relativo  $\beta$ -CoV HCoV-HKU1, sebbene abbiamo anche esplorato l'effetto della diminuzione della stagionalità (37). In secondo luogo, abbiamo semplificato il ruolo importante per le eterogeneità, come l'età, la gravità clinica, la trasmissibilità (40) e la risposta immunitaria adattativa (16) alle infezioni primarie e secondarie (e oltre). In particolare, cariche virali o tassi di contatto più elevati in alcuni individui possono portare a eventi di super diffusione e modelli di trasmissione eterogenei (40). Inoltre, la gravità di un'infezione,

soprattutto se associata a viremia più elevata rispetto ai casi lievi, potrebbe influenzare la natura della successiva risposta immunitaria adattativa, tramite l'espansione della risposta anticorpale guidata dall'antigene ( [17](#) ) o l'esaurimento della risposta delle cellule T ( [18](#) ). Abbiamo esplorato l'effetto di queste eterogeneità sulla dinamica della malattia tramite una semplice estensione del modello (figg. Da S13 a S15); troviamo che gli impatti dinamici della variazione immunitaria proiettati dal nostro modello omogeneo sono qualitativamente robusti a queste inclusioni. Infine, abbiamo considerato scenari altamente semplificati per l'adozione e la vaccinazione di NPI.

L'impatto dinamico di queste e altre variazioni dei parametri può essere esplorato in modo interattivo su <https://grenfelllab.princeton.edu/sarscov2dynamicsplots> . Ad esempio, le strategie per sopprimere future epidemie [eg, ( [56](#) )] potrebbero essere simulate aumentando la durata e la forza degli NPI, quindi esplorando la distribuzione ottimale del vaccino man mano che i vaccini vengono sviluppati e distribuiti. Vedere ( [37](#) ) per una discussione completa di tutti gli avvertimenti e le direzioni future.

## Conclusione

Abbiamo esaminato come variazioni plausibili nella risposta immunitaria naturale dopo l'infezione e la vaccinazione da SARS-CoV-2 potrebbero interagire con i driver stagionali e gli NPI per modellare le dinamiche epidemiche a medio termine, il carico clinico e il panorama dell'immunità a COVID-19. Nelle località in cui prevediamo una variazione stagionale sostanziale della trasmissione determinata dal clima, come New York City, il modello prevede che una riduzione della suscettibilità alle infezioni secondarie o una maggiore durata dell'immunità possono portare a un picco di infezione secondaria più grande, che può verificarsi prima la durata dell'immunità naturale è più lunga. Con fluttuazioni annuali minori del clima, troviamo che questo comportamento non monotono è sempre più soppresso; tuttavia, questo effetto è sensibile alla forma presunta di influenze climatiche sulla trasmissione di SARS-CoV-2, che qui abbiamo ritenuto molto

simili a quelli del relativo  $\beta$ -CoV HCoV-HKU1. Il successivo modello di picchi di infezione è ancora più sensibile alla frazione relativa e alla trasmissibilità dei casi primari e secondari, nonché alla frazione di casi gravi per ciascuna categoria. Nel complesso, mentre gli effetti climatici o altri modulatori stagionali della velocità di trasmissione aumentano di importanza con il progredire della pandemia ([25](#)), i nostri risultati sottolineano che la comprensione dell'immunologia dell'infezione secondaria (che modula l'apporto suscettibile) è ancora più dinamicamente importante, soprattutto a medio termine.

La traiettoria della pandemia può anche essere sostanzialmente alterata dalla diffusione di massa di vaccini; tuttavia, l'impatto sul carico dipende fortemente dall'efficacia del vaccino e dalla natura della risposta immunitaria adattativa. Recenti studi su vaccini su topi e macachi rhesus indicano la generazione di risposte immunitarie robuste, protezione clinica da malattie gravi e nessuna evidenza di ADE dopo la provocazione virale, indicando forse uno scenario immunitario più ottimistico ([44](#)). L'esitazione vaccinale potrebbe anche ridurre i tassi di vaccinazione ([53](#)), che porta a livelli inferiori di immunità della popolazione. Tuttavia, anche con un'immunità vaccinale imperfetta e tassi di vaccinazione moderati, i nostri risultati indicano che la vaccinazione può accelerare il controllo della pandemia. Infine, proiettare quantitativamente l'impatto della vaccinazione, degli antivirali e delle terapie richiederà modelli immunoepidemiologici più granulari; tuttavia, la parametrizzazione di tali modelli continuerà a presentare enormi sfide per questo nuovo virus. Sosteniamo che una famiglia di modelli semplici e più complessi, con un'attenta attenzione al confronto e alla media dei modelli, sia la via da seguire ([57](#)).

