

# Bases Evolutivas da Saúde Pública

Claudio José Struchiner, Claudia Codeço e Mauricio Carneiro

[stru@procc.fiocruz.br](mailto:stru@procc.fiocruz.br)

25 de Julho de 2003

*Dinâmica Adaptativa*

*Limitações da ...*

*Gráficos pareados de ...*

*Evolução da virulência*

*Invasão Evolutiva*

*Evolução da ...*

*Evolução da ...*

*Co-evolução ...*



*Página 1 de 24*

*Full Screen*

*Fechar*

# 1. Dinâmica Adaptativa

- pressões seletivas geralmente dependem dos tipos de patógenos e hospedeiros
- evolução da virulência: benefício da espécie vs indivíduo
- evolução tende a maximizar a transmissibilidade ao invés de minimizar a virulência  
⇒ maximizar  $R_0$  ⇒ cepa evolutivamente estável (ESS Evolutionary Stable Strain)
- dinâmica adaptativa constitui uma ferramenta apropriada à investigação da evolução e co-evolução das interações patógeno-hospedeiro ampliando a teoria de jogos evolutivos nas seguintes direções:
  1. processos seletivos dependentes de densidade e frequência
  2. dinâmica populacional estocástica e não-linear
  3. estratégias contínuas
  4. dinâmica evolutiva
  5. derivação de uma função de adaptação

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...



Página 2 de 24

Full Screen

Fechar

- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...

# Historical Developments

- Adaptive dynamics tries to fill a gap in ecological and evolutionary research

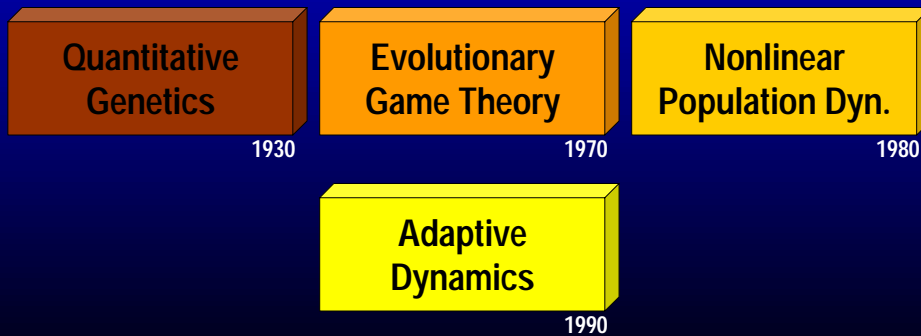


Figura 1: Desenvolvimentos Históricos

## 2. Limitações da Maximização de $R_0$

- a abordagem tradicional de predição de desfechos evolutivos pela maximização do número básico de reprodução da doença nem sempre se mostra apropriado
  1. a grandeza a ser maximizada não é sempre  $R_0$ :  $R_{0A} > R_{0B} \Rightarrow$  cepa A é melhor adaptada para invadir uma população em que todos são suscetíveis; nada é dito sobre invasões de populações onde outras cepas já sejam residentes; outros princípios de otimização podem ser usados nestas condições, mas não é claro que eles devam sempre existir ou quais sejam; entretanto, é razoável pensar que estes princípios devam descrever processos dependentes de densidade ou frequência
  2. mudanças evolutivas em patógenos e seus hospedeiros podem ocorrer em escalas de tempo similares (vírus mixoma e coelhos na Austrália) devido à reprodução sexual  $\Rightarrow$  nenhum princípio de otimização geral pode prever adequadamente o desfecho evolutivo de uma disputa co-evolutiva qualquer e princípios de otimização estáticos não podem descrever tal complexidade
  3. evolução se dá de forma contínua e gradual e nem sempre “a forma imbatível (necessitando de grandes reconstruções evolutivas)”, assumida pela maximização de  $R_0$  seria alcançada; estabilidade evolutiva e possibilidade devem ser considerados em conjunto

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...

