

Für eine deutsche Übersetzung bitte nach unten scrollen.

**PETER SCHUSTER**

## **VIRUS EVOLUTION AND EPIDEMIOLOGY**

Virus evolution is rather complex in one aspect, because it occurs on two levels with two different time scales: (i) Evolution during multiplication of the virus in the host organism, which is commonly the faster process, and (ii) the slower epidemiological spreading of the virus in the population by infection. The driving force of evolution is natural selection and it operates on both levels, in the host organism and in the population. In the case of conventional viruses like SARS-CoV-2 the evolutionary goal of virus infection is maximization of the number of infectious virus particles called *virions*, produced during infection cycles. The optimal strategy of an evolving virus population is therefore to reproduce as often as possible. Three major factors determine the reproduction rate of a virus population: (i) the number of virions produced through reproduction in the host cell, (ii) the life time of the infected host, and (iii) the infectivity in the population.

The evolution of a particular virus species starts commonly by mutation and is initiated through the transfer from one host species to another, for example, from animals to men. Such a transfer is a rare event and it happens mostly in situations where both the animal and the human density are high as the examples of markets show where living animals are traded. According to the interpretation of the available data it seems very likely that both novel viruses SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 were transferred from animals to men on such markets, presumably in China. Such a transfer – triggered by a mutation in the animal virus pool – is the hour zero in the evolution of the specific human virus. Commonly, this event is very hard to trace back or to reconstruct. From the hour zero on virus evolution follows the three above mentioned strategies. Particularly relevant for global epidemiology are the two facts: (i) lethality of the disease is counterproductive for virus spreading, because it sets a limit to the virus progeny produced in one host, and (ii) high infectivity supports spreading of the virus in the population. The two features are, in general, non competitive. In other words mutations may occur, which decrease the number of patients dying from the disease and increase infectivity at the same time. The data that are currently available are not very accurate. In particular the numbers of infected people and the numbers of fatalities in different countries are not really comparable, but the data on SARS-CoV-2 are not in contradiction with these two trends in virus evolution: (i) decrease in lethality mainly a factor of within host evolution and (ii) increase in infectivity, a population property. Evolution of the virus within hosts is expected to be faster than evolution in host populations and there is a justifiable hope that the natural rate of deaths caused by SARS-CoV-2 will decrease already in the near future. Fortunately, the death rate decreases already non-naturally through medicinal experience in the treatment of disease, which has, of course, nothing to do with virus evolution.

Tracing virus evolution in populations is more complex than it may seem at a first glance. Virus populations are not uniform but consist of a large number of different virus molecules in relative amounts that are regulated by virus fitness and mutation rates. The determination of a large number of viral RNA-genomes is necessary to record the mutational progress of disease. Nevertheless, extensive sequencing and comparison of molecular data allow for an unambiguous and complete reconstruction of infection chains, which are of primary importance for the prevention and control of epidemics. In case of SARS-CoV-1 it has been possible to trace – in retrospect – the complete chain of infected patients from China to Canada. Predictions of the course of epidemics are highly uncertain if exclusively early infection data of the outbreak are available. This is not only a result of limited accuracy of data – as

in the current case comparable data from different countries are commonly not available – it is also a principle feature of exponential growth: Very small inaccuracies may be largely amplified and render forecasts unreliable. This fact is an enormous handicap for taking the right actions against spreading of the disease and to implement them efficiently.

The final conclusion is that the threat from SARS-CoV-2 will change rather little through virus evolution in the near future – presumably there will be some decrease in the lethality of the disease. The natural build-up of herd immunity will be too slow and presumably take several years. Most likely an end of the necessary protection measures can be brought about only by large scale vaccination provided a vaccine is available.

