

<i>Evolução em Saúde...</i>
<i>Defesa e Manipulação</i>
<i>Sintomas Defensivos...</i>
<i>Defesa e...</i>
<i>Doenças Não-infecciosas</i>
<i>Modo de...</i>
<i>Categorias de...</i>
<i>Evidências Empíricas</i>
<i>Evolução da...</i>

Bases Evolutivas da Saúde Pública

Claudio José Struchiner, Claudia Codeço e Mauricio Carneiro

stru@procc.fiocruz.br

21 de Julho de 2003



Página 1 de 19

Full Screen

Fechar

1. Evolução em Saúde Pública

- doenças infecciosas e crônicas
- compreender os caminhos evolutivos trilhados pelos agentes infecciosos no passado e que serão trilhados no futuro $\Leftarrow$ especificidades relacionadas aos mecanismos de mutação, transmissão, reprodução, etc

- parasitas evoluem para uma coexistência benigna com o hospedeiro:

Given enough time a state of peaceful coexistence eventually becomes established between any host and parasite (Rene Dubos, 1965).

Disease usually represents the inconclusive negotiations for symbiosis ... a biological misinterpretation of borders (Lewis Thomas, 1972).

The ideal of parasitism is actually commensalism (Paul D. Hoeprich, 1989).

- nível de atuação da seleção natural:
 1. o que é melhor para a espécie? $\Rightarrow$ evolução obrigatória para benignidade
 2. seleção natural favorece características que aumentam a transmissão de genes que codificam estas características $\Rightarrow$ replicação rápida do vírus dentro do organismo mesmo causando maior morbidade, ou levando à diminuição da carga viral na população, ou acelerando a eventual extinção do vírus; o balanço final é dado pelas especificidades dos processos de mutação, transmissão e reprodução
- disciplinas emergentes (epidemiologia evolucionária e medicina darwiniana): tratamento e difusão de doenças, e evolução do domínio submicroscópico da biologia molecular aos domínios supra-organísmicos da ecologia e biologia evolucionária.

Evolução em Saúde...
Defesa e Manipulação
Sintomas Defensivos...
Defesa e...
Doenças Não-infecciosas
Modo de...
Categorias de...
Evidências Empíricas
Evolução da...



Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 3 de 19

Full Screen

Fechar

1. tratamento de indivíduos doentes $\xrightarrow{\text{epidemiologia}}$ natureza dos processos de morbilidade entre populações de indivíduos $\xrightarrow{\text{epidemiologia evolucionária}}$ como os parâmetros epidemiológicos (letalidade, morbilidade, taxas de transmissão, prevalência) se modificam com o tempo na medida em que parasitas e hospedeiros evoluem em resposta um ao outro e ao ambiente externo
2. medicina darwiniana focaliza mais o paciente e conseqüentemente a evolução humana (tratamento de desordens psiquiátricas, traumas físicos, componente evolutivo de processos de desenvolvimento e doenças genéticas $\Rightarrow$ senescência é uma conseqüência inevitável da seleção de características que são benéficas durante as fases iniciais e médias de um período de vida máximo (compre agora e pague depois)
3. evolução se dá em escalas de tempo distintas para humanos (sistema imunológico) e parasitas
4. doenças emergentes/reemergentes (mutação + adaptação) – a utilização destes princípios procura responder a perguntas do tipo: (i) quais os tipos de parasitas que irão gerar epidemias letais? (ii) qual a gravidade dos surtos? (iii) como diminuir a letalidade dos surtos pela supressão da evolução do aumento de virulência?

- exemplos de interface entre a biologia evolucionária/biologia e medicina:
 - evolução da resistência a antibióticos
 - base evolutiva (proteção à malária) da anemia falciforme

2. Defesa e Manipulação

- sintomas podem beneficiar o hospedeiro (defesa) ou o parasita (manipulação) $\Rightarrow$ sintomas (ex febre) devem ser tratados? porque sintomas evoluíram da maneira que fizeram?
- “sintomas” incluem sinais objetivos e manifestações subjetivas
- “defesa” pode ser comportamental, morfológica, fisiológica, ou bioquímica; podem promover regeneração de tecidos, barreiras à invasão, proteção a toxinas, destruição ou inibição de parasitas $\Rightarrow$ tratamento sintomático pode diminuir a habilidade do hospedeiro em controlar a doença
- “manipulação” altera o comportamento do hospedeiro ou fisiologia ajudando a converter os tecidos dos hospedeiros em crescimento e reprodução parasitária, ou facilitando a transmissão a novos hospedeiros $\Rightarrow$ tratamento sintomático pode ajudar na recuperação do hospedeiro e/ou no controle da transmissão a outros hospedeiros suscetíveis