Il nostro lavoro sottolinea che fare affidamento sullo stato di infezione di un individuo come principale osservabile durante un'epidemia in corso non è sufficiente per caratterizzare il complesso panorama immunitario generato dalla pandemia. Ciò è in linea con le chiamate in corso per lo sviluppo di un globale immunologica Osservatorio per la

sorveglianza del livello di popolazione suscettibilità e l'immunità agli agenti patogeni che circolano, così come l'emergere di nuovi ceppi ( [58](#) - [60](#) ). Data l'importanza sempre più riconosciuto sia mediata da cellule T ( [14](#) , [15](#) ) e l'anticorpo-mediata ( [11](#) - [13](#) ) per caratterizzare adeguatamente la popolazione saranno necessarie risposte immunitarie adattative nel recupero dall'infezione da SARS-CoV-2, test regolari della presenza di anticorpi e correlati di protezione come la neutralizzazione, nonché l'immunità delle cellule T, in parallelo con i test virali. livello di immunità naturale e vaccinale a questo patogeno. In particolare, il nostro modello indica una necessità chiave per stabilire (i) la durata e la forza del blocco della trasmissione e dell'immunità clinica dopo l'infezione primaria (e successiva) e la vaccinazione; (ii) popolazione e variazioni individuali di questi parametri (età, sesso, ecc.); e (iii) l'impatto dell'evoluzione virale, della coinfezione e di altre caratteristiche patogene sull'infezione e la malattia da COVID-19. La quantificazione di questi parametri richiederà importanti investimenti a lungo termine nella sorveglianza virale e immunitaria integrata. [58](#) - [il 60](#) ).

Questo lavoro sottolinea la complessa dipendenza del panorama immunitario generato dall'infezione da SARS-CoV-2 dalla natura attualmente incerta della risposta immunitaria adattativa a questo virus e dall'efficacia di potenziali vaccini futuri. A seconda di come si sviluppano, le previsioni del modello per i futuri oneri clinici vanno dalle epidemie prolungate all'eliminazione quasi del caso. Di conseguenza, caratterizzare accuratamente le storie di vita immunitaria individuali e il panorama immunitario cumulativo della popolazione all'infezione primaria e secondaria e alla vaccinazione SARS-CoV-2 sarà fondamentale per la gestione e il controllo della pandemia in corso.

#### 1. ↵

K. Frank, R. Arim, "La volontà dei canadesi di ottenere un vaccino COVID-19 quando uno diventa disponibile: che ruolo gioca la fiducia?" (2020; <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/45-28-0001/2020001/articolo/00043-ita.htm> ).

## 2. ↵

1. MG Baker ,
2. A. Kvalsvig ,
3. AJ Verrall

, *La strategia di eliminazione COVID-19 della Nuova Zelanda* . *Med. J. Australia* ( 2020 ); <https://www.mja.com.au/journal/2020/new-zealands-covid-19-elimination-strategy> .

[Google Scholar](#)

## 3. ↵

1. C. Viboud ,
2. K. Sun ,
3. R. Gaffey ,
4. M. Ajelli ,
5. L. Fumanelli ,
6. S. Merler ,
7. Q. Zhang ,
8. G. Chowell ,
9. L. Simonsen ,
10. A. Vespignani , gruppo RAPIDD Ebola Forecasting Challenge

, *La sfida di previsione dell'Ebola RAPIDD: sintesi e lezioni apprese* . *Epidemie* 22 , 13 - 21 ( 2018 ). doi: 10.1016 / j.epidem.2017.08.002  
pmid: 28958414

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

## 4. ↵

1. CJE Metcalf ,
2. J. Farrar ,
3. FT Cutts ,
4. NE Basta ,
5. AL Graham ,
6. J. Lessler ,
7. NM Ferguson ,
8. DS Burke ,
9. BT Grenfell

, *Utilizzo di indagini sierologiche per generare intuizioni chiave nel mutevole panorama globale delle malattie infettive*. *Lancet* 388, 728 - 730 ( 2016 ). doi: 10.1016 / S0140-6736 (16) 30164-7 pmid: 27059886