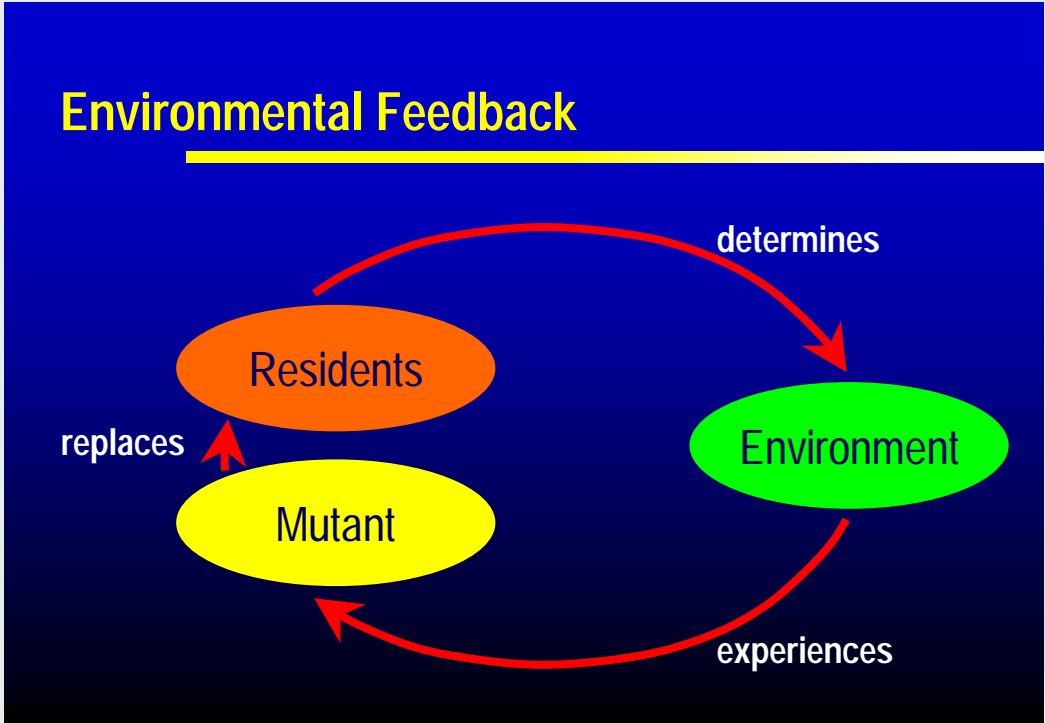


Página 4 de 24

Full Screen

Fechar

- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...



Página 5 de 24

Full Screen

Fechar

Figura 2: Evolução do meio ambiente

- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...



Página 6 de 24

Full Screen

Fechar

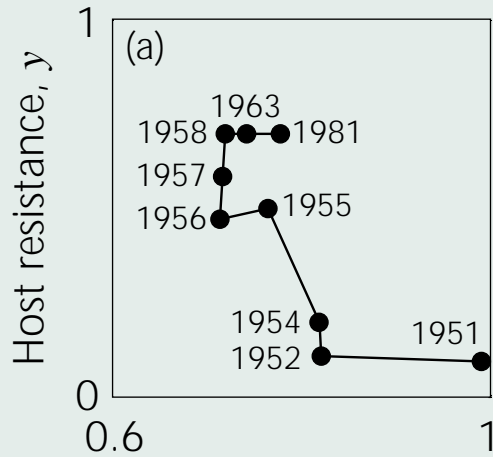


Figura 3: Virulência vs Resistência: vírus mixoma e coelhos na Austrália

### 3. Gráficos pareados de invasão

- adaptação (fitness) como função do ambiente ao qual um determinado agente está sujeito, ou seja, informação sobre o status ecológico e epidemiológico atual da população hospedeira, incluindo os demais tipos de agentes e sua abundância
- adaptação invasiva (invasion fitness) do agente  $x$  no ambiente  $E$ ,  $f = f(x, E)$ : se positiva, a invasão neste ambiente pode ocorrer, caso contrário não ocorrerá;  $E = E(x_1, x_2, \dots)$ ,  $f(x, x_1, x_2, \dots)$
- sistema parasita-hospedeiro:  $f(x', x, y)$  função de adaptação invasiva do patógeno variante com virulência  $x'$  em uma população hospedeira com resistência  $y$  infectada pelo patógeno residente com virulência  $x$ ;  $f_h(y', x, y)$  é a função de adaptação invasiva de um hospedeiro variante com resistência  $y'$

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...