3. Sintomas Defensivos e Febre

- Febre

- estudos experimentais de difícil desenho; aspirina: febre, dor, inflamação
- iguanas do deserto: mantêm a temperatura corpórea locomovendo-se entre micro-habitats quentes e frios; quando infectadas buscam lugares ainda mais quentes induzindo febre; animais tolhidos deste comportamento apresentam infecção severa
- aumento da temperatura (febre) pode não ser eficaz em parasitas resistentes à temperatura; tempo insuficiente para permitir a evolução de respostas específicas - ex: vírus da polio, suscetível à temperatura em condições normais, evolui rapidamente para a resistência quando cultivado em altas temperaturas; parasitas resistentes podem se beneficiar do aumento de temperatura pelo aumento do metabolismo
- controle biológico de pragas: ineficiente em dias quentes porque a praga pode proteger-se do parasita que iria controlá-la utilizando-se da febre mas eficiente em dias frios
- mamíferos mantidos em baixas temperaturas morrem mais porque suas taxas metabólicas mais altas nestas condições drenam energia que poderiam ser utilizadas para a defesa anti-vírus como os anticorpos; aplicação cortical de anti-térmicos aumenta a mortalidade em coelhos; febre parece diminuir a disponibilidade de ferro no organismo e aumentar a demanda pelo parasita (vírus não precisa de ferro e algumas bactérias podem se tornar mais virulentas na sua ausência)

- Tratamento das defesas

- remédios que combatem os 12 sintomas da gripe: 12 chances de sabotar uma reação de defesa ou tornar nula a manipulação parasitária

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 5 de 19

Full Screen

Fechar

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 6 de 19

Full Screen

Fechar

- tratamento sintomático da febre com aspirina prolonga o período de transmissão e aumenta a densidade de vírus liberados; pode também piorar a congestão nasal ⇐ redução da dor torna a pessoa mais ativa drenando energias e comprometendo a habilidade do sistema imunológico em controlar o vírus; tratamento com outros analgésicos pioram a evolução da doença
- tratamento de varicela com acetaminofeno prolonga o período de coceira e tempo até o secamento das feridas que marca o fim da produção viral
- síndrome de Reye: tratamento de varicela e influenza (sarampo, rubéola, polio, parainfluenza, dengue, viroses por coxsackie) por aspirina levando a recaída com vômitos, sonolência, delírio, coma e morte súbita durante início da recuperação possivelmente atribuível ao efeito anti-inflamatório ⇒ não usar aspirina em infecções virais

- Sintomas manipulativos e Cólera

- invasão: ácido estomacal (1 milhão para 1 sucesso), competição com as populações bacterianas já presentes e bem adaptadas ⇒ toxinas que induzem um fluxo intenso de água e solutos na cavidade intestinal que facilita o crescimento do *V. cholerae* e lava as populações competidoras para fora do intestino; num intervalo de horas é possível detectar a presença de 100 bilhões de *V. cholerae*
- *V. cholerae* que produza menos toxina pode ter uma vantagem seletiva em relação aos demais uma vez que a produção da toxina demanda recursos energéticos ⇒ cepas que produzem pouco ou nenhuma toxina se reproduzem mais das que a que produzem maior quantidade
- a produção de toxina na população precisa ser mantida através de um mecanismo conhecido como seleção de grupo: conflitos de interesse entre grupo e indivíduo; transmissão pela água facilita a mistura de cepas com diferentes capacidades produtivas
- *V. cholerae* apresenta mecanismos genéticos que permitem o ajuste fino da produção de toxina: cópias de genes produtores em diferentes sítios cromossômiais

- a diarréia não parece ser um sintoma defensivo já que pode levar à morte
- tratamento do sintoma pode levar a uma maior duração da transmissão

- Avaliação de mecanismos bioquímicos pelo prisma evolutivo: lipopolissacarídeos encontrados na membrana de bactérias podem induzir febre, coágulos sanguíneos, anorexia, e inflamação e são considerados toxinas nocivas; o prisma evolutivo parece indicar que estes compostos facilitam nossa habilidade em reconhecer e destruir as bactérias invasoras já que cada uma das respostas do hospedeiro representa um mecanismo protetor; além disto, estes compostos não parecem ser uma ferramenta de invasão ou manipulação por serem comuns a todas às espécies, parasitárias ou não, levando a crer que sejam componentes essenciais da parede bacteriana e se constituindo em um calcanhar de aquiles do qual nos aproveitamos

