

# **Filodinámica**

## **Inferencia epidemiológica usando información genética de patógenos**

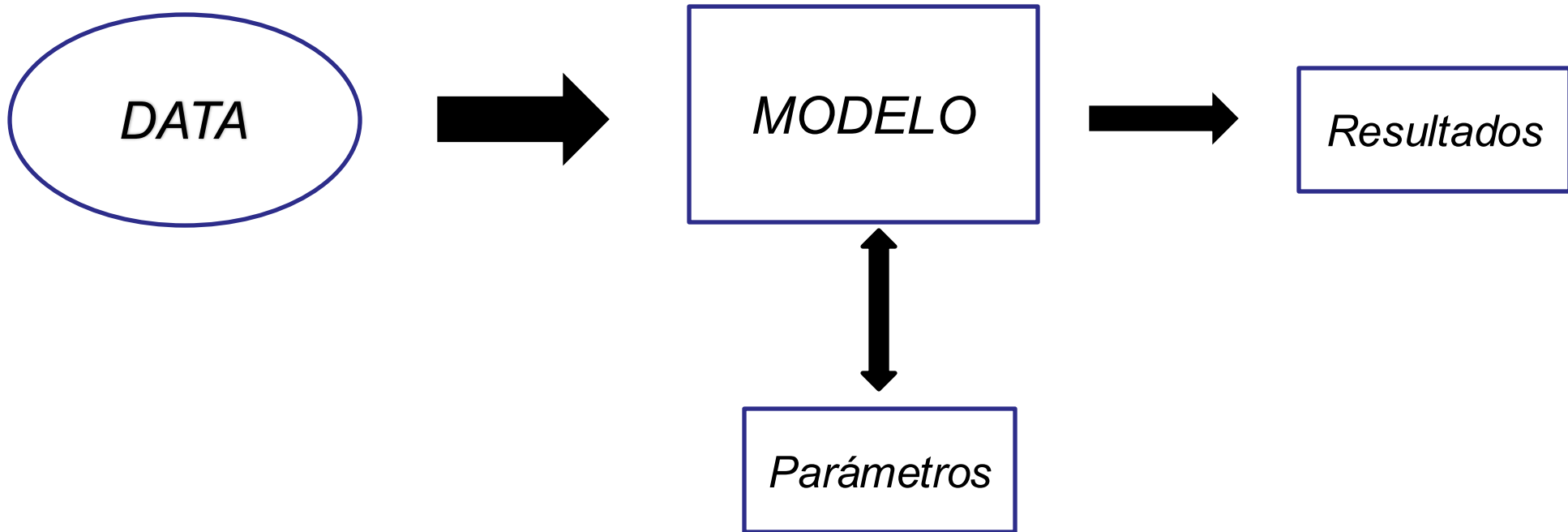
18 Septiembre 2025

**Igor Siveroni**

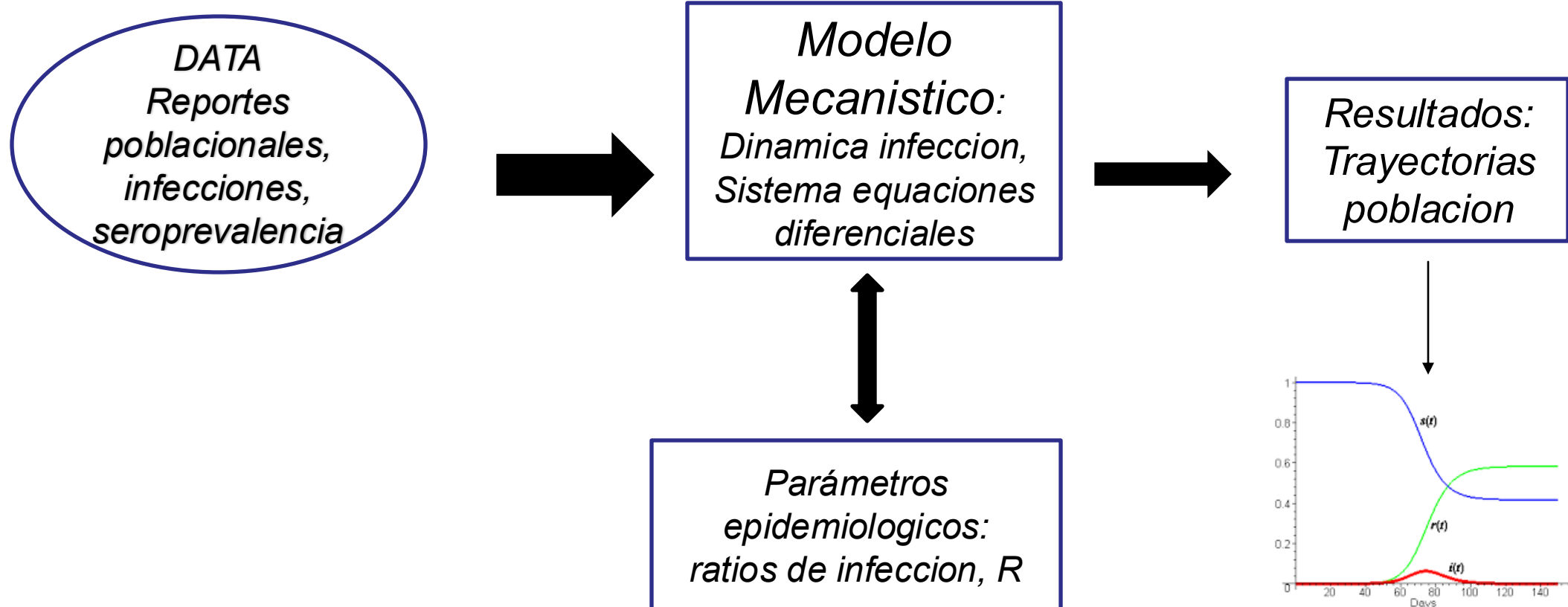
Sección de Bioingeniería  
Departamento de Ingeniería  
Pontificia Universidad Católica del Perú (PUCP)

PhyDyn: Colaboracion con Erik Volz durante estadia en  
DIDE, Imperial College London

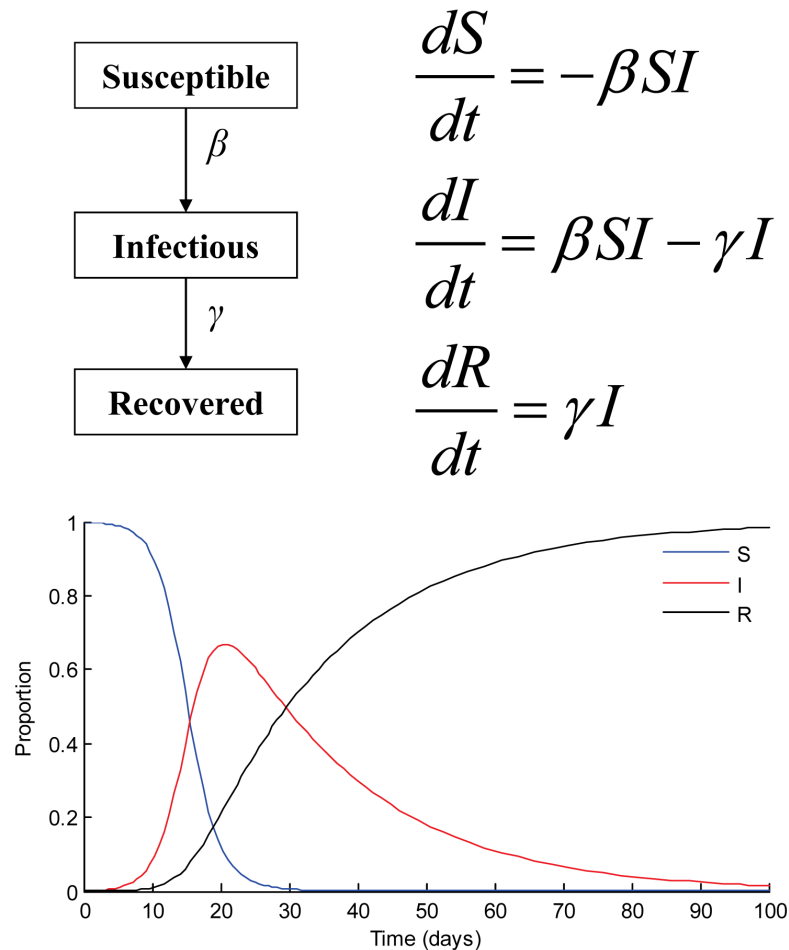
# Modelos matemáticos de enfermedades infecciosas