Página 7 de 24

Full Screen

Fechar

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

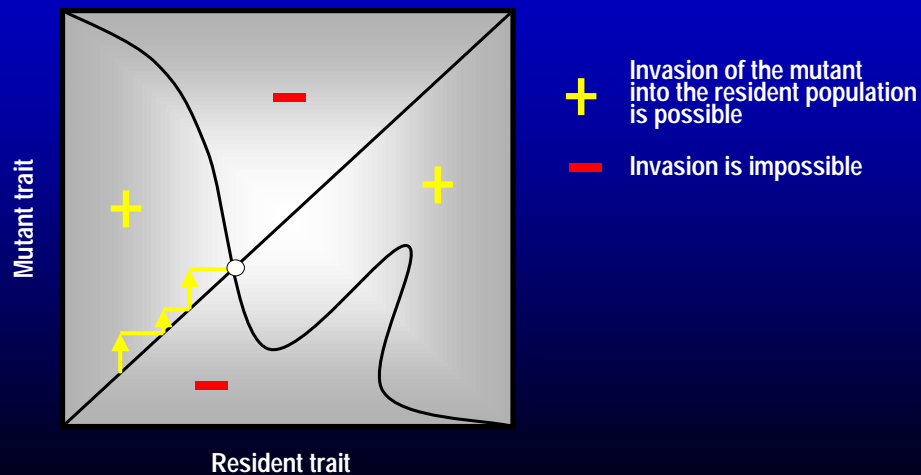
Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...

## Pairwise Invasibility Plot



Página 8 de 24

Full Screen

Fechar

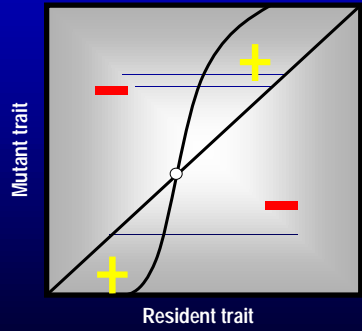
Figura 4: Exemplo de gráfico de invasão



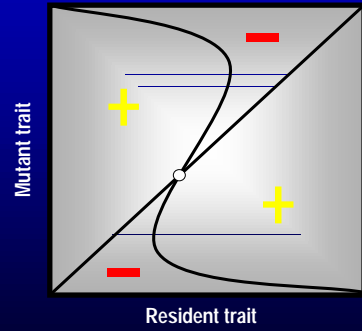
- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...

# Examples

## Garden of Eden



## Branching Point



Evolutionary stability and convergence stability are completely independent properties

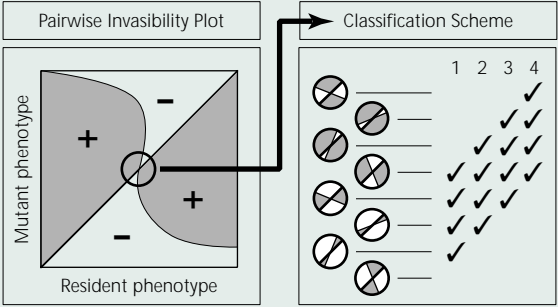


Página 9 de 24

Full Screen

Fechar

Figura 5: Exemplo de gráfico de invasão



The shape of the other zero contour lines carries important information about the evolutionary process. In particular, possible evolutionary endpoints are located at the resident phenotypes for which a zero contour line intersects with the main diagonal. In characterizing these so-called evolutionarily singular points, adaptive dynamics theory uses an extended classification scheme in which four different questions are tackled simultaneously:

1. *Evolutionary stability.* Is a singular phenotype immune to invasions by neighboring phenotypes? This criterion amounts to a local version of the classic evolutionarily stable strategy (ESS) condition that lies at the heart of evolutionary game theory (Maynard Smith 1982).
2. *Convergence stability.* When starting from neighboring phenotypes, do successful invaders lie closer to the singular phenotype? Here the attainability of a singular point is addressed, an issue that is separate from its invasibility (Eshel and Motro 1981; Eshel 1983).
3. *Invasion potential.* Is the singular phenotype capable of invading populations of its neighboring types (Kisdi and Meszéna 1993)?
4. *Mutual invasibility.* If a pair of neighboring phenotypes lies either side of a singular phenotype, can they invade each other? Assessment of this possibility is essential to predict coexisting phenotypes and the emergence of polymorphisms (Van Tienderen and de Jong 1986; Metz et al. 1992, 1996a).