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 7 de 19

Full Screen

Fechar

4. Defesa e Manipulação Simultânea

- *Shigella* (principal causa de diarreia bacteriana): a capacidade invasiva deste agente suscita a possibilidade de que o sintoma diarreia poderia beneficiar (defesa) tanto o hospedeiro - eliminação do parasita; lomofil prolonga infecção - quanto o parasita - facilita a transmissão
- sintomas conjuntamente benéficos são estáveis evolutivamente; benefícios unilaterais exercem pressões evolutivas para a sua superação pela parte afetada
- tratamento nestas situações é de indicação ambígua: pode diminuir a transmissão mas aumentar a morbidade
- sintomas como a tosse estão sujeitos ao mesmo tipo de raciocínio



Página 8 de 19

Full Screen

Fechar

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...

5. Doenças Não-infecciosas

- o sintoma não pode ser uma manipulação por um micro-organismo e ptto o tratamento sintomático teria um efeito negativo na maioria das situações; indivíduos com sintomas mais ou menos pronunciados podem representar eventos interessantes
- náusea, vômito, e aversão a alimentos durante a gravidez pode servir para diminuir o risco de exposição a substâncias teratogênicas; alimentos que induzem à náusea tendem a conter compostos que causam mutações; mulheres que apresentam pouca expressão destes sintomas apresentam taxas de aborto duas vezes maiores do que aquelas que apresentam sintomas intensos o suficiente para provocar o vômito ⇒ não suprimir estes sintomas
- resposta alérgica (defesa): IgE inicia respostas alérgicas após ligar-se a substâncias químicas potencialmente carcinogênicas; reações alérgicas poderiam ajudar a expelir estes compostos (espirro) ou diminuir a sua ação pela resposta inflamatória; estudos sobre associação entre alergia e cancer podem ser positivos e negativos e poucos são nulos; drogas que desabilitam a resposta alérgica, ex. aderindo-se ao IgE, podem tornar os indivíduos mais vulneráveis ao câncer
- resposta alérgica (manipulação): veneno de abelha, plantas, crustáceos, insetos, etc

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 9 de 19

Full Screen

Fechar

6. Modo de Transmissão e Evolução da Virulência

- nível de atuação de processos seletivos
- competição a curto e longo prazo: benefícios induzidos por estratégias que necessitem longo tempo para se realizarem só poderão ser selecionados se a competição a curto prazo tiver alcançado sucesso
- o nível de virulência para o qual um determinado patógeno evolui é determinado por um equilíbrio entre os benefícios e custos associados com o aumento da exploração do hospedeiro, ou seja, a conversão de recursos do hospedeiro em produção e propagação de novos patógenos
- competição de variantes presentes intra-hospedeiro e competição de variantes presentes entre diferentes hospedeiros; a variante mais apta seria aquela que consegue ser transmitida a um novo hospedeiro suscetível primeiro, assim evitando possíveis respostas imunitárias induzidas pela colonização de alguma outra cepa
- benefícios levando a uma maior aptidão influenciam a probabilidade de uma determinada cepa ser transmitida pelo contato com um hospedeiro suscetível; custos levando a uma menor aptidão influenciam a probabilidade de um hospedeiro infectado contactar um hospedeiro suscetível

7. Categorias de Transmissão

Trans- mission mode	Description	Dependent on host mobility?	Example
Direct	Propagules are transmitted directly from one host to another through the air or by physical contact.	Yes	Common cold, measles
Vectorborne	Propagules are transported between hosts by a second species of host, the vector (e.g., a mosquito).	No	Malaria
Waterborne	Propagules are transmitted through water. In humans they typically cause diarrhea and can be transmitted by alternative modes: directly (person-to-person) or indirectly (person-to-food-to-person).	No	Cholera
Sit-and-wait	Propagules are shed into the environment where they remain until picked up by another host. Their greater durability in the external environment distinguishes them from directly transmitted pathogens.	No	Smallpox
Attendant- borne	Propagules are picked up by attendants, generally on hands, and transmitted to susceptible hosts without infecting the attendants.	No	Hospital-acquired <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Escherichia coli</i>
Respiratory	Propagules are transmitted by droplets expelled by sneezing; their transmission can be classified as direct or sit-and-wait, depending on their durability in the external environment.	Variable	Common cold, measles, smallpox
Venereal	Propagules are directly transmission by sexual contact; this is a subcategory of direct transmission.	No	Syphilis