## Modelos matemáticos de enfermedades infecciosas

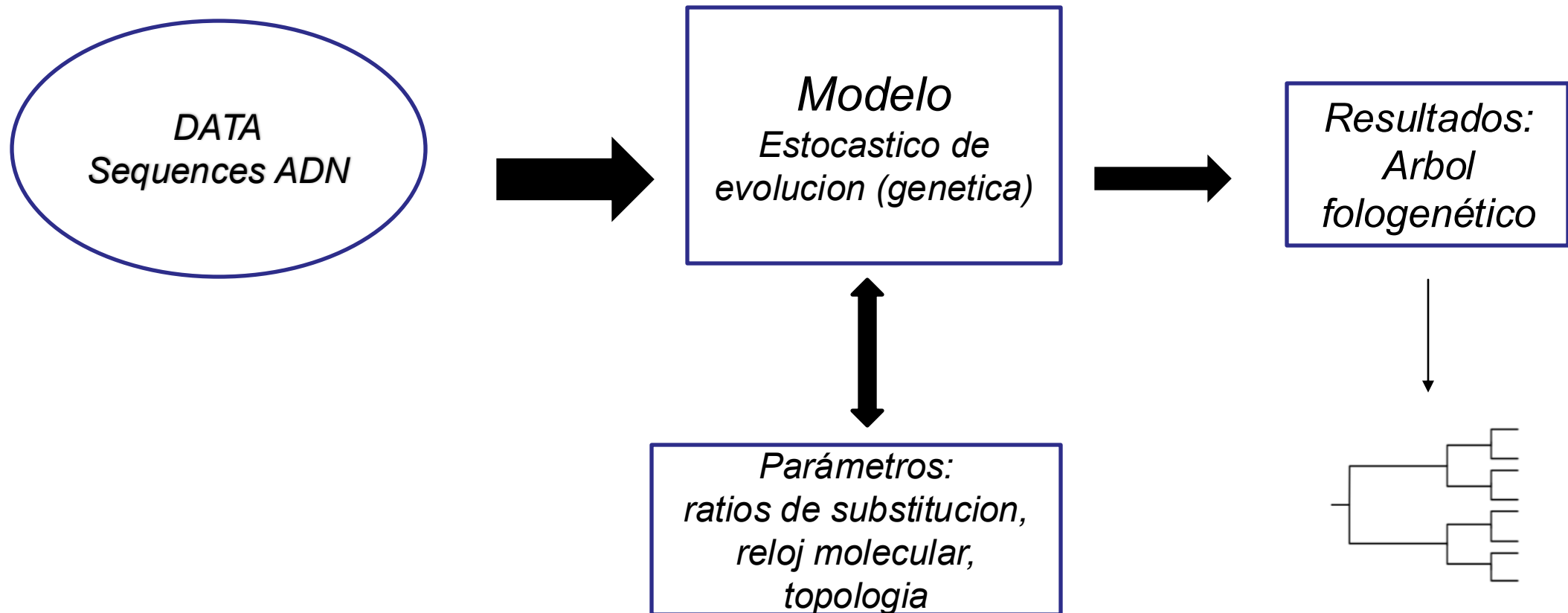


# Modelos de dinamica poblacional



- Modelo: Sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias.
- **Problema:** Estimación de parametros epidemiológicos (e.g. beta, gamma) usando data poblacional. (model fitting)
- Metodos Model Fitting:
  - Optimización: e.g. Least-squares, maximum likelihood (MLE)
  - Análisis bayesiano e.g. Markov Chain Montecarlo (MCMC): obtenemos distribuciones en lugar de valores 'óptimos'

## Modelos matemáticos de enfermedades infecciosas



## Objetivo / Pregunta de Investigacion

---

Q1: Dado un modelo mecanístico incompleto (ODEs) de una enfermedad infecciosa,

como podemos estimar los parámetros epidemiológicos

prescindiendo de información poblacional?

Ahora, asumamos que tenemos información genética ...

## Objetivo / Pregunta de Investigacion

---

Q2: Dado un modelo mecanístico incompleto (ODE) de una enfermedad infecciosa y secuencias de ADN de personas infectadas

Como podemos estimar los parámetros genéticos, árboles filogenéticos y parametros epidemiologicos (los parametros del modelo mecanistico), a la vez,

prescindiendo de información poblacional?

De esto se encarga la Filodinamica

# Resumen

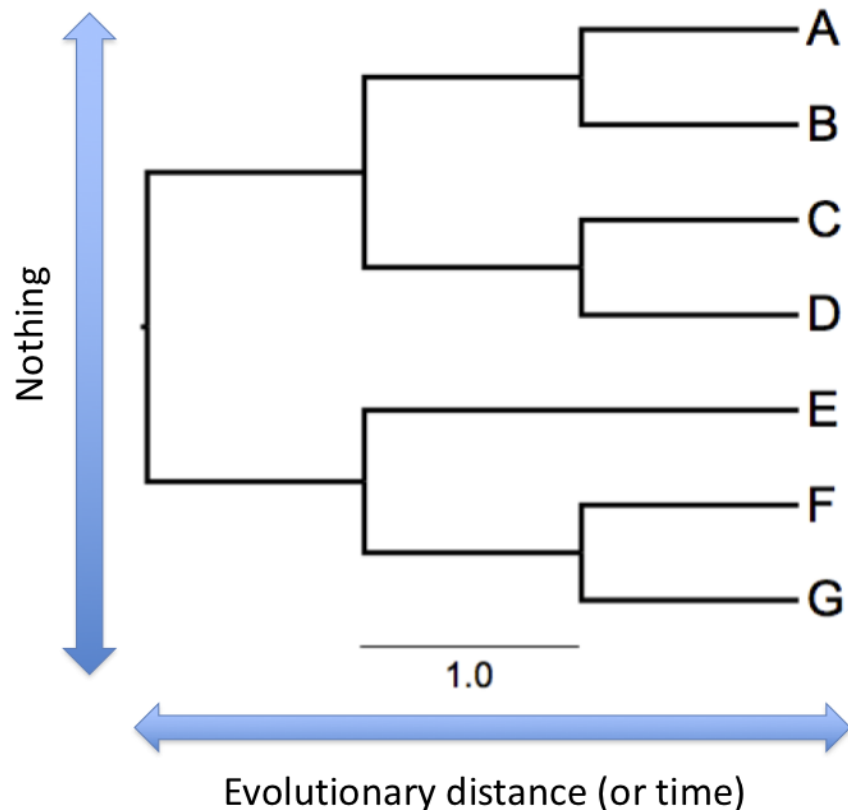
---

- Filogenética  
*Likelihood* filogenetica / Algoritmo de Felsenstein
- BEAST  
Bayesian Evolutionary Analysis by Sampling Trees
- Filodinámica
- PhyDyn  
Inferencia Filodinámica Bayesiana con Modelos Complejos  
*Likelihood* Coalescente Estructurado



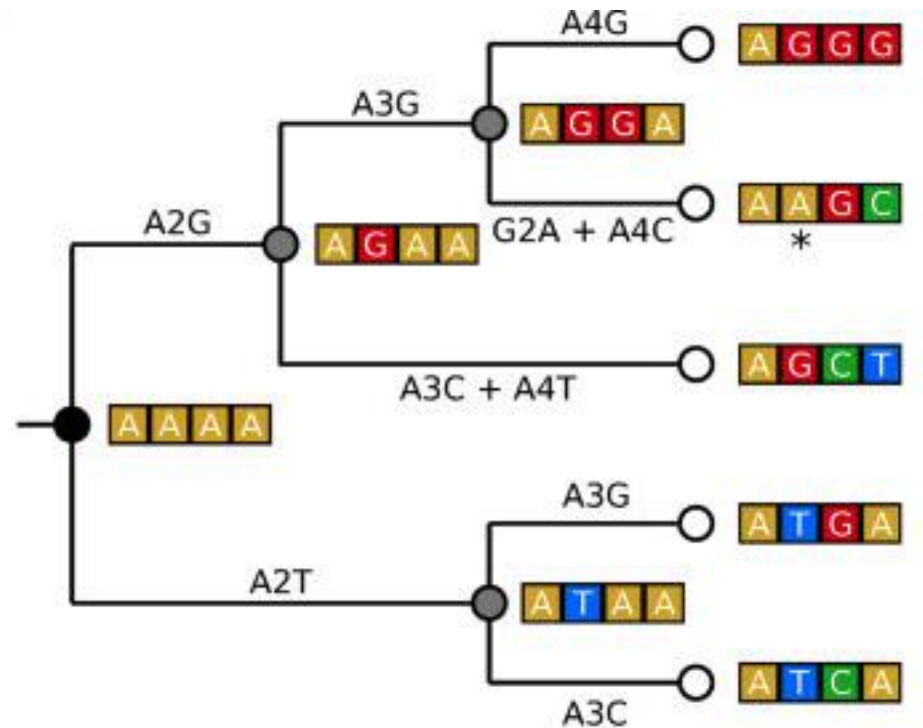
# Filogenetica

**Filogenetica** es el estudio de las relaciones evolutivas entre entidades biológicas e.g. especies, individuos o genes.



- Una filogenia es una representación, expresado como un árbol (filogenético), de la historia evolutiva y de las relaciones de grupos de organismos
  - Basado en un muestreo de la población
- En nuestro caso, las hojas (tips) del árbol contienen secuencias de ADN.
- Un árbol filogenético es una explicación de cómo las secuencias evolucionaron, de sus relaciones genealógicas y cómo llegaron a ser lo que son (en la muestra)

# Ejemplo: Arbol Filogenetico (con ADN)



- □ □ □ genome / gene / protein sequence
- global MRCA (root)
- lineage MRCA (internal node)
- extant species (leaf)
- xkY substitution of X to Y at position k

# Objetivos

---

Nos interesa saber:

Dado un grupo de secuencias alineadas, como podemos determinar si un árbol describe/explica mejor la data que otro?

Como podemos comparar árboles filogenéticos?

Queremos el mejor árbol o una distribución de árboles 'buenos'?

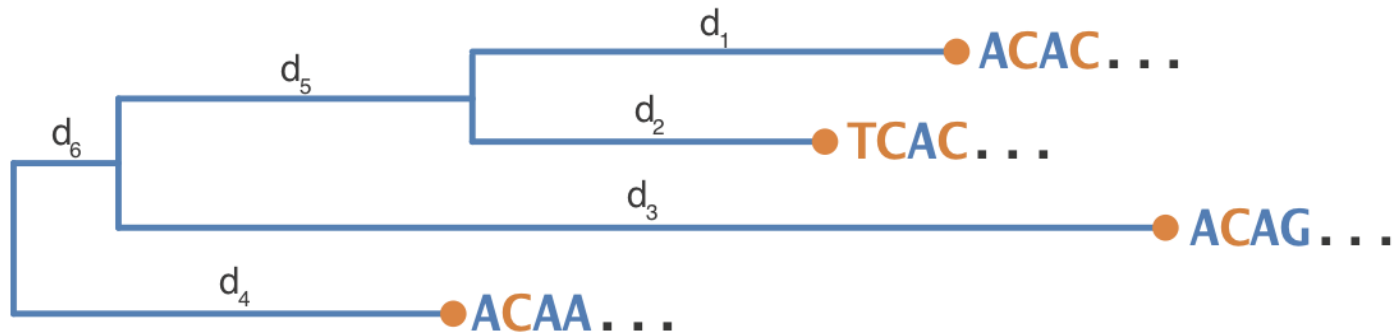
Para esto necesitamos:

Matriz de transición

un modelo que explique como se generaron las secuencias en las hojas del árbol (tips)