Figura 6: Esquemas de classificação

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

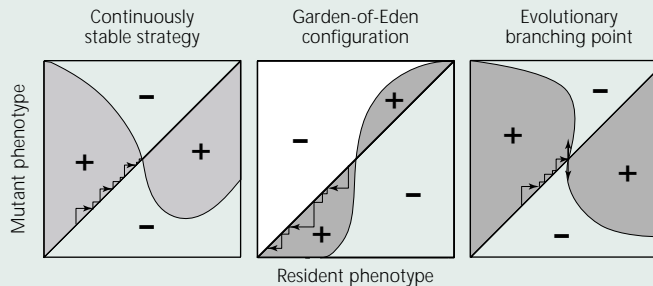
Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...



The left panel shows a singular point that is both evolutionarily stable and convergence stable. Such an outcome is called a continuously stable strategy (CSS; Eshel 1983). In the middle panel, the singular point is evolutionarily stable but not convergence stable. This means that, although the singular phenotype is protected against invasion from all nearby phenotypes, it cannot be attained by small mutational steps – a situation aptly referred to as a Garden-of-Eden configuration by Nowak and Sigmund (1989). The right panel shows an evolutionary branching point: here the singular point is convergence stable but evolutionarily unstable. This implies convergence to disruptive selection and thus permits the phenotypic divergence of two subpopulations that straddle the branching point (Metz et al. 1992, 1996a).

Figura 7: Comportamento do ponto singular



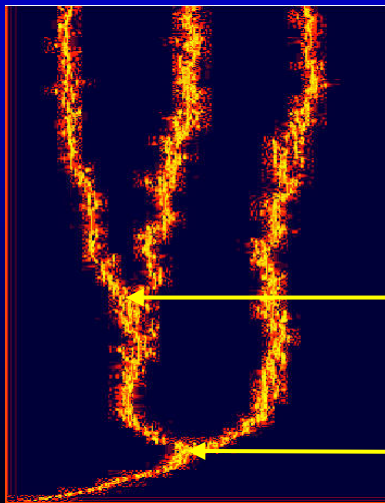
Página 11 de 24

Full Screen

Fechar

- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...

# Evolutionary Branching



Secondary branching point

Primary branching point



Página 12 de 24

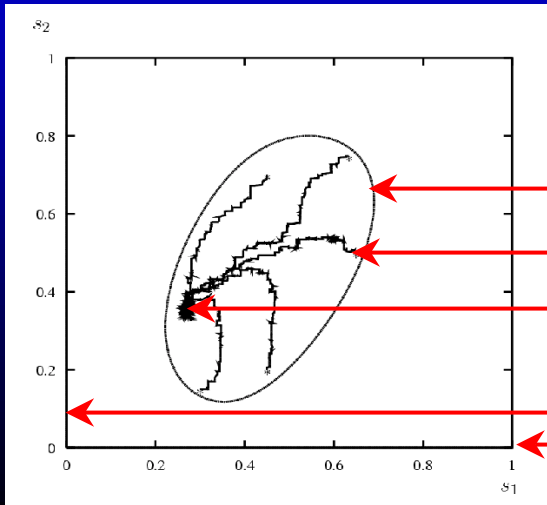
Full Screen

Fechar

Figura 8: Ramificação

- Dinâmica Adaptativa
- Limitações da ...
- Gráficos pareados de ...
- Evolução da virulência
- Invasão Evolutiva
- Evolução da ...
- Evolução da ...
- Co-evolução ...