#### REFERENCES:

- Esteban Domingo, Colin R. Parrish, John J. Holland, Eds. Origin and Evolution of Viruses. Second Ed. Academic Press, London 2008.
- Esteban Domingo, Peter Schuster, Eds. Quasispecies: From Theory to Experimental Systems. Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol.392. Springer International Publishing. Cham, Switzerland 2016
- Peter Schuster. Ebola – Challenge and Revival of Theoretical Epidemiology. Why Extrapolations from Early Phases of Epidemics are Problematic. Complexity 20(5):7-12, 2015
- Peter Schuster. Ebola- Herausforderung einer mathematischen Modellierung. Science Blog, 2015:  
<http://www.scienceblog.at/ebola-%E2%80%93-herausforderung-einer-mathematischen-modellierung#.XyrrfH5S-Uk>

**PETER SCHUSTER****VIRUS-EVOLUTION UND EPIDEMIOLOGIE**

Die Evolution von Viren ist ein komplexer Vorgang, da er auf zwei Ebenen und mit verschiedenen Zeitskalen stattfindet: (i) Evolution, die während der Vermehrung des Virus im Wirtssystem stattfindet und im Allgemeinen den rascheren Prozess bildet, und (ii) die langsamere Evolution während der epidemiologischen Ausbreitung des Virus durch Infektion in Populationen. Die Triebkraft der biologischen Evolution ist natürliche Auslese, die auf beiden Ebenen – im Wirtssystem und in der Population – operiert. Das evolutionäre Ziel ist im Fall konventioneller Viren – wie SARS-CoV-2 – eine Maximierung der Zahl der während eines Infektionszyklus gebildeten infektiösen Viruspartikel, genannt *Virions*. Die optimale Strategie einer evolvierenden Viruspopulation besteht daher darin sich möglichst oft zu reproduzieren. Drei Hauptfaktoren bestimmen die Reproduktionsraten von Viruspopulationen: (i) die Zahl der Virions, welche durch die Vermehrung in einer Wirtszelle erzeugt werden, (ii) die Lebensdauer des infizierten Wirtssystem und (iii) die Infektionsrate in der Population.

Die Evolution einer bestimmten Virusspezies beginnt zumeist durch eine Mutation und wird durch die Übertragung der Virusvariante von einer Wirtsspezies auf eine andere initiiert, zum Beispiel von einer Tierart auf den Menschen. Eine solche Übertragung ist ein seltenes Ereignis und es tritt zumeist unter Umständen auf, in welchen sowohl die Dichte der Tiere als auch die Dichte der Menschen hoch sind, wie dies auf den Märkten der Fall ist, wo mit lebenden Tieren gehandelt wird. Nach der Interpretation der verfügbaren Daten ist es sehr wahrscheinlich, dass beide neuartigen Viren, SARS-CoV-1 und SARS-CoV-2 auf solchen vermutlich chinesischen Märkten von Tieren auf den Menschen übertragen wurden. Eine derartige Übertragung – ausgelöst durch eine Mutation im tierischen Viruspool – bildet die Stunde null der Evolution des spezifischen humanen Virus. Im Allgemeinen ist es sehr schwer bis unmöglich ein solches Ereignis zurück zu verfolgen oder zu rekonstruieren. Von der Stunde null an folgt die Virusevolution den drei oben genannten Strategien. Besonders wichtig für die globale Epidemiologie sind zwei Tatsachen: (i) Hohe Sterblichkeit im Krankheitsverlauf ist für die Ausbreitung des Virus kontraproduktiv, da sie die Virusnachkommenschaft pro Wirtssystem limitiert und (ii) hohe Infektionsraten unterstützen die Ausbreitung des Virus in der Population. Die beiden Merkmale sind nicht kompetitiv. Mit anderen Worten es kann auch Mutationen geben, welche gleichzeitig die Letalität reduzieren und die Infektiosität erhöhen. Die zurzeit verfügbaren Daten über die SARS-CoV-2-Epidemie sind nicht sehr genau. Insbesondere sind die Zahlen der infizierten Personen und der an der Virusinfektion Verstorbenen in den verschiedenen Ländern nicht wirklich vergleichbar, aber die gegenwärtigen SARS-CoV-2-Daten widersprechen nicht diesen zwei Tendenzen: (i) Abnahme der Letalität, hauptsächlich ein Faktor der Evolution im Wirtssystem und (ii) Zunahme der Infektiosität, eine Eigenschaft auf Populationsniveau. Die Virusevolution innerhalb des Wirtssystem kann als schneller angenommen werden als die Evolution auf Populationsniveau, und es ist die Hoffnung vertretbar, dass sich die natürliche von SARS-CoV-2 verursachte Sterberate schon in der nächsten Zukunft verringern wird. Glücklicherweise, nimmt die nicht natürliche Todesrate durch Erfahrung im Umgang mit der Krankheit und bessere medizinische Versorgung, die natürlich nichts mit der Virusevolution zu tun hat, merklich ab.