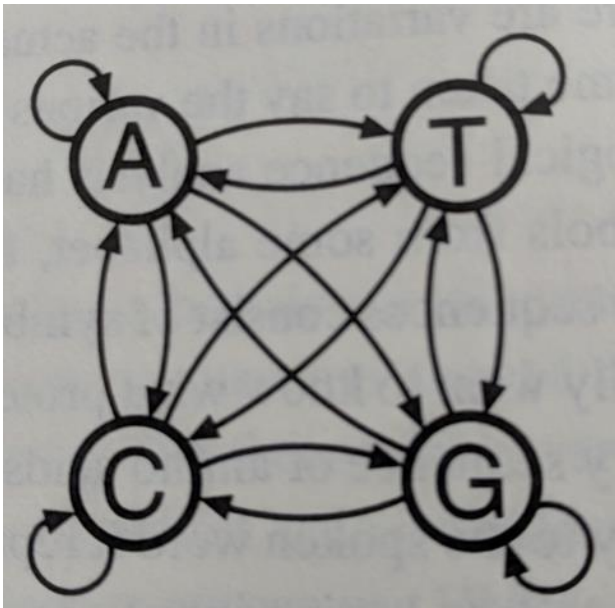
# Modelo de Evolucion / Substitucion de ADN

## Proceso de Markov continuo



Asumimos que:

- Cada 'site' evoluciona independientemente.
- Substituciones en cada site se rigen por un **proceso de Markov continuo**
- ... de izquierda a derecha



Expresamos el modelo de substitucion con la matriz de substitucion  $Q$  donde  $q(i,j)$  es la tasa relativa de substitucion de estado  $i$  al estado  $j$ .

$$Q = \begin{matrix} & \begin{matrix} T & C & A & G \end{matrix} \\ \begin{matrix} T \\ C \\ A \\ G \end{matrix} & \begin{pmatrix} -(a+b+c) & a & b & c \\ d & -(d+e+f) & e & f \\ g & h & -(g+h+i) & i \\ j & k & l & -(j+k+l) \end{pmatrix} \end{matrix}$$

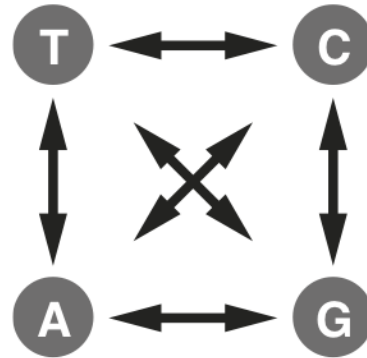
Matriz de transicion

$$P(t) = e^{Qt}$$

... esto es estandar

# Ejemplos

Modelo Jukes-Cantor (JC69)



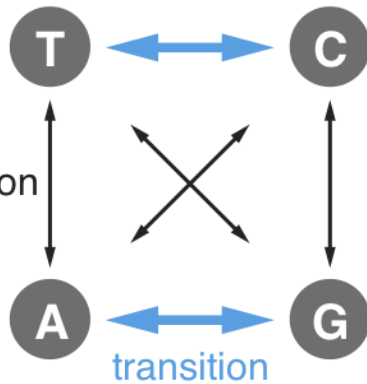
$$\begin{matrix} & T & C & A & G \\ \begin{matrix} T \\ C \\ A \\ G \end{matrix} & \begin{pmatrix} \cdot & \lambda & \lambda & \lambda \\ \lambda & \cdot & \lambda & \lambda \\ \lambda & \lambda & \cdot & \lambda \\ \lambda & \lambda & \lambda & \cdot \end{pmatrix} \end{matrix}$$

$$\pi_T = \pi_C = \pi_A = \pi_G$$

**pyrimidines**  
(one ring)

transversion

**purines**  
(two rings)



$$\begin{matrix} & T & C & A & G \\ \begin{matrix} T \\ C \\ A \\ G \end{matrix} & \begin{pmatrix} \cdot & \alpha & \beta & \beta \\ \alpha & \cdot & \beta & \beta \\ \beta & \beta & \cdot & \alpha \\ \beta & \beta & \alpha & \cdot \end{pmatrix} \end{matrix}$$

$$\pi_T = \pi_C = \pi_A = \pi_G$$

Modelo Kimura 2-parameter (K80)

# El Likelihood Filogenetico

---

Una manera de evaluar un arbol seria calcular la probabilidad de la data dado un **modelo estadistico de evolucion de DNA**

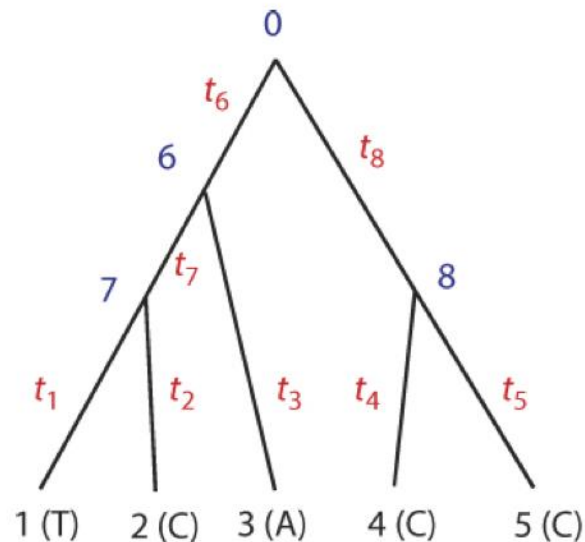
$$\text{Pr} \left( \begin{array}{c} 1 \\ 2 \\ 3 \\ 4 \end{array} \begin{array}{cccccccccccccccc} \text{A} & \text{T} & \text{A} & \text{C} & \text{T} & \text{T} & \text{C} & \text{A} & \text{T} & \text{T} & \text{G} & \text{T} & \text{A} & \text{G} & \text{A} & \text{T} & \text{A} & \text{A} & \text{T} \\ \text{C} & \text{T} & \text{A} & \text{A} & \text{C} & \text{T} & \text{T} & \text{C} & \text{A} & \text{T} & \text{T} & \text{G} & \text{T} & \text{A} & \text{G} & \text{A} & \text{T} & \text{A} & \text{A} & \text{T} \\ \text{A} & \text{C} & \text{A} & \text{G} & \text{C} & \text{C} & \text{T} & \text{C} & \text{A} & \text{T} & \text{T} & \text{G} & \text{T} & \text{G} & \text{G} & \text{A} & \text{C} & \text{G} & \text{A} & \text{C} & \text{A} & \text{A} & \text{T} \\ \text{A} & \text{T} & \text{G} & \text{G} & \text{T} & \text{C} & \text{C} & \text{T} & - & \text{C} & \text{C} & \text{A} & \text{G} & \text{A} & \text{A} & \text{G} & \text{C} & \text{A} & \text{G} & \text{T} & \text{G} & - & \text{C} \end{array} \mid \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \end{array} \right)$$

A esta probabilidad la llamamos el **Likelihood** del arbol – el likelihood filogenetico: calculado con el algoritmo de Felsenstein

El modelo estocastico (proceso Markov) nos permite hacer este calculo.

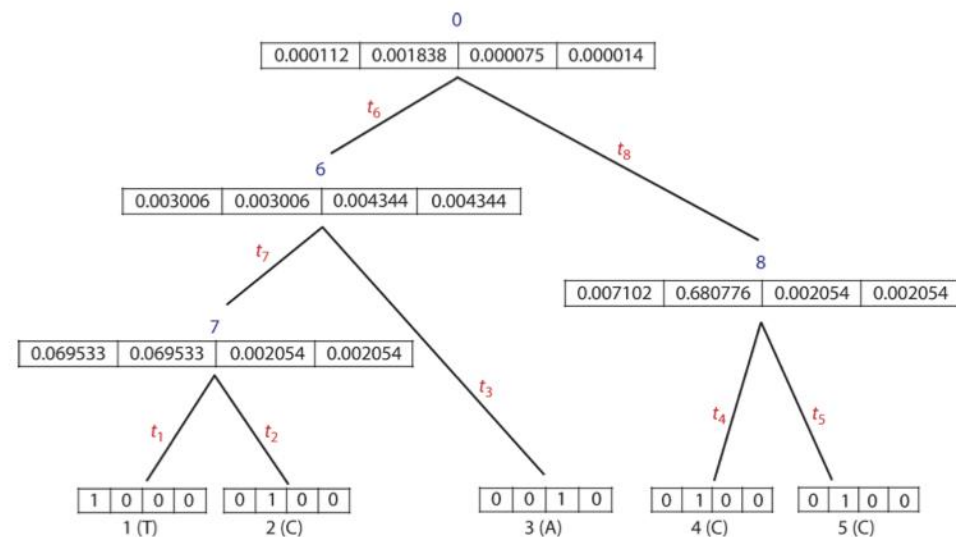
Una manera de reconstruir una historia de evolutiva seria encontrar un arbol que maximice el Likelihood (**Maximum Likelihood**), o encontrar una distribucion de arboles.

# Ejemplo Algoritmo 'pruning' / Felsenstein



$$f(\mathbf{x}_h | \theta) = \sum_{x_0} \sum_{x_6} \sum_{x_7} \sum_{x_8} [\pi_{x_0} p_{x_0 x_6}(t_6) p_{x_6 x_7}(t_7) p_{x_7 T}(t_1) p_{x_7 C}(t_2) p_{x_6 A}(t_3) p_{x_0 x_8}(t_8) p_{x_8 C}(t_4) p_{x_8 C}(t_5)] .$$

$$f(\mathbf{x}_h | \theta) = \sum_{x_0} \pi_{x_0} \left\{ \sum_{x_6} p_{x_0 x_6}(t_6) \left[ \left( \sum_{x_7} p_{x_6 x_7}(t_7) p_{x_7 T}(t_1) p_{x_7 C}(t_2) \right) p_{x_6 A}(t_3) \right] \right\} \\ \times \left[ \sum_{x_8} p_{x_0 x_8}(t_8) p_{x_8 C}(t_4) p_{x_8 C}(t_5) \right] .$$



