

Martin Bootsma

Mathematisch Instituut
Universiteit Utrecht
Postbus 80010
3508 TA Utrecht
m.c.j.bootsma@uu.nl

Pieter Trapman

Department of Mathematics
Stockholm University
SE-10691 Stockholm
Sweden
ptrapman@math.su.se

Evenement Openings Symposium Utrecht Centre for Infection Dynamics

Infectieziekten benaderd vanuit een breed perspectief

Van 9 tot en met 11 maart 2011 vond in het Spoorwegmuseum in Utrecht het openings symposium van het UCID (Utrecht Centre for Infection Dynamics) plaats. Het symposium markeert de officiële start van het UCID als onderzoeksnetwerk voor infectieziekten, in de regio Utrecht. Martin Bootsma van de Universiteit Utrecht en Pieter Trapman van de Universiteit van Stockholm doen verslag.

De titel van het symposium, 'Bridging the gap between theory and application', gaf ook het doel van dit virtuele centrum aan. Het UCID (<http://ucid.eu>) is een samenwerking van verschillende faculteiten van de Universiteit van Utrecht (UU), waaronder de afdeling wiskunde, het Universitair Medisch Centrum in Utrecht (UMCU) en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven. Het doel van deze samenwerking is om onder andere epidemiologische, biologische, medische, farmaceutische, statistische en wiskundige expertise en methodologie te combineren om tot kwantitatief en integraal onderzoek te komen wat, buiten wetenschappelijke resultaten, tot beleid kan leiden om de medische en economische gevolgen van besmettelijke ziekten te beperken. Deze doelstelling kwam tot uiting in het brede scala van sprekers op dit symposium, variërend van (sinds de H1N1, dat is, Mexicaanse griep epidemie) bekende Nederlanders als Roel Coutinho en Ab Osterhaus, tot leidende specia-

listen op het gebied van immunologie (Rob de Boer, UU) en epidemiologie (Christophe Fraser, Imperial College).

Wiskundige analyse

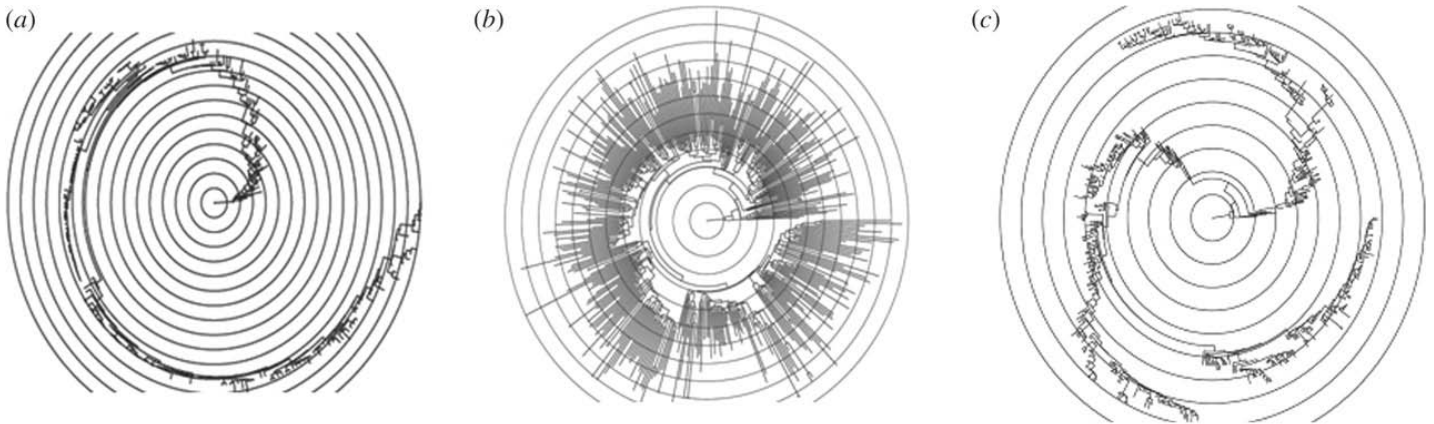
Veel van de presentaties waren gericht op concrete infectieziekten en bijbehorende data. Het biologische begrip van hoe een ziekte zich verspreidt, is daarbij essentieel om goede wiskundige modellen te ontwikkelen. Deze goede modellen zijn op hun beurt essentieel om verkregen data te analyseren. Op het symposium werd snel duidelijk dat, met de toegenomen beschikbare numerieke rekenkracht, het voor het verkrijgen van nuttige antwoorden niet altijd meer nodig is om modellen analytisch te benaderen; zodra het model beschikbaar is, kunnen simulaties ons veel inzicht verschaffen. Toch was een belangrijke boodschap dat juist de wiskundige analyse ons kan helpen om te bepalen welke aannames voor een model en de te beantwoorden vragen essentieel zijn en welke in de analyse

weggelaten kunnen worden, ondanks dat ze biologisch gezien belangrijk zijn.

