



Doctoral Thesis

The Roles of Stochasticity and Life History in the Evolutionary Population Dynamics of Pathogens

Author(s):

Alexander, Helen K.

Publication Date:

2014

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010388652> →

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. 22401

**THE ROLES OF STOCHASTICITY AND LIFE HISTORY IN
THE EVOLUTIONARY POPULATION DYNAMICS OF PATHOGENS**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

HELEN KIRSTY ALEXANDER
M.Sc. Queen's University, Kingston, Canada

born on 02.12.1986

citizen of Canada

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Sebastian Bonhoeffer, examiner
Prof. Dr. Joachim Hermisson, co-examiner
PD Dr. Roland Regoes, co-examiner

2014

SUMMARY

This thesis investigates the simultaneous demographic and evolutionary dynamics of biological populations, primarily in the context of infectious diseases. Here, the problems of resistance to drug treatments and escape from immune recognition call for a deeper understanding of pathogen adaptation. The work presented in this thesis deals with both biological insights gained from mathematical models and novel methodology for model analysis and parameter estimation.

In Chapter 1, I provide a general introduction to the central themes of the thesis: the intertwined processes of demographic and genetic change in populations; the role of stochasticity in these dynamics; and the significance of the life history of organisms, especially viral and bacterial pathogens.

In Chapter 2, I extend a widely used two-strain viral dynamics model for investigating the within-host emergence of drug resistance. In doing so, I relax some of the standard assumptions to examine the consequences of resistance costs, drug inhibition, and mutation that act at various steps of the viral replication cycle. Furthermore, I capture the stochastic population dynamics through accurate analytical approximations for the probability that resistance arises. This approach yields novel conclusions regarding the roles of resistance mutations that pre-exist before treatment begins and those that arise *de novo* during treatment.

Chapter 3 continues on the topic of drug resistance, now shifting the focus to bacteria and the role of temporal drug dynamics with an explicit model of the pharmacokinetics induced by drug dosing and the pharmacodynamic effects on the bacteria. I investigate how the dosing schedule affects the chance that a bacterial strain establishes when rare and its long-term average growth rate, and how a conflict may arise in minimizing both quantities. The outcome is moreover sensitive to the way in which resistance mutations alter the dose-response curve.

Chapter 4 puts the emergence of drug resistance into a broader context by linking it to the general concept of “evolutionary rescue”, the scenario in which evolutionary adaptation prevents extinction of a population confronted with severe environmental change. In particular, this theme arises in conservation biology, where researchers are concerned with the survival of species in the face of global habitat and climate changes. Despite this common concept, theoretical work motivated by medical versus conservation applications has proceeded largely separately. I review the mathematical modelling approaches used on each side, identify similarities and differences, and suggest common directions for future work.

Chapter 5 deals with another situation in which pathogens evolve in response to their environment, in this case the immune response of their host. Specifically, I investigate how HIV evolves to escape immune recognition, with a focus on the role that recombination may play in accelerating the acquisition of multiple mutations to adapt to the particular, multi-epitope response mounted by a given host.

Chapters 6 and 7 turn to the problem of estimating demographic parameters of a population from data. Specifically, the inference relies on phylogenetic trees that record the evolutionary relationships among individuals in the population. I develop new methodology for maximum likelihood estimation of demographic rates when the death rate is age-dependent. Chapter 6 presents the mathematical derivation of the likelihood of an observed tree under a model where individuals are sampled continually through time, with applications to epidemiology. Chapter 7 presents a computational framework for inference under a model

where all sampling occurs at the present, as in trees on extant species, with applications to macroevolution.

Finally, in Chapter 8, I put the results of the preceding chapters back into the context of the central themes of this thesis and suggest directions for future research.

ZUSAMMENFASSUNG

Diese Dissertation untersucht die demographische und evolutionäre Dynamik von biologischen Populationen, insbesondere im Zusammenhang mit Infektionskrankheiten. Die Probleme der Medikamentenresistenz und der Immunevasion fordern ein vertieftes Verständnis der Anpassung von Krankheitserregern. Die in dieser Dissertation präsentierte Forschung befasst sich sowohl mit biologischen Erkenntnissen welche durch mathematische Modelle erreicht werden, sowie auch mit neuen Methoden der Modellanalyse und der Parameterschätzung.