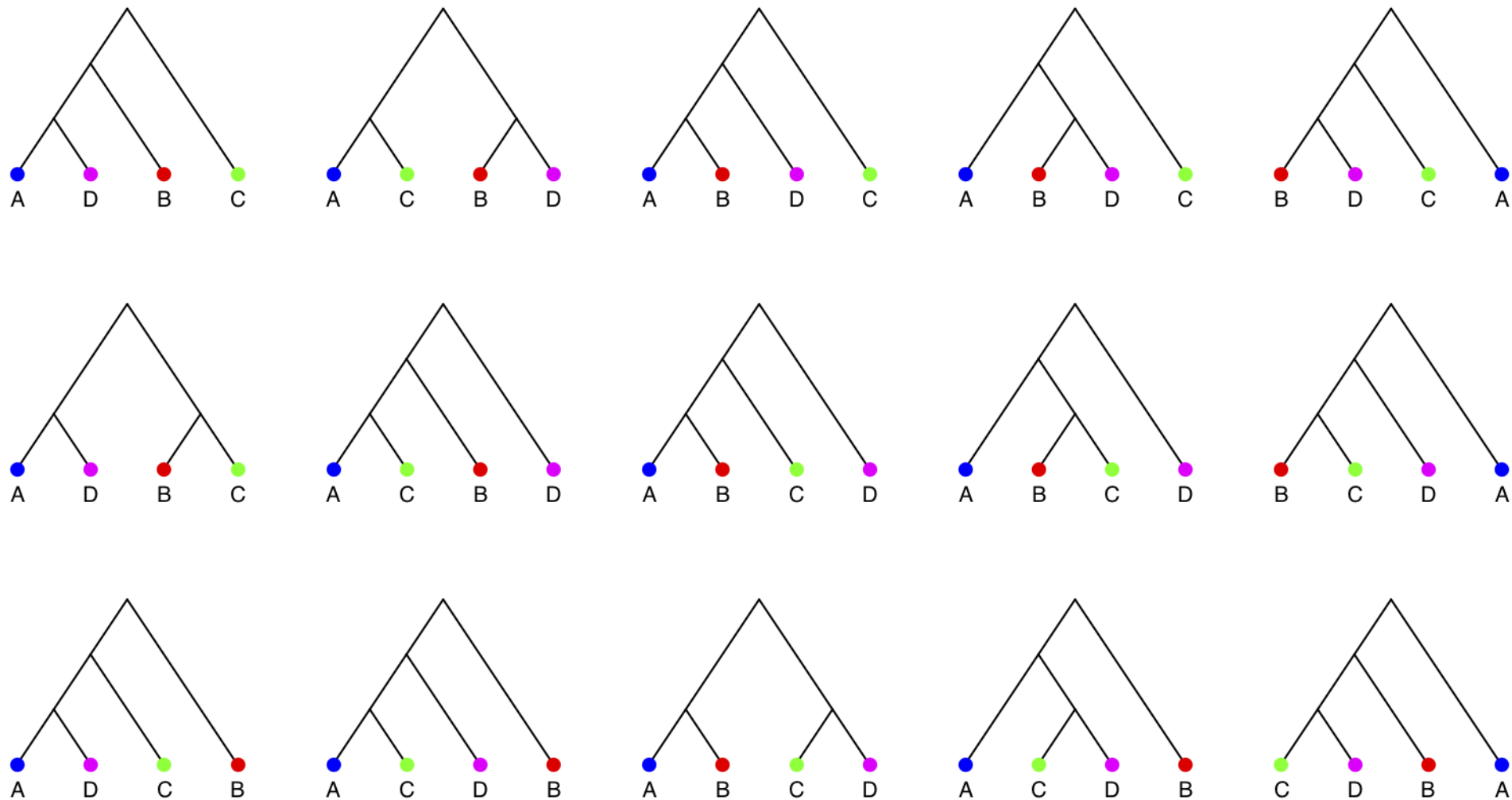
# Tree Space

---

¿Cuántos árboles existen  
para  $n$  taxa?



# Tree Space



15 arboles posibles (sin rango) utilizando 4 individuos/especies

# Tree Space



105 arboles posibles (sin rango) utilizando 5 individuos/especies

# Tree Space – Enorme!!

---



945 arboles posibles (sin rango) utilizando 6 individuos/especies

# Tree Space

Para  $n$  species existen

$$T_n = 1 \times 3 \times 5 \times \cdots \times (2n - 3) = \frac{(2n-3)!}{(n-2)!2^{n-2}}$$

árboles binarios etiquetados con raíz (rooted)

**Table 3.1 The numbers of unrooted trees ( $U_n$ ), rooted trees ( $R_n$ ) and labelled histories ( $H_n$ ) for  $n$  species**

$n$	Unrooted trees ( $U_n$ )	Rooted trees ( $R_n$ )	Labelled histories ( $H_n$ )
3	1	3	3
4	3	15	18
5	15	105	180
6	105	945	2,700
7	945	10,395	56,700
8	10,395	135,135	1,587,600
9	135,135	2,027,025	57,153,600
10	2,027,025	34,459,425	2,571,912,000
20	$\sim 2.22 \times 10^{20}$	$\sim 8.20 \times 10^{21}$	$\sim 5.64 \times 10^{29}$
50	$\sim 2.84 \times 10^{74}$	$\sim 2.75 \times 10^{76}$	$\sim 3.29 \times 10^{112}$

# Analisis filogenetica Bayesiano

En Filogenética queremos determinar la probabilidad de cada árbol dada información genética (secuencias alineadas)

Podemos calcular la probabilidad de un árbol utilizado el Teorema de Bayes:



$$\begin{array}{c} \text{Posterior probability} \\ P\left(\begin{array}{c} \text{Tree} \\ 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \end{array} \middle| \begin{array}{c} 1 \text{ A T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 2 \text{ C T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 3 \text{ A C A G C C T C A T T G T G G A C G A C A A T} \\ 4 \text{ A T G G T C C T - C C A G A A G C A G T G - C} \end{array}\right) = \frac{\begin{array}{c} \text{Likelihood} \\ \text{Prior} \\ \text{Probability} \end{array} \Pr\left(\begin{array}{c} \text{Seqs} \\ 1 \text{ A T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 2 \text{ C T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 3 \text{ A C A G C C T C A T T G T G G A C G A C A A T} \\ 4 \text{ A T G G T C C T - C C A G A A G C A G T G - C} \end{array} \middle| \begin{array}{c} \text{Tree} \\ 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \end{array}\right) P\left(\begin{array}{c} \text{Tree} \\ 1 \quad 2 \quad 3 \quad 4 \end{array}\right)}{\begin{array}{c} \Pr\left(\begin{array}{c} \text{Seqs} \\ 1 \text{ A T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 2 \text{ C T A A C T T C A T T G T A G A T A A T A A T} \\ 3 \text{ A C A G C C T C A T T G T G G A C G A C A A T} \\ 4 \text{ A T G G T C C T - C C A G A A G C A G T G - C} \end{array}\right) \\ \text{Normalizing constant} \end{array}}$$

Metodo: MCMC (algoritmo Markov chain Monte Carlo)

Software: BEAST 2



## BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis

Remco Bouckaert , Timothy G. Vaughan, Joëlle Barido-Sottani, Sebastián Duchêne, Mathieu Fourment, Alexandra Gavryushkina, Joseph Heled, Graham Jones, Denise Kühnert, Nicola De Maio, Michael Matschiner, Fábio K. Mendes, Nicola F. Müller, Huw A. Ogilvie, Louis du Plessis, Alex Popinga, Andrew Rambaut, David Rasmussen, Igor Siveroni, Marc A. Suchard, Chieh-Hsi Wu, Dong Xie, Chi Zhang, Tanja Stadler, Alexei J. Drummond  [ view less ]

BEAST = Bayesian Evolutionary Analysis by Sampling Trees

Autores provienen de 18 instituciones provenientes de 9 países

# BEAST 2

---

BEAST 2 permite construir una gran variedad de modelos filogenéticos para ser aplicados a secuencias alineadas.

BEAST estima/trabaja con **time-trees** / arboles de tiempo.

BEAST samplea del espacio de arboles filogenéticos y demás parámetros.

BEAST calcula el likelihood filogenéticos dependiendo del modelo utilizado.

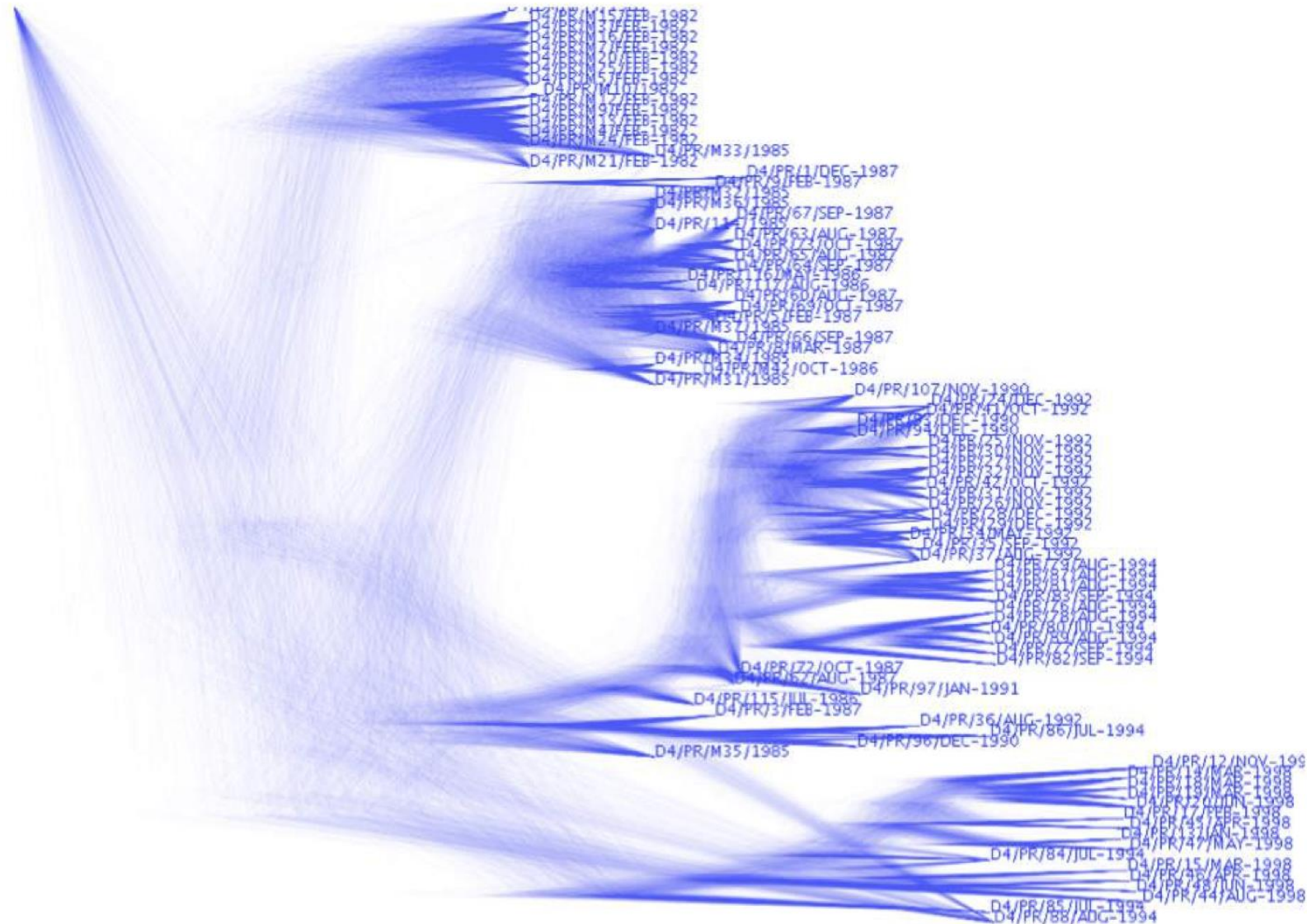
Y además ....