# Illustration



- Region of coexistence
- Evolutionary trajectories
- Global evolutionary attractor
- Trait value of species 2
- Trait value of species 1

Figura 9: Coexistência

◀ ▶

Página 13 de 24

Full Screen

Fechar

## 4. Evolução da virulência

- $S$  suscetível;  $I$  infectado; cepa única com virulência  $x$
- taxas per capita de nascimento ( $b$ ) e morte ( $d$ ) dependem da virulência assim como da composição momentânea da população hospedeira através das densidades  $S$  e  $I$ ; taxas demográficas para suscetíveis e infectados podem diferir ( $b_S, b_I, d_S, d_I$ ); a mortalidade induzida pelo patógeno é  $\alpha = dI - d_S$
- as taxas de transmissão ( $\beta$ ) e recuperação ( $\theta$ ) também dependem da virulência  $x$  e da composição ( $S, I$ )

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= b_S(x, S, I)S + b_I(x, S, I)I - d_S(x, S, I)S - \beta(x, S, I)SI + \theta(x, S, I)I \\ \frac{dI}{dt} &= -d_I(x, S, I)I + \beta(x, S, I)SI - \theta(x, S, I)I\end{aligned}$$



## 5. Invasão Evolutiva

- a cepa variante possui virulência  $x'$  e  $I'$  denota indivíduos infectados por esta cepa
- assumindo o equilíbrio demográfico  $[S^*(x), I^*(x)]$  da população residente, que a cepa mutante seja rara, e que super- ou co-infecções sejam negligíveis então:

$$\begin{aligned}\frac{dI'}{dt} &= f(x', x)I' \\ f(x', x) &= -d_I(x', S^*(x), I^*(x)) + \beta(x', S^*(x), I^*(x))S^*(x) - \theta(x', S^*(x), I^*(x)) \\ R(x', x) &= \frac{\beta(x', S^*(x), I^*(x))S^*(x)}{d_I(x', S^*(x), I^*(x)) + \theta(x', S^*(x), I^*(x))} \\ R_0(x') &= \frac{\beta(x', S_0, 0)S_0}{d_I(x', S_0, 0) + \theta(x', S_0, 0)}\end{aligned}$$

- $R(x', x)$  sucesso reprodutivo, por duração da sobrevivência, da população mutante na população residente em equilíbrio;  $R_0(x')$  sucesso reprodutivo, por duração da sobrevivência, dos mutantes em uma população residente de suscetíveis de tamanho  $S_0$
- $f(x', x) > 0 \Leftrightarrow R(x', x) > 1$

•

$$R(x', x) = \frac{\beta(x', S^*(x), I^*(x))}{\frac{d_I(x', S^*(x), I^*(x)) + \theta(x', S^*(x), I^*(x))}{\beta(x, S^*(x), I^*(x))}}$$

- $R(x', x) = \frac{R_0(x')}{R_0(x)}$  se  $\beta$ ,  $d_I$ , e  $\theta$  são independentes de densidade
- $R(x', x) > 1 \Leftrightarrow R_0(x') > R_0(x)$  apenas sob independência de densidade

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...



Página 15 de 24

Full Screen

Fechar

## 6. Evolução da Violência para a Benignidade

- $b_S(x, S, I) = b_I(x, S, I) = b$ ,  $\beta(x, S, I) = \beta$ ,  $\theta(x, S, I) = \theta$ , e  $d_S(x, S, I) = d$ ;  
 $d_I(x, S, I) = d + x$
- $S^*(x) = \frac{(x+b+\theta)}{\beta} \Rightarrow f(x', x) = x - x'$

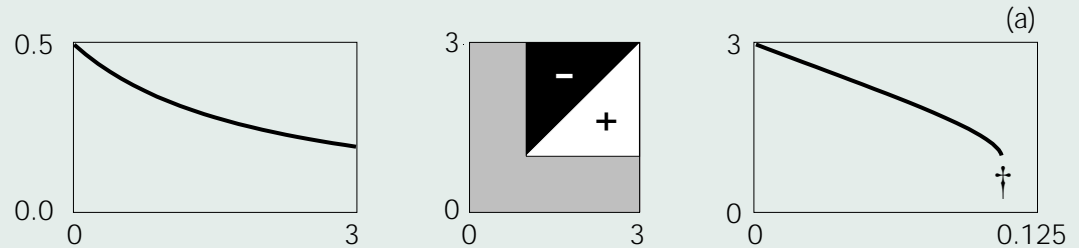


Figura 10: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$





## 7. Evolução da Virulência sob Compromissos na Transmissão

- $\beta = cx \Rightarrow f(x', x) = (x' - x)(d + \theta)/x$ ;  $R_0(x') = cx'S_0/(x' + d + \theta)$