Figura 1: Categorias de modo de transmissão

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 11 de 19

Full Screen

Fechar

8. Evidências Empíricas

- hipótese: virulência será alta quando o modo de transmissão for tal que permita que o patógeno seja prontamente transmitido, mesmo quando o hospedeiro se encontrar imobilizado pela doença: picada de artrópodo vs transmissão direta
- transmissão hídrica de patógenos causadores da diarreia (ex. *E. Coli*): se o sistema hídrico não estiver apropriadamente protegido, a lavagem de material contendo patógenos de um indivíduo infectado poderá levar à sua contaminação e infectar outros suscetíveis mesmo que aquele indivíduo infectado inicial se encontre imobilizado

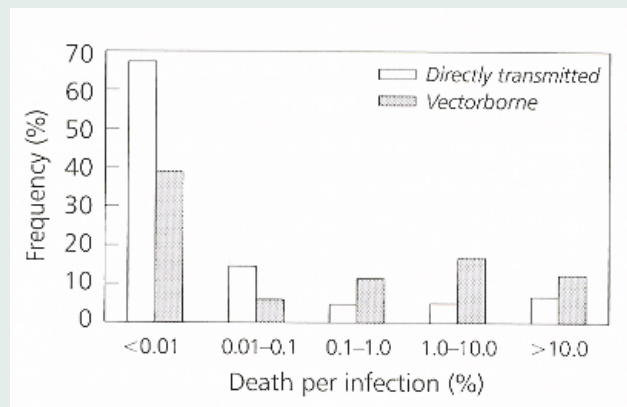


Figura 2: Mortalidade de patógenos transmitidos diretamente ou por vetores. Percentagens correspondem à percentagem de todas as espécies de patógenos na categoria de transmissão que está na categoria de mortalidade

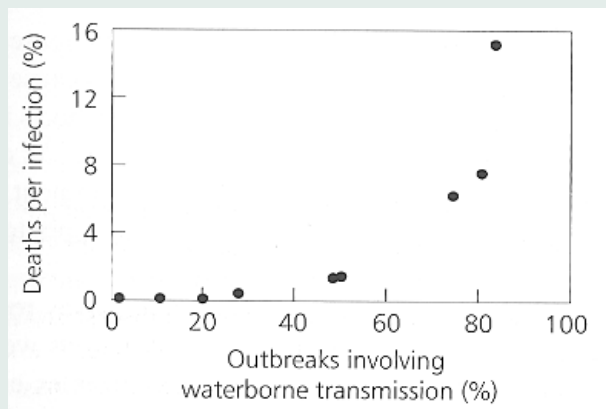


Figura 3: Mortalidade por diarreia bacteriana em humanos como uma função de sua tendência em ser de origem hídrica

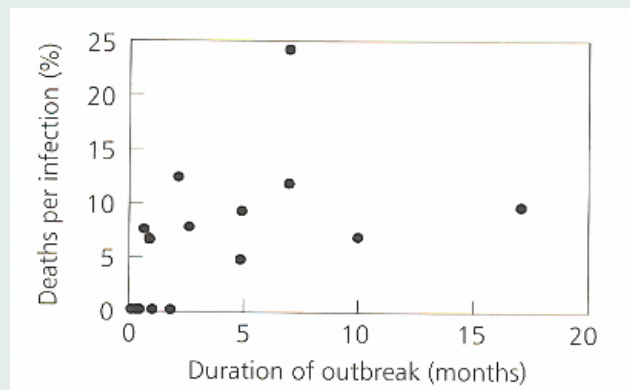


Figura 4: Mortalidade por infecção por *E. coli* em hospitais como função da duração do surto



9. Evolução da Virulência e Transmissão Hídrica

- o modelo SI

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= B + \theta I - \beta SI - dS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - (\alpha + d + \theta)I \\ R_0 &= \frac{\beta}{\alpha + d + \theta} N_0\end{aligned}$$

- suponha que β inicialmente cresce com *alpha* porque um aumento da exploração do hospedeiro aumentaria a probabilidade de infecção por contato fazendo com que um aumento da virulência seja benéfico quando esta virulência é baixa; o custo associado à imobilidade do hospedeiro infectado estaria representado por uma diminuição eventual de β para valores de α altos:

$$\beta(\alpha) = \frac{c_0 \alpha}{c_1 + \alpha^2}$$

- suponha também que a taxa de recuperação seja inversamente proporcional à virulência

$$\theta(\alpha) = \frac{c_2}{\alpha}$$

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...