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

5. 1. CJE Metcalf ,
2. MJ Mina ,
3. AK Winter ,
4. BT Grenfell

, *Opportunità e sfide di una Banca mondiale del siero [risposta dell'autore]*. *Lancet* 389, 252 ( 2017 ). doi: 10.1016 / S0140-6736 (17) 30054-5 pmid: 28118913

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

6. ↵
1. MJ Mina ,
2. CJE Metcalf ,
3. AB McDermott ,
4. DC Douek ,
5. J. Farrar ,
6. BT Grenfell

, *Un osservatorio immunologico globale per affrontare un'epoca di pandemie*. *eLife* 9, e58989 ( 2020 ). doi: 10.7554 / eLife.58989 pmid: 32510329

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

7. ↵
- CM Saad-Roy, CE Wagner, RE Baker, SE Morris, J. Farrar, AL Graham, SA Levin, MJ Mina, CJE Metcalf, BT Grenfell, *Code for immune life-history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV- 2 nei prossimi cinque anni*. *Zenodo* (2020; ). doi: 10.5281 / zenodo.4025265

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

8. ↵Creato con BioRender.com.
9. ↵
1. J. Zhang ,

2. M. Litvinova ,
3. W. Wang ,
4. Y. Wang ,
5. X. Deng ,
6. X. Chen ,
7. M. Li ,
8. W. Zheng ,
9. L. Yi ,
10. X. Chen ,
11. Q. Wu ,
12. Y. Liang ,
13. X. Wang ,
14. J. Yang ,
15. K. Sun ,
16. IM Longini Jr. ,
17. ME Halloran ,
18. P. Wu ,
19. BJ Cowling ,
20. S. Merler ,
21. C. Viboud ,
22. A. Vespignani ,
23. M. Ajelli ,
24. H. Yu

*, Evoluzione dell'epidemiologia e delle dinamiche di trasmissione della malattia da coronavirus 2019 al di fuori della provincia di Hubei, Cina: uno studio descrittivo e modellistico . Lancet Infect. Dis. 20 , 793 - 802 ( 2020 ). doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30230-9 pmid: 32247326*

[CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)

10. 1. R. Gelaro ,
2. W. McCarty ,
3. MJ Suárez ,
4. R. Todling ,
5. A. Molod ,

6. L. Takacs ,
7. C. Randles ,
8. A. Darmanov ,
9. MG Bosilovich ,
10. R. Reichle ,
11. K. Wargan ,
12. L. Coy ,
13. R. Cullather ,
14. C. Draper ,
15. S. Akella ,
16. V. Buchard ,
17. A. Conaty ,
18. A. da Silva ,
19. W. Gu ,
20. G.-K. Kim ,
21. R. Koster ,
22. R. Lucchesi ,
23. D. Merkova ,
24. JE Nielsen ,
25. G. Partyka ,
26. S. Pawson ,
27. W. Putman ,
28. M. Rienecker ,
29. SD Schubert ,
30. M. Sienkiewicz ,
31. B. Zhao

*, Analisi retrospettiva dell'era moderna per la ricerca e le applicazioni, versione 2 (MERRA-2) . J. Clim. 30 , 5419 - 5454 ( 2017 ). doi: 10.1175 / JCLI-D-16-0758.1 pmid: 32020988*

[CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar](#)

11. *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (R Foundation for Statistical Computing, 2013).
12. 1. WJ Guan ,  
2. ZY Ni ,

3. Y. Hu ,
4. WH Liang ,
5. CQ Ou ,
6. JX He ,
7. L. Liu ,
8. H. Shan ,
9. CL Lei ,
10. DSC Hui ,
11. B. Du ,
12. LJ Li ,
13. G. Zeng ,
14. K.-Y. Yuen ,
15. RC Chen ,
16. CL Tang ,
17. T. Wang ,
18. PY Chen ,
19. J. Xiang ,
20. SY Li ,
21. JL Wang ,
22. ZJ Liang ,
23. YX Peng ,
24. L. Wei ,
25. Y. Liu ,
26. YH Hu ,
27. P. Peng ,
28. JM Wang ,
29. JY Liu ,
30. Z. Chen ,
31. G. Li ,
32. ZJ Zheng ,
33. SQ Qiu ,
34. J. Luo ,
35. CJ Sì ,
36. SY Zhu ,