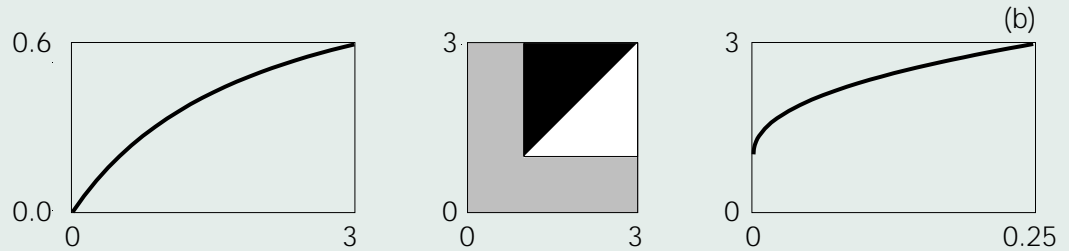


Figura 11: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$



- compromisso entre eficiência de transmissão e longevidade do hospedeiro:  $\beta = \frac{x}{x+c}$ ,  
 $f(x', x) = (x - x')[xx' - c(d + \theta)]/[x(x' + c)]$ ,  $R_0(x') = x'S_0/[(x' + d + \theta)(x' + c)]$

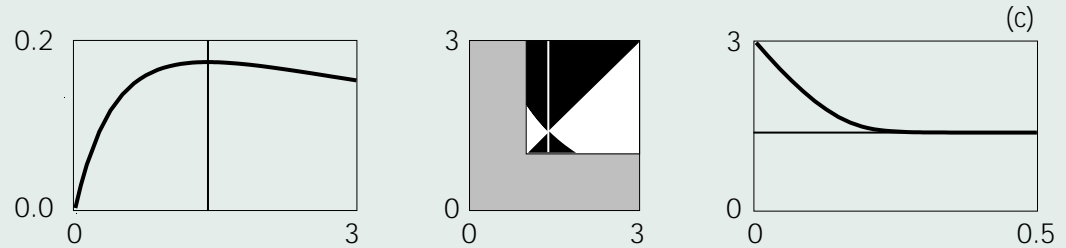


Figura 12: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência x



- taxas dependente de densidade do hospedeiro suscetível:  $d_S = d + \frac{S}{K}$ ; taxas independentes:  $\alpha = d_I - d_S = x$  e  $\beta = \frac{x}{(x+c)}$
- maximização de  $R_0$  não mais funciona

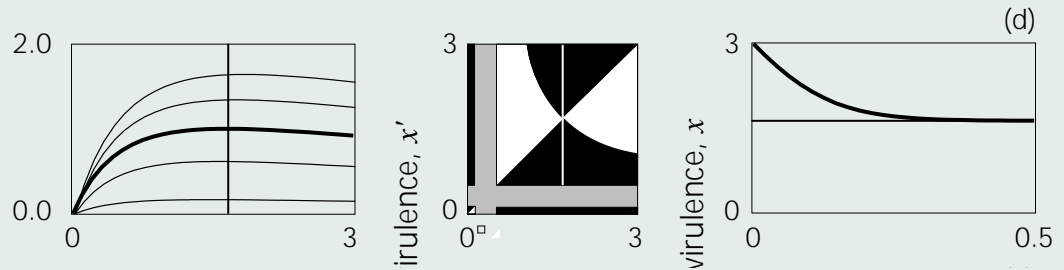


Figura 13: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$



- transmissão dependente de densidade (ganho de transmissão com o aumento de  $x$  aumenta com  $S$ ):  $\beta = \frac{x}{(x+c/S)}$ ; independentes:  $d_S = d$ ,  $\alpha = d_I - d_S = x$