Nuevos sub-modelos y templates pueden ser diseñados por terceros (desarrolladores de software).

BEAST 2.5 es extendible => PhyDyn

# Ejemplo BEAST 2

## Distribucion a-posteriori de arboles





# Ejemplo 1

---

## Out of Africa: A Molecular Perspective on the Introduction of Yellow Fever Virus into the Americas

Juliet E Bryant , Edward C Holmes, Alan D. T Barrett 

Published: May 18, 2007 • <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030075>

## The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

[Nuno R. Faria](#),<sup>1,2</sup> [Andrew Rambaut](#),<sup>3,4,5</sup> [Marc A. Suchard](#),<sup>6,7</sup> [Guy Baele](#),<sup>2</sup> [Trevor Bedford](#),<sup>8</sup> [Melissa J. Ward](#),<sup>3</sup>  
[Andrew J. Tatem](#),<sup>4,9</sup> [João D. Sousa](#),<sup>2,10</sup> [Nimalan Arinaminpathy](#),<sup>1</sup> [Jacques Pépin](#),<sup>11</sup> [David Posada](#),<sup>12</sup>  
[Martine Peeters](#),<sup>13</sup> [Oliver G. Pybus](#),<sup>1,\*†</sup> and [Philippe Lemey](#)<sup>2,\*†</sup>

# Fiebre Amarilla (YFV) en las Americas

---

## Out of Africa: A Molecular Perspective on the Introduction of Yellow Fever Virus into the Americas

Juliet E Bryant , Edward C Holmes, Alan D. T Barrett 

Published: May 18, 2007 • <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030075>

Data set: 133 YFV prM/E gene sequences (human, mosquito, monkey) from 22 countries (14 African, 8 South American)

BEAST analysis:

- chain length 25 million, sampling every 1000.
- GTR+I+Gamma4 / rate variation among lineages / relaxed clock

The phylogenetic analysis infers a time-scale and evolutionary history of YVF.  
It estimates:

- The rate of molecular evolution
- The date of the most recent common ancestor

# Fiebre Amarilla (YFV) en las Americas

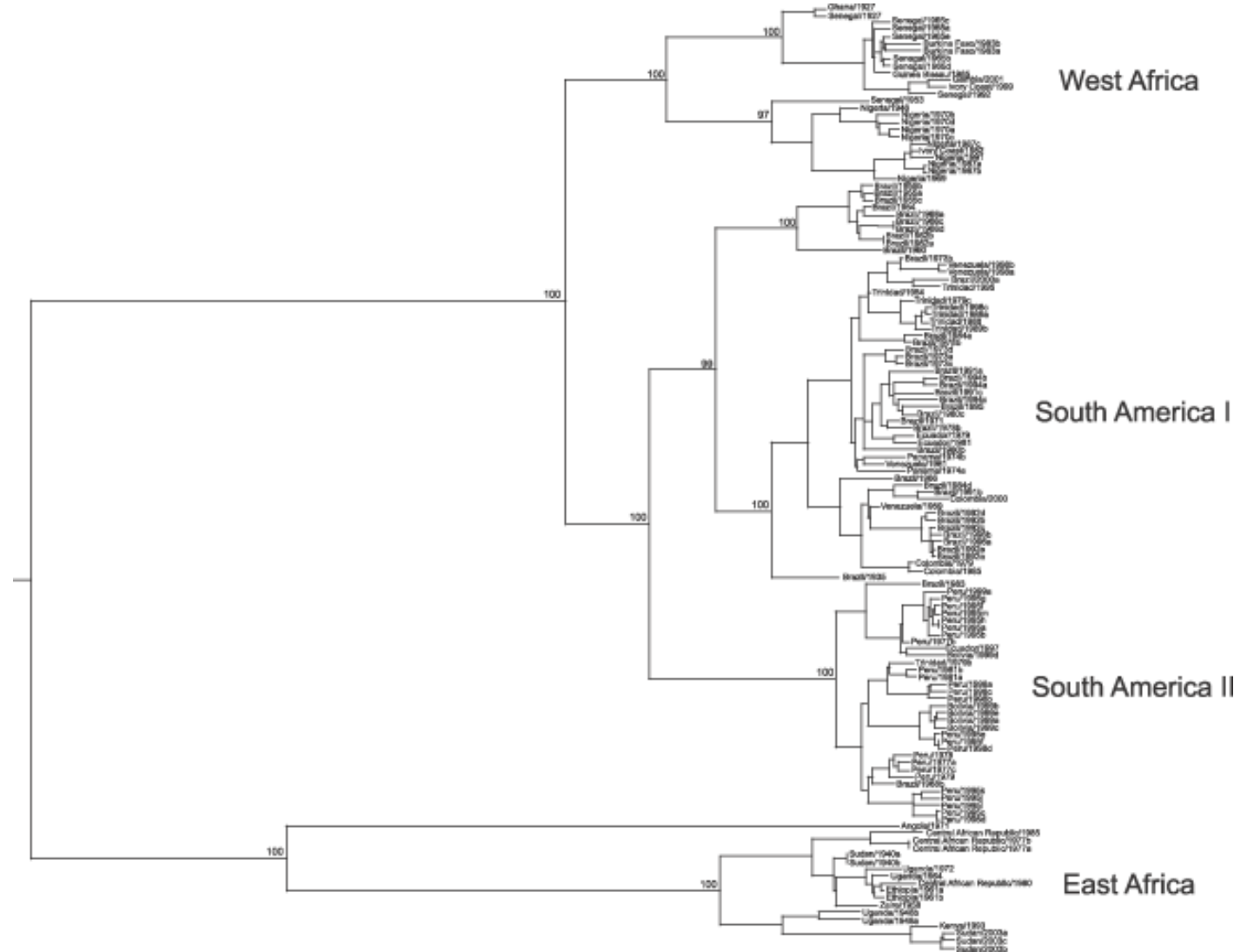
YFV puede ser dividida en dos grupos geograficos, con distintos linajes virales observados en Africa y las Americas

Los casos (isolates) Americanos son monofileticos.

Los casos Americanos se dividen en aquellos que provienen del este y oeste del continente.

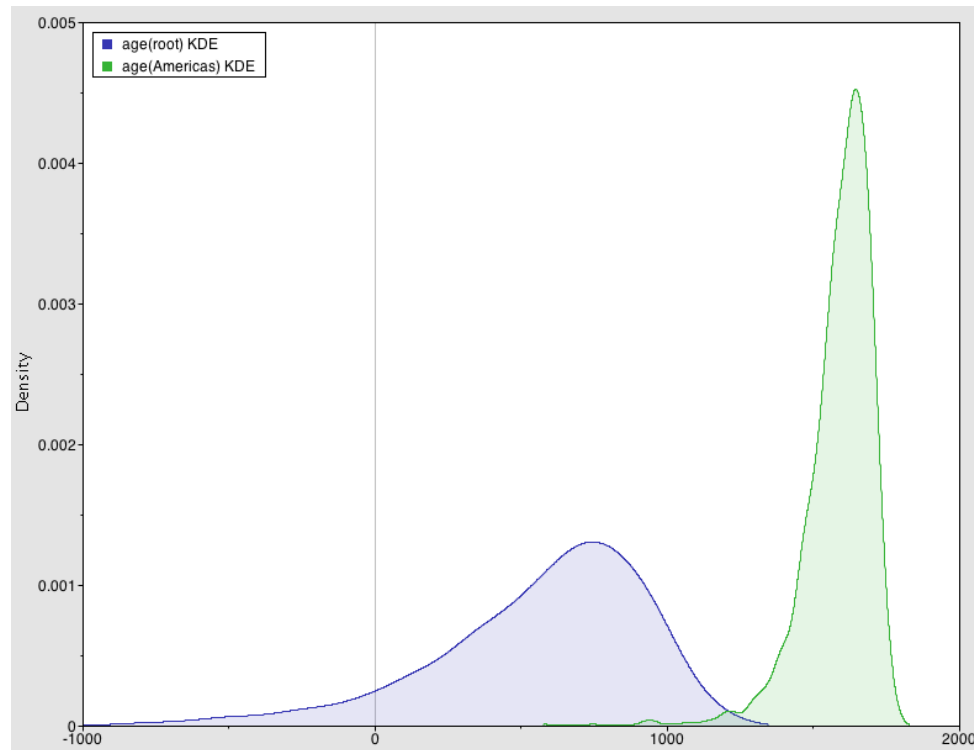
Los casos de Africa Occidental estan mas cercanamente relacionados que aquellos de las Americas.

Los casos de Africa del Este son mas divergentes.