Página 16 de 19

Full Screen

Fechar

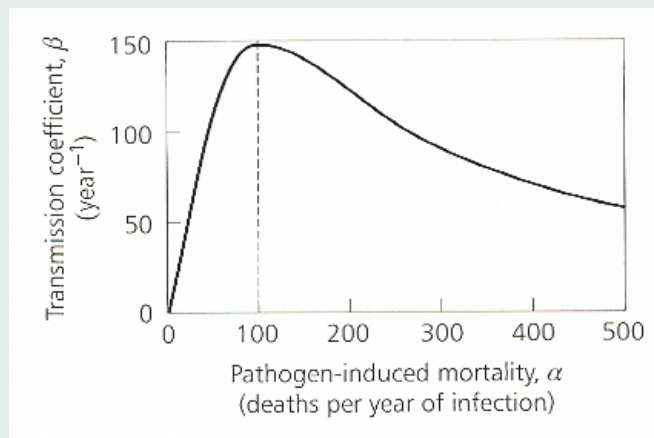


Figura 5: Coeficiente de transmissão β como função da mortalidade induzida pelo patógeno, α , para transmissão direta



- SI modificado para transmissão direta e hídrica

$$\frac{dS}{dt} = B + \theta(\alpha)I - \beta(\alpha)SI - \beta_w WS - dS$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(\alpha)SI - (\alpha + d + \theta(\alpha))I + \beta_w WS$$

$$\frac{dW}{dt} = \rho(\alpha)I - mW$$

$$R_0(\alpha) = \frac{\beta(\alpha)}{\alpha + d + \theta(\alpha)} N_0$$

$$R'_0(\alpha) = \frac{\beta(\alpha) + \frac{\beta_w \rho(\alpha)}{m}}{\alpha + d + \theta(\alpha)}$$

onde $\rho(\alpha)$ é a taxa de liberação de patógenos no sistema hídrico dependente de α ; m é a perda de viabilidade do “propágulo”

- investigar $\frac{dR_0}{d\alpha} = 0$ e $\frac{dR'_0}{d\alpha} = 0$



Página 18 de 19

Full Screen

Fechar

Evolução em Saúde...

Defesa e Manipulação

Sintomas Defensivos...

Defesa e...

Doenças Não-infecciosas

Modo de...

Categorias de...

Evidências Empíricas

Evolução da...

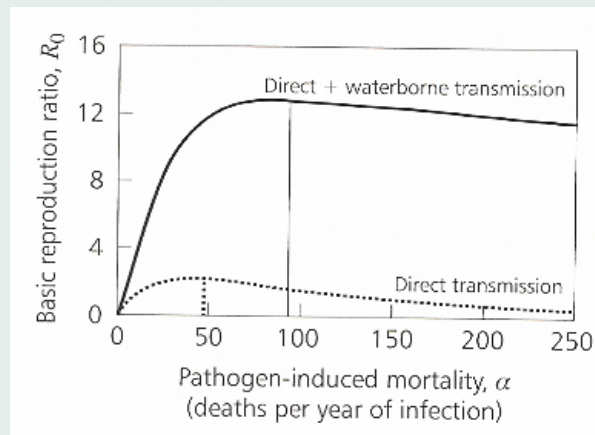


Figura 6: Número básico de reprodução da doença, R_0 como função de α



Imperfect Vaccines and Virulence

- vaccines rarely provide full protection
- vaccines can affect different stages of the disease / transmission process
- vaccines may affect the evolution of pathogen virulence (induced host mortality)
- is there a vaccine mechanism of action and/or vaccination strategy that induces less virulence?

Pathogen Adaptation to Vaccination

- vaccine resistance: spread of escape mutants that display different epitopes (polio, hepatitis B) and thus escaping recognition
 - way around: target conserved or multiple epitopes simultaneously
- adaptation may also involve virulence (induced host mortality) and transmission rate

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma\hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma\hat{h}}$$

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma \hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma \hat{h}}$$

- $\hat{x}, \hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium;

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^* (\hat{x} + \sigma \hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma \hat{h}}$$

- $\hat{x}, \hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate;

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma\hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma\hat{h}}$$

- $\hat{x}$, $\hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate; $h = \beta y$: rate at which hosts acquire new infection (force of infection);

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma\hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma\hat{h}}$$

- $\hat{x}, \hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate; $h = \beta y$: rate at which hosts acquire new infection (force of infection); χ : rate at which hosts become non-infectious (clearance rate);

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma\hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma\hat{h}}$$

- $\hat{x}$, $\hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate; $h = \beta y$: rate at which hosts acquire new infection (force of infection); χ : rate at which hosts become non-infectious (clearance rate); δ : host's natural mortality rate;

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma \hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma \hat{h}}$$

- $\hat{x}$, $\hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate; $h = \beta y$: rate at which hosts acquire new infection (force of infection); χ : rate at which hosts become non-infectious (clearance rate); δ : host's natural mortality rate; σ : efficiency with which the pathogen invades an already infected host (superinfection) relative to an uninfected host;