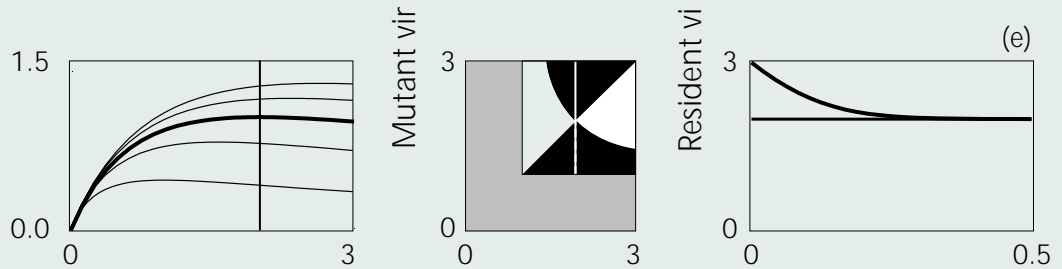


Figura 14: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$



- transmissão dependente de densidade de infectados:  $\beta = \frac{xI}{(x+c)}$

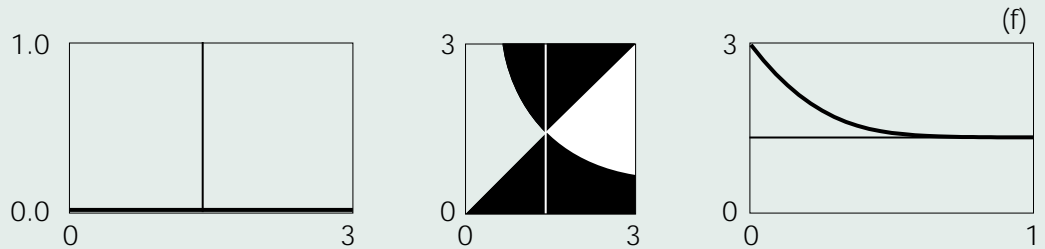


Figura 15: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$



- recuperação dependente da densidade de infectados:  $\theta = \frac{\theta_0}{(1+I/K)}$

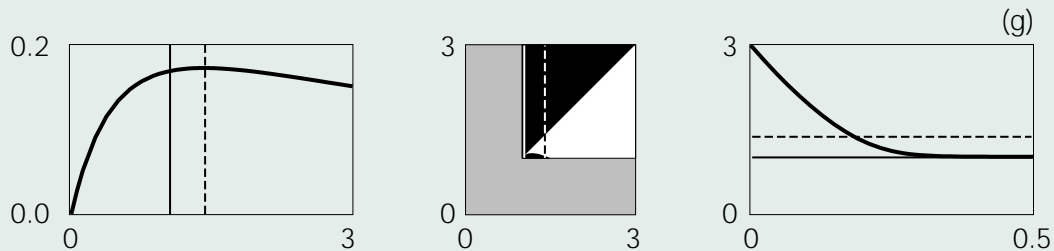


Figura 16: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$

- mortalidade dependente da densidade de infectados:  $d_I = d + x(1 + I/K)$

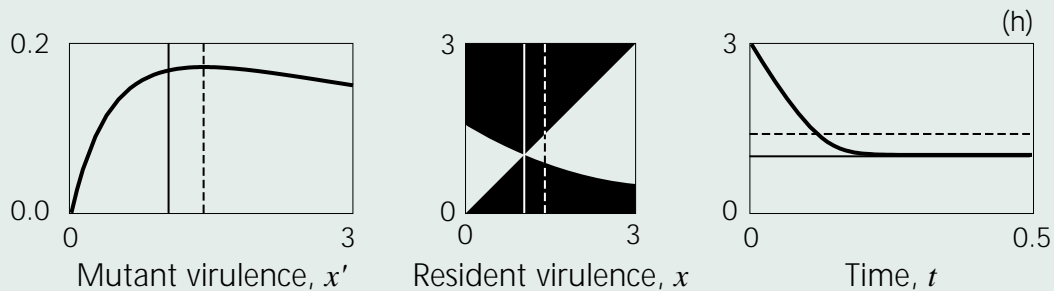


Figura 17: Maximização de  $R_0$ , gráfico de invasão, virulência  $x$

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

Co-evolução ...