## 37. NS Zhong

*, Caratteristiche cliniche della malattia da coronavirus 2019 in Cina . N. Engl. J. Med. 382 , 1708 - 1720 ( 2020 ). doi: 10.1056 / NEJMoa2002032 pmid: 32109013*

[Testo completo astratto / GRATUITO Google Scholar](#)

13. 1. O. Diekmann ,
2. JAP Heesterbeek ,
3. JAJ Metz

*, Sulla definizione e il calcolo del rapporto di riproduzione di base  $R_0$  in modelli per malattie infettive in popolazioni eterogenee . J. Math. Biol. 28 , 365 - 382 ( 1990 ). doi: 10.1007 / BF00178324 pmid: 2117040*

[CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

14. 1. P. van den Driessche ,
2. J. Watmough

*, Numeri di riproduzione ed equilibri endemici sotto la soglia per modelli compartimentali di trasmissione della malattia . Matematica. Biosci. 180 , 29 - 48 ( 2002 ). doi: 10.1016 / S0025-5564 (02) 00108-6 pmid: 12387915*

[CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

15. 1. J. Zhang ,
2. M. Litvinova ,
3. Y. Liang ,
4. Y. Wang ,
5. W. Wang ,
6. S. Zhao ,
7. Q. Wu ,
8. S. Merler ,
9. C. Viboud ,
10. A. Vespignani ,
11. M. Ajelli ,
12. H. Yu

*, I cambiamenti nei modelli di contatto modellano le dinamiche dell'epidemia di COVID-19 in Cina . Science 368 , il 1481 - 1486 ( 2020 ). doi: 10.1126 / science.abb8001 pmid: 32350060*

[Testo completo astratto / GRATUITO Google Scholar](#)

16. ↵

1. AA King ,
2. S. Shrestha ,
3. ET Harvill ,
4. ON Bjørnstad

*, Evoluzione delle infezioni acute e trade-off invasione-persistenza . Am. Nat. 173 , 446 - 455 ( 2009 ). doi: 10.1086 / 597217 pmid: 19231966*

[CrossRef PubMed Web of Science Google Scholar](#)

**Ringraziamenti:** riconosciamo utili discussioni con B.Thompson e il Wellcome COVID-19 Futures Group e i membri del gruppo DELVE Immunology. **Finanziamento:** CMS-R. riconosce il sostegno del Consiglio delle scienze naturali e della ricerca ingegneristica del Canada attraverso una borsa di studio post-dottorato. CEW è un membro dell'Open Philanthropy Project della Life Sciences Research Foundation. REB è supportato dal Cooperative Institute for Modeling the Earth System (CIMES). SAL e CMS-R. Riconoscere il supporto del Premio collaborativo per la collaborazione con l'iniziativa scientifica del 21 ° secolo della James S. McDonnell Foundation per la comprensione dei sistemi dinamici e multiscala SAL riconosce il supporto del C3.ai Digital Transformation Institute, della National Science Foundation sotto concessione CNS-2027908 e della National Science Foundation Expeditions Grant CCF1917819. BTG riconosce il supporto del CDC statunitense e del Flu Lab. **Contributi dell'autore:** CMS-R., CEW, CJEM e BTG hanno progettato lo studio. CMS-R. e CEW ha eseguito le simulazioni e ha scritto il manoscritto. CMS-R., CEW, REB, CJEM e BTG hanno analizzato i risultati. SEM ha sviluppato l'applicazione Shiny. CMS-R., CEW e SAL hanno sviluppato l'analisi analitica dell'equilibrio. Tutti gli autori hanno contribuito

all'interpretazione dei risultati e alla modifica del manoscritto.

**Interessi in competizione:** gli autori non hanno interessi in competizione. **Disponibilità di dati e materiali:** questo manoscritto non contiene nuovi dati e tutti i set di dati di riferimento sono disponibili pubblicamente. Il codice per tutte le analisi è disponibile su Zenodo ([61](#)). Questo lavoro è concesso in licenza in base a una licenza Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0), che consente l'uso, la distribuzione e la riproduzione senza restrizioni con qualsiasi mezzo, a condizione che il lavoro originale sia citato correttamente. Per visualizzare una copia di questa licenza, visitare <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Questa licenza non si applica a figure / foto / opere d'arte o altri contenuti inclusi nell'articolo che sono accreditati a terzi; ottenere l'autorizzazione dal titolare dei diritti prima di utilizzare tale materiale.