Zo gingen sommige van de meer analytische presentaties over deterministische modellen, waarbij alle heterogeniteit van mensen en hun sociale contacten worden genegeerd en waarbij de uitdaging vooral wordt gevonden in een gedetailleerde deterministische beschrijving van het ziekteverloop en de immuniteit van individuen die de ziekte doorlopen of hebben doorlopen. In deze modellen is het mogelijk om uitspraken te doen over het verloop van een epidemie in de tijd. In andere modellen is juist het stochastische karakter van de verspreiding van een ziekte bewaard gebleven, maar is het verloop van infectiviteit binnen een individu volledig genegeerd. In deze modellen is het mogelijk om uitspraken te doen over bijvoorbeeld de totale grootte van een epidemie, en het geeft handvatten voor statistische analyse. Het is echter lastig het verloop in de tijd van een epidemie te bestuderen en dus ook om de effecten van tijdelijke maatregelen om de epidemie tegen te gaan, door te rekenen.

Breed perspectief

Het symposium maakte ook duidelijk hoe belangrijk het is om vraagstukken met betrek-



Figuur 1 Fylogenetische bomen van verschillende RNA-virussen. (a) Fylogenie van influenza A/H3N2's HA, op basis van virussen geïsoleerd in mensen tussen 1968 en 2003. (b) HIV's gp120 fylogenie (C2-V5 regio), op basis van virussen geïsoleerd in de Verenigde Staten tussen 1981 en 2007. (c) Influenza B's HA fylogenie, op basis van virussen geïsoleerd in de Verenigde Staten tussen 1973 en 2008. In de drie plaatjes representeren concentrische cirkels de tijd. Figuur afkomstig uit [1].

king tot infectieziekten vanuit een breed perspectief te benaderen. Waar in het verleden de modellen voor de verspreiding op populatieniveau vaak volledig gescheiden waren van het verloop van een infectie binnen een individu of van genetische aanpassingen van de ziekteverwekker, wordt het nu belangrijker om de toegenomen biologische kennis en populatiemodellen te integreren en om goede modellen te creëren waarbinnen DNA- of RNA-data van ziekteverwekkers in verschillende patiënten gebruikt kunnen worden om het verloop van een epidemie te analyseren. Op dit gebied is nog heel veel kennis, modelwerk en nieuwe theorie vanuit de wiskunde nodig.

Topologie van genetische bomen

Een voorbeeld van het integreren van genetische informatie in epidemiologische modellen werd gegeven door Katia Koelle van Duke University, North Carolina, in haar presentatie getiteld: 'Understanding the dynamics of emerging and re-emerging infectious diseases through influenza and dengue virus case studies'. In dit model waarbij verschillende mutanten van hetzelfde virus tegelijkertijd in de populatie van gastheren aanwezig kunnen zijn, probeerde ze de topologie van genetische bomen (zie Figuur 1) te verklaren. Voor sommige virussen is er doorgaans voor

een lange tijd één dominante kloon aanwezig in de populatie. Die kloon wordt af en toe vervangen door een variant (mutant) die de rol van dominante kloon op zich neemt. Voor andere virussen zijn er doorgaans vele varianten tegelijkertijd aanwezig in de populatie. Zij relateerde de topologie van genetische bomen aan de ziektedynamica en de mate van immuniteit die een gastheer heeft voor een bepaalde variant als hij/zij geïnfecteerd is geweest met een andere variant [1]. Ze gebruikte een model met N individuen, waarbij S_i het aantal individuen is dat niet geïnfecteerd is geweest met de virusvariant i , en I_i het aantal individuen is dat momenteel geïnfecteerd is met de virus-variant i . Individuen sterven met kans μ per tijdseenheid en met dezelfde snelheid worden individuen geboren. Nieuwgeborenen komen in categorie S_i voor elke i . Als een geïnfecteerde contact heeft met een vatbare, kan de vatbare geïnfecteerd raken. Met kans σ_{ij} geeft een infectie met variant j ook immuniteit tegen variant i . Tenslotte kan een virusvariant muteren. De term $h_w(t - t_i)$ beschrijft de kans per tijdseenheid dat een met variant i geïnfecteerd individu verandert in een individu dat geïnfecteerd is met een volledig nieuwe virusvariant. Deze kans hangt af van hoe lang de virusvariant al in omloop is. Dit leidt tot het volgende stelsel differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dS_i}{dt} = \mu N - \beta \frac{S_i}{N} \sum_j \sigma_{ij} I_j - \mu S_i,$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta \frac{S_i}{N} I_i - (\mu + \nu) I_i - h_w(t - t_i) I_i.$$

Er zitten nog de nodige haken en ogen aan dit model. Zo zal in een deterministisch model geen elke variant uitsterven en zijn er biologisch gezien geen duidelijke restricties op het gedrag van de functie $h_w(t - t_i)$. Niettemin zijn modellen als deze, waarbij transmissie van het pathogeen tussen individuen en een interactie met het immuunsysteem van individuen, waarschijnlijk onmisbaar om de dynamica van pathogenen die muteren te verklaren.

Een uitdagende taak

Voor de wiskundige ligt in de infectieziektenepidemiologie een uitdagende taak. Het onderzoek is uiteindelijk gericht op problemen die ons vanuit het echte leven worden voorgelegd en als dit probleem te complex is om exact op te lossen, dan is er niet de vrijheid om het probleem aan te passen. In plaats daarvan wordt het doel om de oplossing zo goed mogelijk te benaderen en om de betrouwbaarheid van de gemaakte voorspellingen goed te kwantificeren. ←

Referentie

- 1 K. Koelle, O. Ratmann, D.A. Rasmussen, V. Pasour en J. Mattingly (2011). A dimensionless number for understanding the evolutionary dynamics of antigenically variable RNA viruses. *Proc. R. Soc. B*, doi: 10.1098/rspb.2011.0435.