



Doctoral Thesis

Theoretical evolutionary ecology of parasite virulence and its application to HIV infection

Author(s):

Regös, Roland Robert

Publication Date:

2001

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-004177142> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH No. 14153

**Theoretical Evolutionary Ecology
of Parasite Virulence
and Its Application to HIV Infection**

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
for the degree of
Doctor of Natural Sciences

presented by

Roland Robert Regoes

Master of Science, University of Oxford, and
Diploma in Physics, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich
born April 18, 1971
from Germany

accepted on recommendation of

Professor Paul Schmid-Hempel, examiner
Professor Sebastian Bonhoeffer, co-examiner
Dr Rob de Boer, co-examiner

2001

Summary

In the present thesis, mathematical models are presented which describe the interaction between parasites and their hosts. With the aid of these models I investigate the evolutionary dynamics of host-parasite systems with special regard to the virulence of the parasite. The ideas developed in the general context are applied to the dynamics of the human immuno-deficiency virus within an infected host.

In the first chapter, I give a brief historical outline of the fields of research relevant for this thesis, and introduce the main methods I use.

The second chapter deals with the evolution of parasite virulence in a host population which consists of different host types. I specify under which conditions the heterogeneity of the host population affects the evolution of the parasite virulence.

In chapter 4, the ideas presented in chapter 2 are adapted to the dynamics of HIV infection. HIV has a wide range of target cells which it is able to infect, and uses the coreceptors CCR5 and CXCR4 to enter its target cells. I investigate how antiretroviral agents may influence the preference of the virus population to use a certain coreceptor.

In chapter 3, I deal with experimental findings according to which key epidemiological parameters, such as infection rate, parasite virulence and parasite reproduction, depend on the parasite dose which confronts the host. I investigate the impact of these dose-dependences on the interaction between the parasite and its host.

In chapter 5, I present a statistical model which formalizes the relation between parasite load and host survival. The model is fitted to data of twelve SIV-infected rhesus macaques. The main result of this study is that the total viral turnover is not the best correlate with survival, which poses interesting questions regarding HIV pathogenesis.

Seite Leer /
Blank leaf

Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation stelle ich mathematische Modelle vor, die die Wechselwirkung zwischen Parasiten und deren Wirten beschreiben. Mit der Hilfe dieser Modelle untersuche ich die evolutionäre Dynamik von Wirts-Parasiten-Systemen im Hinblick auf die Virulenz des Parasiten. Die im allgemeinen Kontext entwickelten Modelle, wende ich auf die Dynamik des Human-Immundefizienz-Virus innerhalb eines Patienten an.

Im ersten Kapitel gebe ich einen kurzen, historischen Abriss über die Forschungsgebiete, die für meine Arbeit von Bedeutung sind, und führe die wichtigsten Methoden ein, die ich anwende.

Das zweite Kapitel behandelt die Evolution der Virulenz eines Parasiten in einer Wirtspopulation, die aus mehreren verschiedenen Wirtstypen besteht. Ich gebe die Bedingungen an, unter denen die Heterogenität der Wirtspopulation die Virulenz des Parasiten beeinflusst.

Im vierten Kapitel übertrage ich die Ideen des zweiten Kapitels auf die Dynamik der HIV-Infektion. Das HIV hat ein weites Spektrum von Wirtszellen, die es infizieren kann, und benützt die Korezeptoren CCR5 und CXCR4, um in seine Wirtszellen zu gelangen. In diesem Kapitel, untersuche ich, wie antiretrovirale Wirkstoffe die Präferenz der Viruspopulation für einen bestimmten Korezeptor beeinflussen könnten.

Im dritten Kapitel, befasse ich mich mit experimentellen Befunden, die zeigen, dass wichtige, epidemiologische Parameter, wie die Infektionsrate, die Virulenz des Parasiten und seine Reproduktionsrate innerhalb des Wirtes, von der Parasitendosis abhängen, mit der der Wirt konfrontiert wird. Ich untersuche in diesem Kapitel den Einfluss dieser Dosisabhängigkeiten auf die Wechselwirkung zwischen einem Parasiten und dessen Wirt.

Im fünften Kapitel, stelle ich ein statistisches Modell vor, das die Beziehung zwischen der Konzentration eines Parasiten innerhalb seines Wirtes und der Überlebenswahrscheinlichkeit des Wirtes formalisiert. Das Modell wird an die Verläufe der Viruskonzentration in zwölf SIV-infizierten Rhesus Makaken gefittet. Das Hauptergebnis dieser Untersuchung ist, dass der Gesamtumsatz des Virus nicht das beste Korrelat der Überlebenswahrscheinlichkeit ist. Dies wirft interessante Fragen bezüglich der Mechanismen der HIV-Pathogenese auf.