Página 22 de 24

Full Screen

Fechar

## 8. Co-evolução Parasita-Hospederio

- resistência do hospedeiro,  $y$ ; taxas passam a depender de  $(x, y, S, I)$
- mortalidade do hospedeiro induzida pela doença diminui com o aumento da resistência:  $\alpha = \frac{x}{[1+e^{-(x-y)/c_x}]}$ ; desenvolvimento de resistência representa uma sobrecarga ao hospedeiro:  $b_S = \frac{b}{[1+e^{(y-y_0)/c_y}]}$ ; isóclinas  $\frac{dx}{dt} = 0$  e  $\frac{dy}{dt} = 0$
- investimento em resistência torna-se fútil ( $\hat{y}$  está limitado por  $y_{\max}$ ):  $\alpha = \frac{x}{[1+e^{-(x-\hat{y})/c_x}]}$ ,  $\hat{y} = y_{\max}y/(y + y_{\max})$

Dinâmica Adaptativa

Limitações da ...

Gráficos pareados de ...

Evolução da virulência

Invasão Evolutiva

Evolução da ...

Evolução da ...

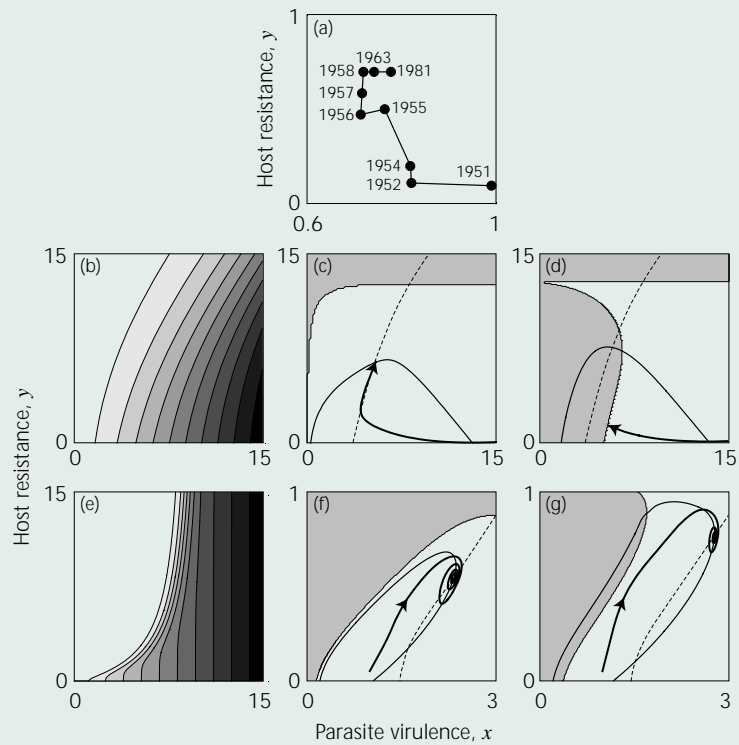
Co-evolução ...



Página 23 de 24

Full Screen

Fechar



**Figure 2** Coevolution of pathogen virulence and host resistance. (a) Coevolutionary trajectory observed after the introduction of the myxoma virus into the Australian rabbit population in 1950. Based on the trajectory's shape, a slight "viral backlash" can be conjectured, potentially resulting from the evolution of host resistance. *Data source:* Fenner and Ross (1994). (b) to (g) Coevolutionary trajectories that result from Examples IX to XII. Left column: dependences of disease-induced mortality on virulence and resistance (white: zero mortality, black: maximal mortality). Middle column: phase portraits of density-dependent models. Right column: phase portraits of corresponding density-independent models. Ranges of virulence and resistance that do not allow the pathogen to remain endemic are depicted as gray areas. Thin curves show the evolutionary isoclines of host (continuous) and parasite (discontinuous). Parameters:  $b = 5, d = 1, \theta = 1, c = 2, K = 100, c_x = 4, y_0 = 10, c_y = 2$  (b-d);  $b = 1.5, d = 1, \theta = 1, c = 1, K = 100, c_x = 0.4, y_0 = 1.75, c_y = 1, y_{\max} = 10, c_{\max} = 2$  (e-g);  $(\mu\sigma^2)/(\mu_h\sigma_h^2) = 1$  (b-g).