Die Zurückverfolgung der Virusevolution in Populationen ist schwieriger, als man auf einem ersten Blick annehmen würde. Viruspopulationen sind nicht einheitlich, sondern bestehen aus einer großen Zahl verschiedener Virusmoleküle, deren relative Mengen durch die virale Fitness und die Mutationsraten bestimmt sind. Die Analyse einer großen Zahl an RNA-Virusgenomen ist notwendig, um das Fortschreiten der durch Mutationen verursachten Entwicklung der Krankheit verfolgen zu

können. Nichtsdestoweniger ist die eindeutige und vollständige Rekonstruktion der Infektionsketten durch umfangreiche Sequenzierung und Vergleich der molekularen Daten möglich. Eine solche Rückverfolgung der Infektionsketten ist von vorrangiger Bedeutung für die Prävention und Kontrolle der Epidemie. Im Fall von SARS-CoV-1 war es möglich das epidemische Geschehen im Nachhinein zu rekonstruieren und eine lückenlose Kette der infizierten Patienten von China bis nach Kanada zu verfolgen. Vorhersagen des Verlaufs einer Epidemie sind sehr unsicher, wenn nur frühe Daten des Ausbruchs zur Verfügung stehen. Dies ist nicht nur eine Frage der beschränkten Datenqualität – wie dies bei der gegenwärtigen SARS-CoV-2 Epidemie der Fall ist, bei welcher Infektionszahlen und Todesraten aus verschiedenen Ländern kaum vergleichbar sind – sondern eine grundsätzliche Problematik des exponentiellem Wachstums: Kleine Ungenauigkeiten können enorm verstärkt werden und machen Vorhersagen unverlässlich. Diese Tatsache ist ein enormes Problem für das Ergreifen der richtigen Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Infektion und ihre effiziente Implementierung.

Eine knappe Schlussfolgerung ist, dass sich die Bedrohung durch SARS-CoV-2 in der nächsten Zukunft nur wenig durch die Virusevolution ändern wird – voraussichtlich wird es eine Verringerung der Sterberate als Folge der Krankheit geben. Der natürliche Aufbau einer Herdenimmunität wird zu langsam geschehen und wahrscheinlich mehrere Jahre dauern. Ein Ende der Vorsichtsmaßnahmen kann daher aller Voraussicht nach nur durch eine breit angelegte Impfung erreicht werden, so ein geeigneter Impfstoff zur Verfügung steht.

#### LITERATUR:

Esteban Domingo, Colin R. Parrish, John J. Holland, Eds. Origin and Evolution of Viruses. Second Ed. Academic Press, London 2008.

Esteban Domingo, Peter Schuster, Eds. Quasispecies: From Theory to Experimental Systems. Current Topics in Microbiology and Immunology, Vol.392. Springer International Publishing. Cham, Switzerland 2016

Peter Schuster. Ebola – Challenge and Revival of Theoretical Epidemiology. Why Extrapolations from Early Phases of Epidemics are Problematic. Complexity 20(5):7-12, 2015

Peter Schuster. Ebola- Herausforderung einer mathematischen Modellierung. Science Blog, 2015:  
<http://www.scienceblog.at/ebola-%E2%80%93-herausforderung-einer-mathematischen-modellierung#.XyrrfH5S-Uk>

**Peter Schuster** | *Professor emeritus am Institut für Theoretische Chemie der Universität Wien sowie Mitglied der Österreichischen Akademie der Wissenschaften*

Submitted: 06.08.2020