# Fiebre Amarilla en las Americas

A Posteriori de las fechas de la raiz and los clades Sud Americanos\*



## Estimated divergence times (years)

Edad Raiz (origin de todas las muestras):  
media 723 [288,1304] 95% HPD

Divergencia S.America and Africa Occidental:  
media 470 [186,869] 95% HPD

Origen de los genotipos Sud Americanos:  
media 306 [120,590] 95% HPD

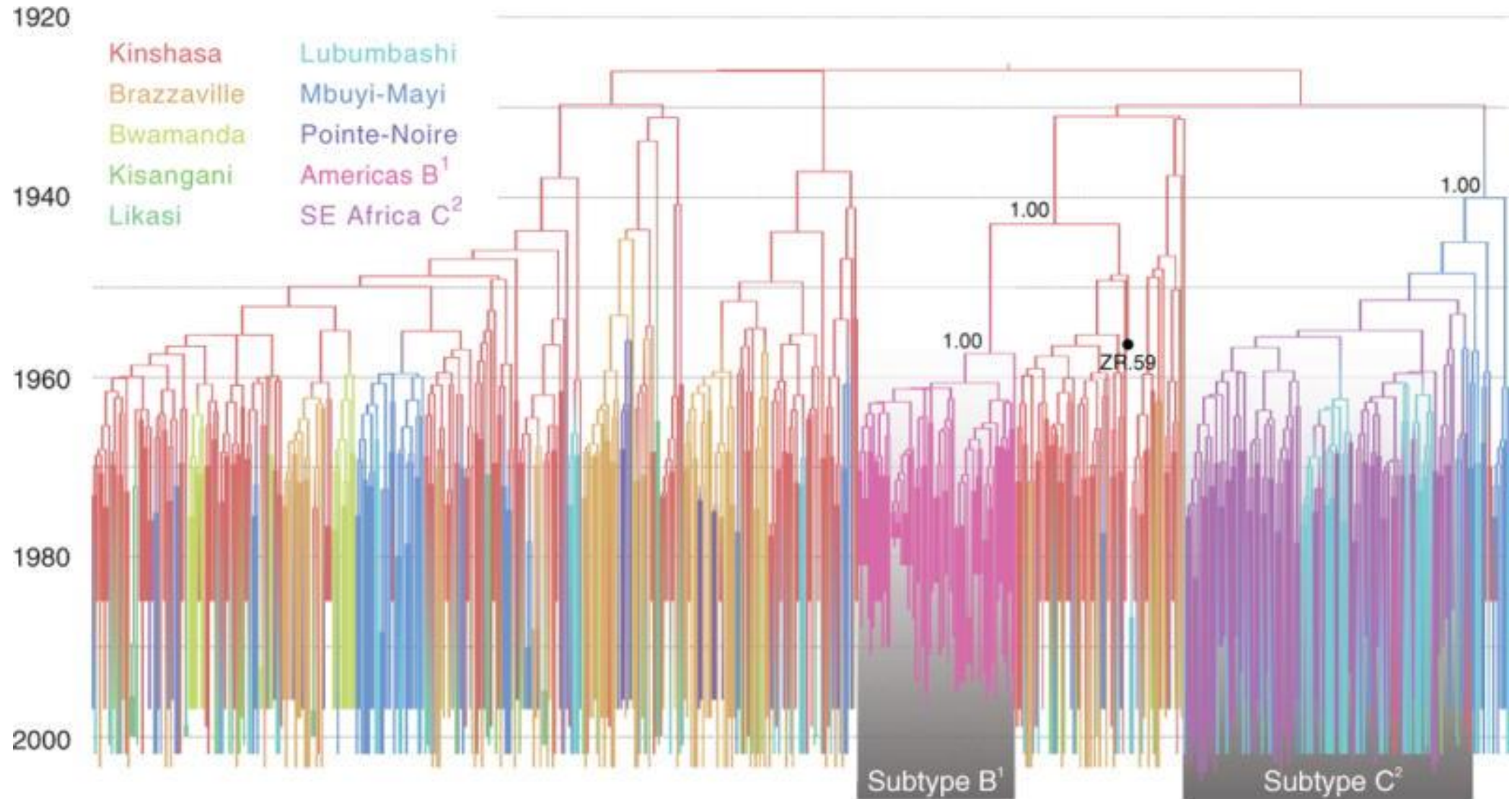
Muestra mas reciente = 2007

- La diversidad genetica de las muestras disponibles de YFV en America del Sur surgio hace 3 a 4 siglos.
- Existe una fuerte evidencia que apoya la teoria de una introduccion inicial durante el periodo de trafico de esclavos y el primer contacto entre los dos continentes.

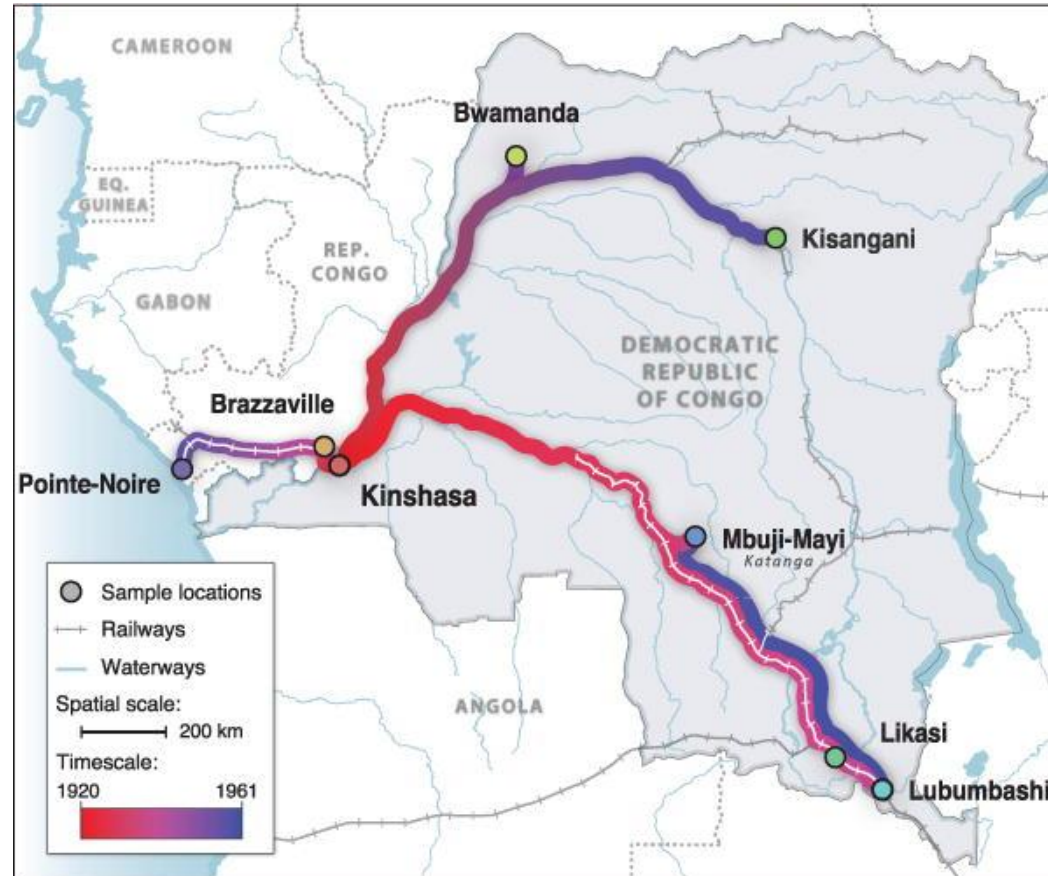
## The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

[Nuno R. Faria](#),<sup>1,2</sup> [Andrew Rambaut](#),<sup>3,4,5</sup> [Marc A. Suchard](#),<sup>6,7</sup> [Guy Baele](#),<sup>2</sup> [Trevor Bedford](#),<sup>8</sup> [Melissa J. Ward](#),<sup>3</sup>  
[Andrew J. Tatem](#),<sup>4,9</sup> [João D. Sousa](#),<sup>2,10</sup> [Nimalan Arinaminpathy](#),<sup>1</sup> [Jacques Pépin](#),<sup>11</sup> [David Posada](#),<sup>12</sup>  
[Martine Peeters](#),<sup>13</sup> [Oliver G. Pybus](#),<sup>1,\*†</sup> and [Philippe Lemey](#)<sup>2,\*†</sup>