Evolution of Parasite Virulence

- established virulence = α ; mutant with virulence α^*
- mutant's fitness (reproductive number) in a homogeneous population is given by:

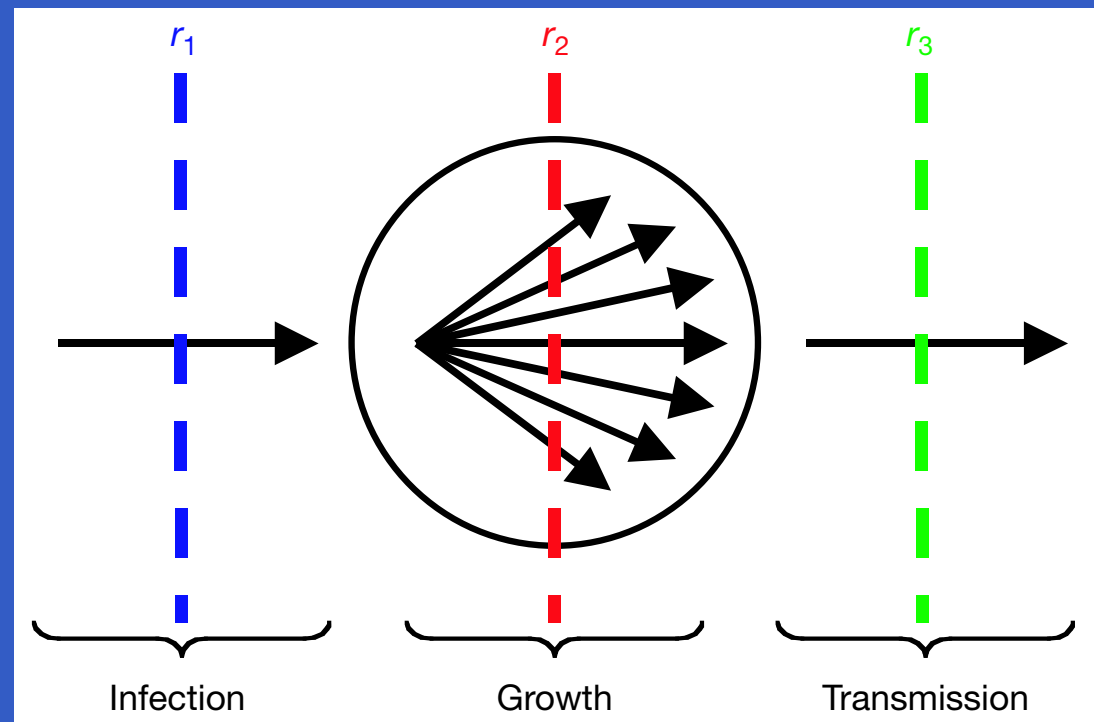
$$R_0[\alpha^*, \alpha] = \frac{\beta^*(\hat{x} + \sigma\hat{y})}{\delta + \alpha^* + \chi^* + \sigma\hat{h}}$$

- $\hat{x}, \hat{y}$: densities of uninfected and infected hosts at equilibrium; β : pathogen's transmission rate; $h = \beta y$: rate at which hosts acquire new infection (force of infection); χ : rate at which hosts become non-infectious (clearance rate); δ : host's natural mortality rate; σ : efficiency with which the pathogen invades an already infected host (superinfection) relative to an uninfected host; σh : clearance of resident strain due to arrival of new one

Trade-offs in Pathogen Virulence

- virulence benefits: (i) increase transmission rate ($\beta[\alpha] = b_1\alpha^{b_2}$); (ii) slow clearance rate ($\chi[\alpha] = c_1\alpha^{-c_2}$)
- beneficial effects of virulence must offset the fitness cost of host death which shortens the infectious period $\Rightarrow$ intermediate optimum level of virulence that maximizes fitness
- how does host immunity (or resistance) changes the optimum virulence relative to that in a completely nonimmune (susceptible) host population?

