



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Complex networks and agent-based models of HIV epidemic

Zarrabi, N.

Publication date
2013

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Zarrabi, N. (2013). *Complex networks and agent-based models of HIV epidemic*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Een beter begrip van de dynamiek van infectieziektes is belangrijk in epidemiologie om de verspreiding en ontwikkeling van infectieziektes tegen te gaan. Voor veel virale infecties zijn het zowel de sociale interacties tussen mensen als ook de genetische diversiteit van het virus die bepalen hoe een virus zich verspreidt in een populatie. Als gevolg kan het fenomeen infectieverspreiding worden bestudeerd op verschillende spatiotemporele schalen, van moleculair tot epidemiologisch. Een prominent voorbeeld hiervan is human immunodeficiency virus (HIV), het virus dat leidt tot acute immunodeficiency syndrome (AIDS). HIV en AIDS zijn verantwoordelijk voor miljoenen doden wereldwijd en vormen één van de meest bedreigende infectieziektes van deze tijd. Voor de HIV-epidemie is er een breed scala aan gegevens verzameld, van genotypering en bloedstalen tot sociale interacties en seksuele contacten van geïnfekteerde individuen. Op basis van deze gegevens zijn vele modellen ontwikkeld om de complexiteit te bestuderen van de dynamiek van de verspreiding van HIV, de immuunrespons, en het gebruik van medicijnen.

In deze Dissertatie kijken we naar gegevens over HIV-1 op verschillende schalen (van moleculen en cellen tot de epidemiologie). We ontwikkelen computermodellen op basis van deze gegevens en passen netwerkanalyse toe om de dynamiek van HIV op de verschil-

lende schalen beter te begrijpen. Op de schaal van een cel presenteren we een computermodel van intracellulaire replicatie van het virus, waarbij geïnfekteerde cellen een enkele cyclus ondergaan van virus-replicatie. Een cel modelleren we als een individuele entiteit met bepaalde toestanden en eigenschappen. Het model is stochastisch en houdt expliciet de toestanden bij van de belangrijke proteïnen van het virus als ook het genetische materiaal binnen een cel. We passen twee simulatiemethodes toe om het model te implementeren: differentiële vergelijkingen en ruimtelijke diffusie. We bespreken de resultaten van de simulaties op basis van de hoeveelheid geïntegreerde virale cDNA en de hoeveelheid virale mRNA-transcriptie na een enkele cyclus van celreplicatie. We valideren het model door de resultaten van de simulaties te vergelijken met beschikbare experimentele gegevens. Onze resultaten geven inzicht in de details van de dynamiek van HIV-replicatie binnen de cel op het niveau van proteïnen. Hierdoor kan het model gebruikt worden voor toekomstige studies over intracellulaire in vivo replicatie van HIV en het effect van medicijnen.

We presenteren ook een nieuwe methode om transmissienetwerken van HIV te reconstrueren op basis van genetische en demografische gegevens van patiënten, alsmede klinische gegevens. De methode is gebaseerd op gegevens van werkelijke patiënten en neemt epidemiologische factoren als ook virale genetische gegevens mee om het netwerk te construeren. Eerst creëren we een netwerk van hiv-geïnfekteerde patiënten op basis van hun sociale informatie en de therapie die zij eventueel gevolgd hebben. Dit netwerk wordt vervolgens gecombineerd met een “genetisch” netwerk, ofwel een netwerk tussen de genotypen van patiënten, om een hypothetisch transmissienetwerk van HIV/infecties te construeren. We passen deze methode toe op een cohortstudie van patiënten geïnfecteerd met HIV-1 in centraal-Italië en ontdekken dat de patiënten met veel verbindingen in het hypothetische transmissienetwerk een langere onbehandelde infectieperiode hebben gehad. Verder observeren we dat de netwerkstructuren van de homoseksuele mannen en heteroseksuele populatie heterogeen zijn, in de zin dat ze bestaan uit veel personen met weinig verbindingen (periferie) en een klein aantal personen met heel veel verbindingen (hubs). Onze reconstructie van het hypothetische transmissienetwerk van HIV-

1 met deze nieuwe gecombineerde methode heeft een bijzondere correlatie blootgelegd, namelijk dat personen met een hoog aantal uitgaande verbindingen een langere periode onbehandeld geïnfecteerd zijn geweest. Deze bevindingen onderstrepen het belang van een vroege start van behandeling en het mogelijke voordeel van populatiewijde hiv-testen, het bewerkstelligen van vroege diagnoses, en geanticipeerde antiretrovirale behandelingen om virale transmissie en verspreiding te voorkomen. De gepresenteerde methode om het transmissienetwerk van HIV-1 te reconstrueren heeft mogelijk grote gevolgen voor het ontwerpen van interventiestrategieën om infectieverspreiding in te perken.

Het reconstrueren van het transmissienetwerk van infectieverspreiding en het begrijpen van de dynamiek van hiv vergt inzicht zowel in het virale genoom als ook de sociale interacties tussen mensen. Wij stellen dat het combineren van gegevens van verschillende schalen nodig is voor een realistischere beschrijving van het gedrag van complexe systemen zoals dat van de infectieverspreiding en de hiv-epidemie.