## Ejemplo 2: Orígenes del VIH



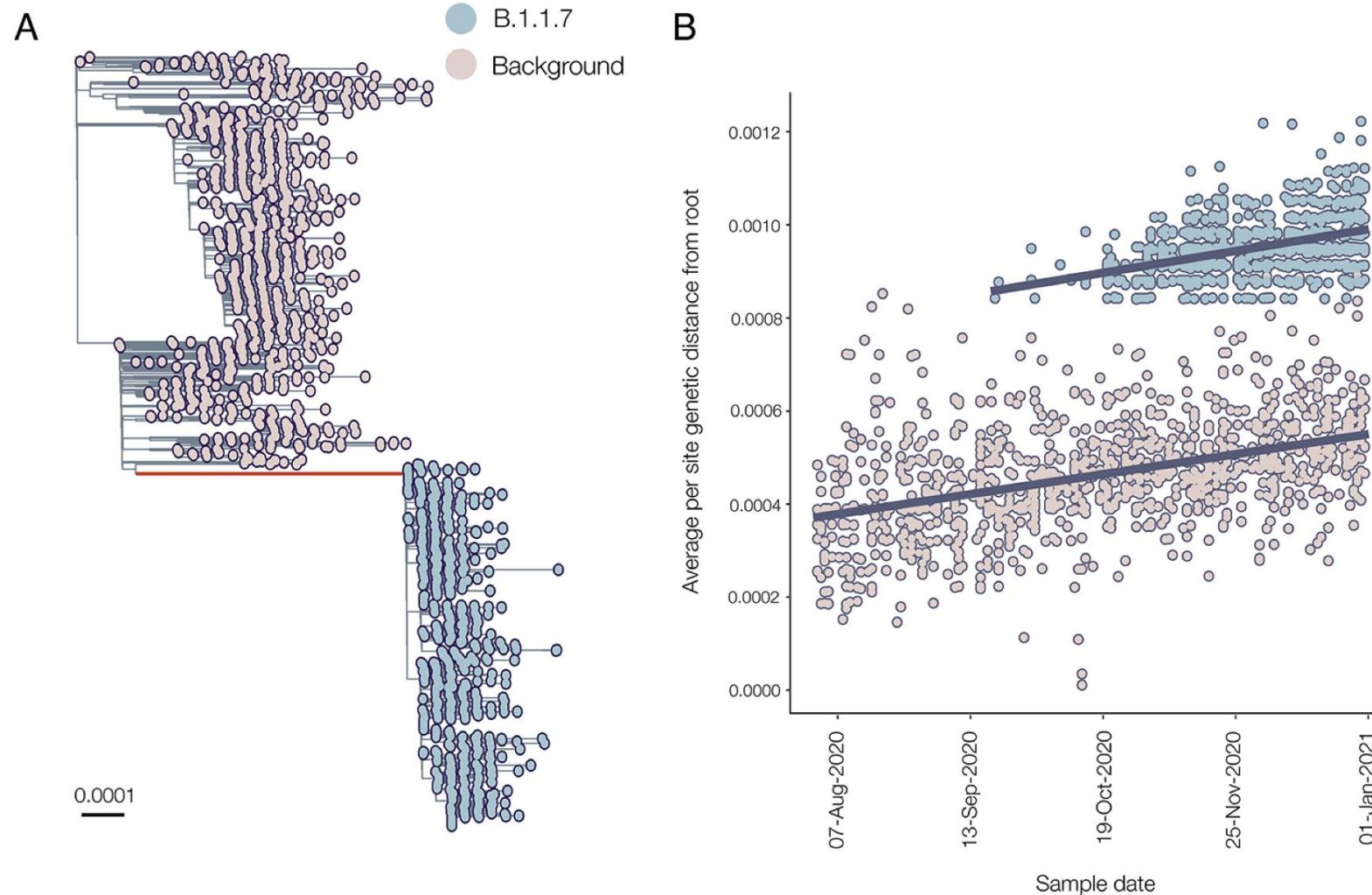
# Orígenes del HIV





## Ejemplo 3: Alpha Variant

# The origins and molecular evolution of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in the UK



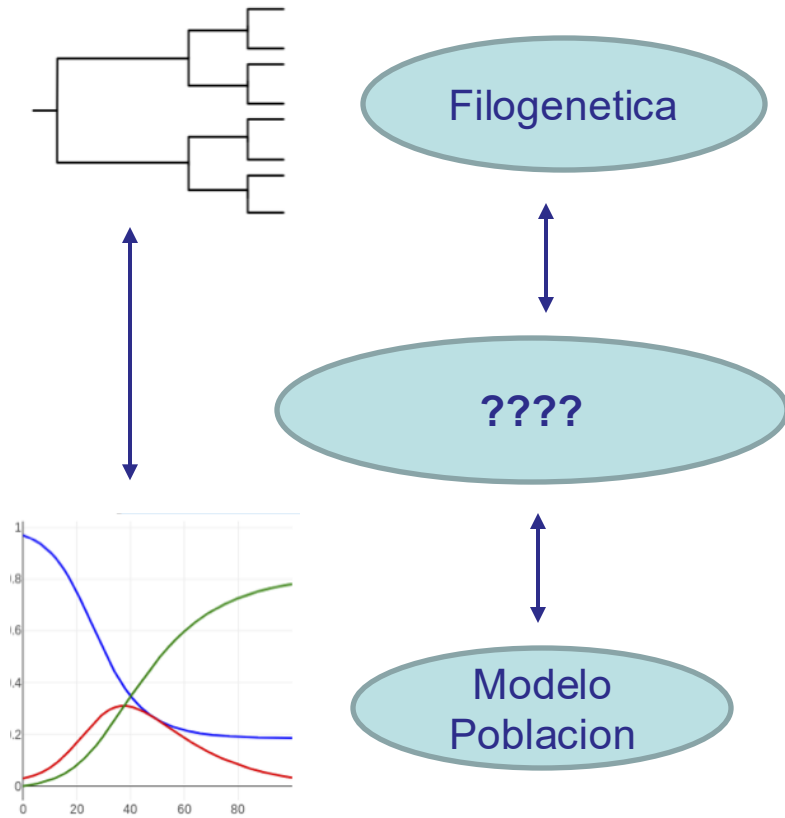
The regression gradient is an estimate of the rate of sequence evolution

What about growth rates?

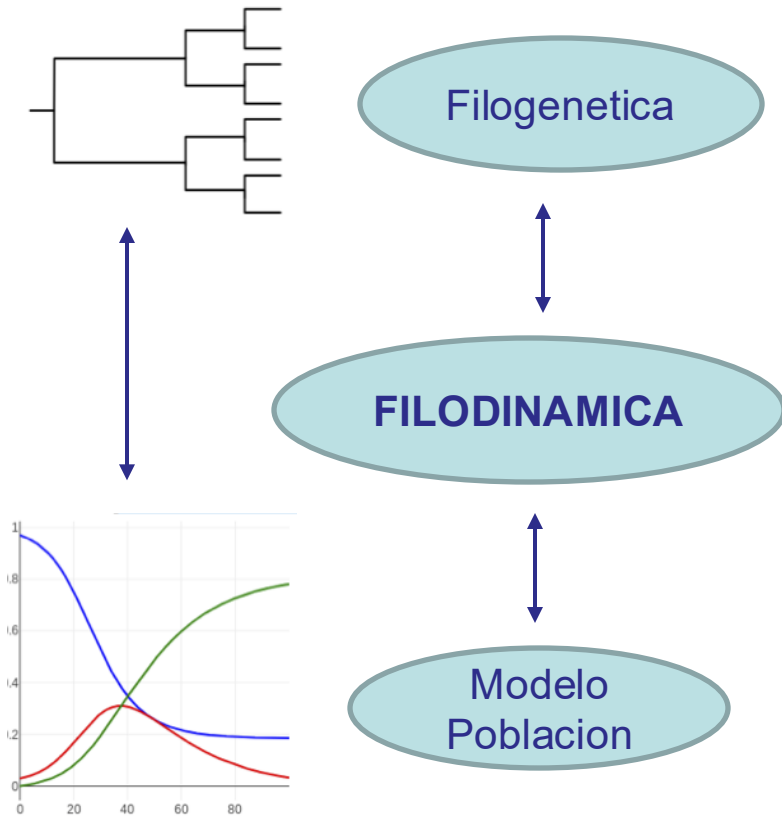


# Nuestro objetivo inicial ...

---



# Filodinámica



**La Filodinámica** vincula propiedades filogenéticas de patógenos con dinámicas poblacionales eg. historia / trayectoria de epidemia / brote.

Permite la estimación de parámetros epidemiológicos desde una muestra de secuencias de patógenos

La inferencia filodinámica requiere relacionar un modelo del proceso epidemiológico con un proceso genético poblacional.

Procesos: **modelos coalescentes**, modelos sampling-birth-death

# Coalescencia

---

Tenemos:

- Arbol filogenetico, trayectoria poblacional generada por el modelo mecanistico y sequencias de ADN. Usamos Time-trees – longitud de ramas = tiempo.
- Y la probabilidad de un arbol dada una secuencia genetica (ADN) – Likelihood principal

Ademas

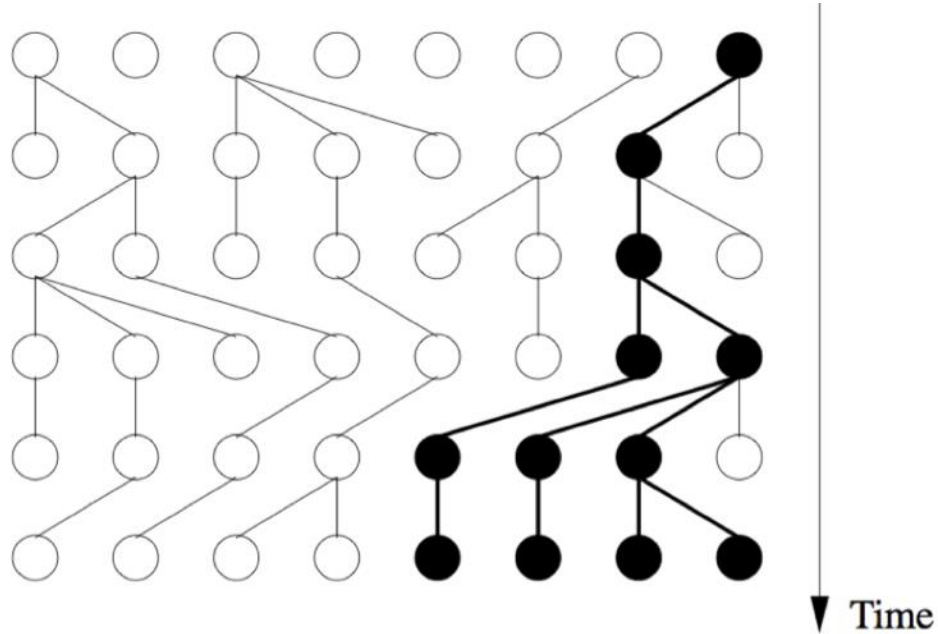
- El arbol filogenetico refleja el transmission network. Los eventos de transmission corresponden a bifurcaciones en el arbol (branching events)

Nos gustaria agregar:

- **la probabilidad de un arbol dado un conjunto de parametros epidemiologicos (o una trayectoria poblacional)** – esto lo podemos usar como **Prior** en el modelo bayesiano (Tree Prior).

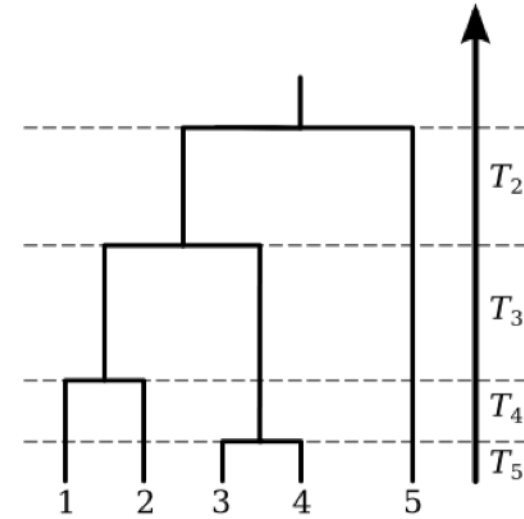
Modelo: ‘the coalescent’ o modelo de Coalescencia

# El Coalescente Clasico



Bottom-up!

El Coalescente es un modelo estocastico que describe la (generacion de la) genealogia / ancestry de una muestra de una poblacion.



Modela la probabilidad que 2 individuos aleatorios 'coalesce'.