Different Types of Host Resistance



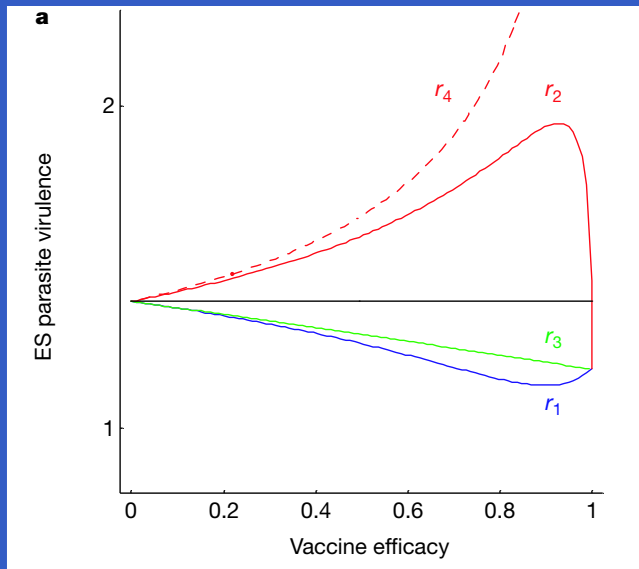
r_1 , anti-infection resistance; r_2 , anti-growth rate resistance; r_3 , transmission-blocking resistance. A fourth type of resistance-antitoxin resistance, r_4 is not shown because it only acts upon host death

Trade-offs in Pathogen Virulence

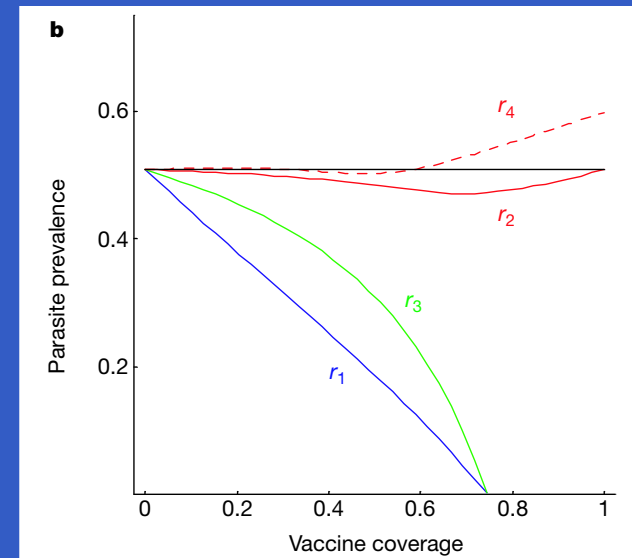
- four different forms of immunity: anti-infection (r_1) - decreases probability that a host becomes infected; anti-growth (r_2) - reduces virulence and concomitantly affects transmission rate and host recovery; transmission-blocking (r_3) - decreases parasite transmission; anti-toxin (r_4) - reduces virulence but does not affect transmission and host recovery
- Evolutionarily stable (ES) virulence (assum. χ cnt)

$$\alpha^* = \frac{b_2(\delta + \chi + \sigma h(1 - r_1)(1 - r_3))}{(1 - b_2)(1 - r_2)(1 - r_4)}$$

Evolutionary and Epidemiologic Cons



Evolutionarily stable (ES) parasite virulence (on susceptible hosts) vs efficacy ($b_1 = 0.5$, $f = 0.2$). $\lambda = 25$, $\delta = 1$, $\sigma = 1$, $b_2 = 0.2$, $c_1 = 0$ (no relationship between recovery rate and virulence).



Parasite prevalence (fraction of infected hosts) against coverage. Horizontal black lines show the outcome in the absence of vaccination ($b_1 = 0.2$, efficacy (r_1, r_2, r_3 or r_4) = 0.9).

In-Host Competition

- genotyping $\Rightarrow$ hosts infected with more than one genotype of the same pathogen $\Leftarrow$ genetically diverse inoculum and/or reinfection
- ecological interactions between genetically distinct clonal lineages within hosts can influence disease severity, epidemiology, and evolution
- many medical and veterinary interventions have an impact on genetic diversity within infections

In-Host Competition

- competitive interactions: reduce in-host growth rates, densities, or persistence of particular genotypes
- affect: host health, infectiousness, transmission success (fitness) of individual clones, determine the fate of mutants and antigenic variants that arise de novo during the course of infection
- shape: the evolution of traits such as virulence, drug resistance

In-Host Competition

- empirical evidence: PCR for *Plasmodium falciparum*
 1. parasite titers don't increase with # of clones $\Rightarrow$ clonal densities within hosts aren't regulated independently
 2. symptomatic infections contain fewer clones than asymptomatic ones $\Rightarrow$ diverse infections better protect against superinfection (?)
 3. $\uparrow$ transmission $\rightarrow$ $\uparrow$ turnover of genotypes $\Rightarrow$ superinfection $\rightarrow$ competitive exclusion
 4. number of clones per host rises less than linearly with incidence $\Rightarrow$ density-dependent regulation of clonal diversity