In Kapitel 1 gebe ich eine allgemeine Einführung in die zentralen Themen der Dissertation: die verwickelten Prozesse der demographischen und genetischen Veränderung in Populationen, die Rolle von Stochastizität in einer solcher Dynamik, und die Bedeutung der Lebensgeschichte von Organismen, vor allem krankheitserregenden Viren und Bakterien.

In Kapitel 2 erweitere ich ein weitverbreitetes Modell für die Dynamik zweier Virenstämme, um die Entstehung von Medikamentenresistenz innerhalb eines Wirtes zu untersuchen. Dabei verallgemeinere ich einige häufige Annahmen, um die Konsequenzen der Kosten der Resistenz, der Unterdrückung durch Medikamente und des Mutationsprozesses, die verschiedene Schritte des viralen Replikationszyklus beeinflussen, zu untersuchen. Ausserdem beschreibe ich die stochastische Populationsdynamik durch präzise analytische Approximationen der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Resistenz. Damit ergeben sich einige neue Schlüsse über die verschiedenen Rollen einerseits derjenigen Mutationen, die schon vor Therapieanfang existierten, und andererseits derjenigen, die erst während der Therapie auftauchen.

Kapitel 3 bleibt auf dem Thema der Medikamentenresistenz, konzentriert sich aber auf Bakterien und auf die Rolle der zeitlichen Dynamik der Medikamentenkonzentration. Dies erfolgt durch ein Modell der Pharmakokinetik, welche die Dosierung von Medikamenten einbezieht, sowie der pharmakodynamische Wirkung des Medikaments auf die Bakterien. Damit untersuche ich wie die Dosierung einerseits die Chance eines seltenen Bakterienstamms sich zu etablieren, andererseits dessen durchschnittliche Wachstumsrate, beeinflusst, und wie ein Konflikt in der Minimierung beider Quantitäten entstehen kann. Weiterhin spielt auch die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung, die von Resistenzmutationen beeinflusst wird, eine Rolle in den Resultaten.

Kapitel 4 stellt die Entstehung der Medikamentenresistenz in einem breiteren Zusammenhang, in dem ich sie mit dem allgemeinen Konzept der "evolutionären Rettung" verbinde. Dieses Konzept beschreibt die evolutionäre Anpassung einer Population an eine starke Veränderung der Umwelt, damit die Population vom Aussterben bewahrt wird. Dieses Thema ist insbesondere für den Schutz der biologischen Vielfalt in Betrachtung des globalen Klimawandels und sonstigen Veränderungen des Lebensraums von Arten wichtig. Obwohl das Konzept in der Resistenzentstehung und im Artenschutz gleich ist, hat sich die theoretische Forschung in den zwei Gebieten getrennt entwickelt. Ich gebe einen Überblick über die mathematischen Modelle, die in jedem Bereich benutzt werden, identifiziere Ähnlichkeiten und Unterschiede, und schlage gemeinsame Forschungsrichtungen und -ziele vor.

Kapitel 5 behandelt noch eine weitere Situation, in welcher Krankheitserreger sich an ihre Umwelt anpassen, in diesem Fall an die Immunreaktion des Wirtes. Ich untersuche die Evolution von Immunevasion in HIV, mit Fokus auf die mögliche Beschleunigung der Akkumulation von Mutationen durch Rekombination, wenn sich HIV an die spezifische Immunreaktion eines Wirtes an mehreren Epitopen anpasst.

Kapitel 6 und 7 konzentrieren sich auf die Schätzung von demographischen Parametern in einer Population auf der Basis von Daten. Die Inferenz ist auf phylogenetische Bäume angewiesen, welche die evolutionären Beziehungen zwischen Individuen darstellen. Ich entwickle neue Methoden des Maximum-Likelihood-Schätzverfahrens von demographischen Raten, wenn die Sterberate vom Alter abhängt. Kapitel 6 beschreibt die mathematische Herleitung der Wahrscheinlichkeit eines Baumes, wenn der Erhebungsprozess kontinuierlich abläuft, mit Anwendungen in Epidemiologie. Kapitel 7 präsentiert eine Berechnungsmethode für die Inferenz, wenn die Erhebung zu einem einzigen Zeitpunkt stattfindet, wie zum Beispiel in Bäumen von lebenden Spezien, mit Anwendungen in der Makroevolution.

Zum Schluss stelle ich in Kapitel 8 die Resultate der vorgängigen Kapitel wieder in den Kontext der zentralen Themen der Dissertation und schlage ich zukünftige Forschungsfragen vor.