Transmission Efficiency

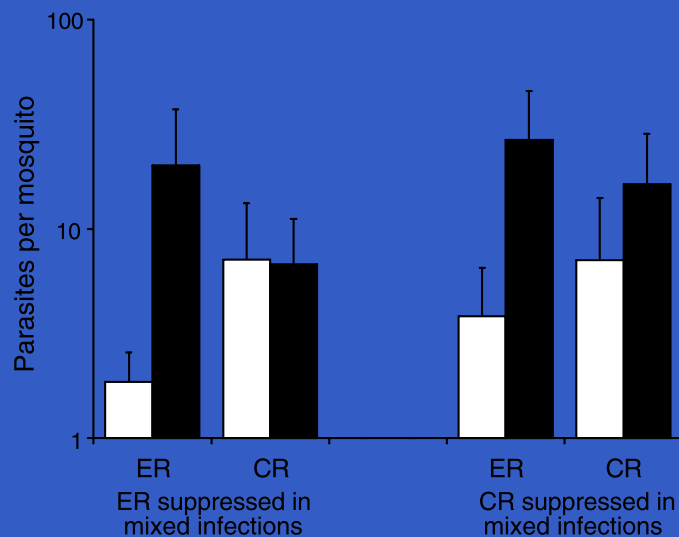


Fig. 2. Transmission of individual clones of *P. chabaudi* from mice to mosquitoes. Despite competitive suppression within mice, clones ER and CR transmitted as well or better from mixed clone infections (black bars) than from single-clone infections (white bars). Severe competitive suppression (<10% of the numbers found in control mice) of clone ER (left panel) or clone CR (right panel) was induced by appropriate initial conditions. Data are geometric means of a total of 64 mice, made up of four replicates of each set of initial conditions.

Impact of Competition

- infectiousness
 1. more clones → transmission ↑
 2. reallocation of resources from within-host replication to transmission-stage production
- disease severity
 1. pathogen densities → severity
 2. diversity protects against superinfection but increases immune burden
 3. competition → collateral damage to host
 4. interaction with avirulent lines → severity ↓

Impact of Competition

- virulence evolution
 1. there is no simple generality
 2. classic theory $\rightarrow$ virulence $\uparrow$ under diverse infection (eg. live attenuated vaccines)
 3. experimental conditions $\rightarrow$ avirulent lines outcompete virulent ones
- drug resistance
 1. in-host competitive ability $\times$ transmission rate

Implications of Intervention

- disease control measures will alter the number of genotypes interacting within infections
- competitive release of drug-resistant, virulent, or vaccine-resistant strains
- disease incidence depends on net result on transmission ability (see figure)
- ecological and evolutionary consequences will become obvious in time scales longer than those of clinical trials
- molecular tools are useful in tracking changes

Heterogeneities in Public Health

- data generated by micro-arrays, phylogenetic trees and genetic epidemiology
 - markers for natural resistance
 - markers for treatment/vaccination response
 - markers for immune status following public health intervention measures
 - host and parasite coevolution / evolution and management of virulence

Representation of Epi Structures

- deterministic, compartmental or “mean field” models (fluctuations and correlations are ignored since we assume homogeneity, ie., all individuals experience the same environment and present the same response to changes in the environment) :
 - $x \longmapsto f(x)$
 - system of differential equations

Representation of Epi Structures

- regression models: $y = \beta x + e$
 - generalized linear and nonlinear models
 - repeated measures / survival
 - dynamic models
 - known (random effects) or unknown heterogeneities (frailties)
- system of stochastic differential equations
 - latent structure: state-space / hidden markov models
 - continuous and discrete time series

Conclusion / Public Health Perspective

- analysis of infection transmission patterns at the population level with an emphasis on how transmission dynamics can be a focus of analysis and control efforts and how focusing just on risk factors can miss these effects
- the microarray data could tell us the responders from the non-responders, and therefore those who should be the subject of control measures. the same would be true for those who are naturally resistant to infection from those who are not. this could have a major impact on the way we design disease control strategies.

References

- [1] S. Gandon, M. J. Mackinnon, S. Nee, and A. F. Read. Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414:751–756, December 2001.
- [2] M. E. Halloran, C. J. Struchiner, and A. Spielman. Modelling malaria vaccines II: Population effects of stage-specific malaria vaccines dependent on natural boosting. *Mathematical Biosciences*, 94:115–149, 1989.
- [3] A. F. Read and L. H. Taylor. The ecology of genetically diverse infections. *Science*, 292:1099–1102, May 2001.
- [4] C. J. Struchiner, M. E. Halloran, and A. Spielman. Modelling malaria vaccines I: New uses for old ideas. *Mathematical Biosciences*, 94:87–113, 1989.