Podemos calcular el Likelihood de un arbol!!

# El Coalescente Clasico

---

Se origino en el campo de la genética poblacional.

Es un proceso estocástico backwards-in-time que, empieza en la muestra mas reciente y acaba en el MRCA, y produce una genealogía relacionando las secuencias sampleadas.

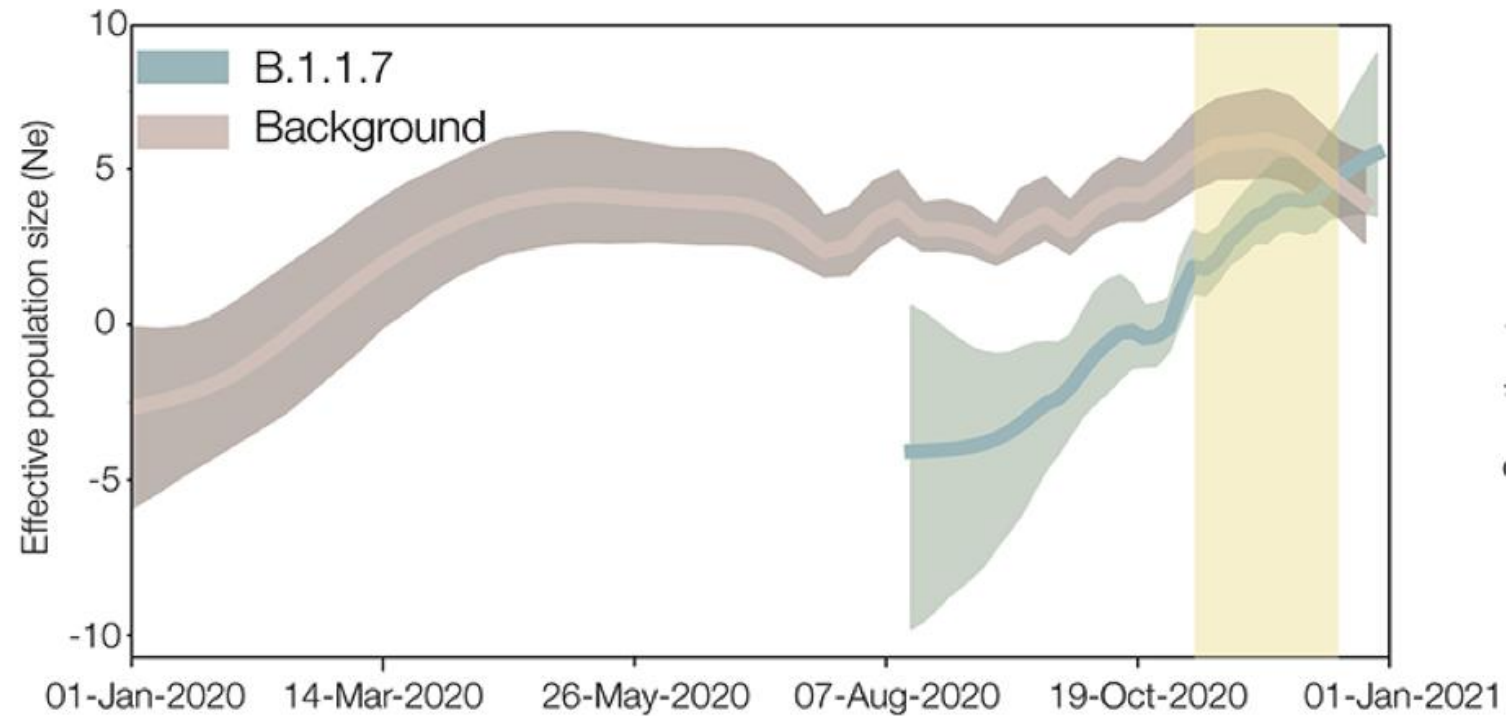
El Coalescent clásico posee 2 parámetros:

- $N_e(t)$ : Effective population size.
- $g$ : generation time

El Coalescent requiere un modelo demográfico, especificado por  $N_e(t)$ . Tenemos 2 tipos de modelos:

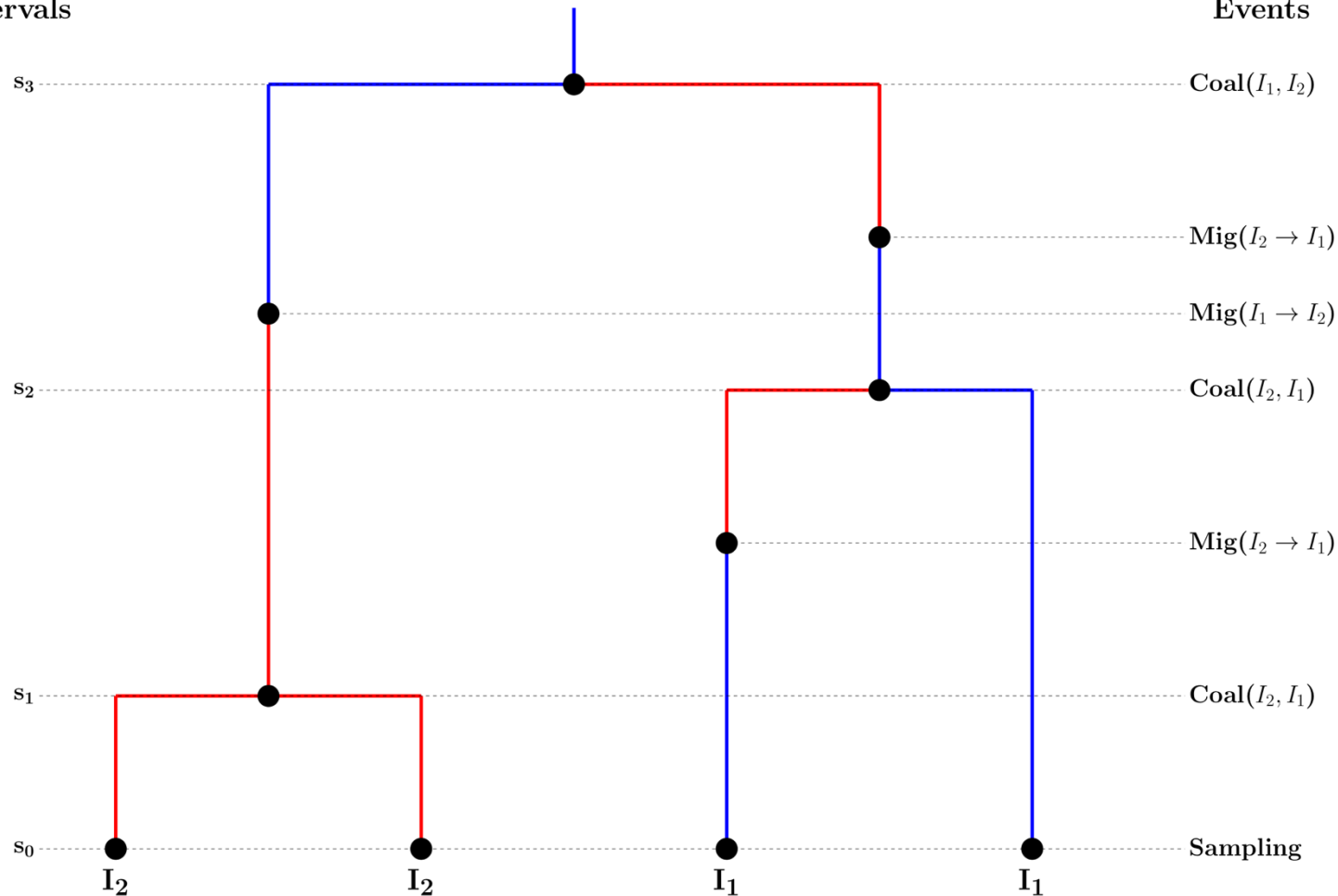
- Paramétricos: Se usa una definición específica e.g. constant, exponential, logistic. Por ejemplo,  $N_e(t) = e^{rt}$ .
- No-paramétricos: Los mas comunes son los denominados modelos Skyline, donde se infieren parámetros por partes (piecewise constants). No nos atamos a ningún modelo demográfico y podemos considerar data de varias generaciones.

## Ejemplo: Modelo no-parametrico – Variante Alpha



# Coalescente Estructurado

Intervals



**El coalescente estructurado trabaja con poblaciones estructuradas.**

Es útil imaginar a los procesos epidemiológicos como **birth-death-migration** processes:

- Eventos de coalescencia corresponden a nacimientos / infección.
- Muertes corresponden a mortalidad o recuperación.
- Eventos de migración corresponden a individuos en transición entre sub-poblaciones / compartimientos en modelos tipo SIR.

Además, nos gustaría considerar modelos demográficos complejos (más allá de SIR)

---

## Bayesian phylodynamic inference with complex models

Erik M. Volz , Igor Siveroni

PLOS Computational  
Biology  
Nov 2018

**PhDyn** es un paquete de BEAST2.5 para realizar inferencia bayesiana filogenetica utilizando modelos con **poblacion estructurada y dinamica compleja**. PhyDyn permita estimar simultaneamente arboles filogeneticos y parametros epidemiologicos utilizando secuencias moleculares.

Modelos: Sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden (ODEs)

PhyDyn implementa el **coalescente estructurado** (Volz, 2012) para una gran variedad de procesos poblacionales (epidemias).

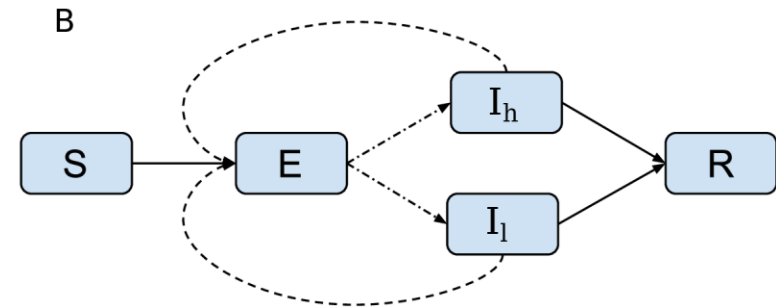
PhyDyn calcula el 'Coalescent Likelihood': actúa como PRIOR en el modelo análisis Bayesiano



# PhyDyn – ODE examples

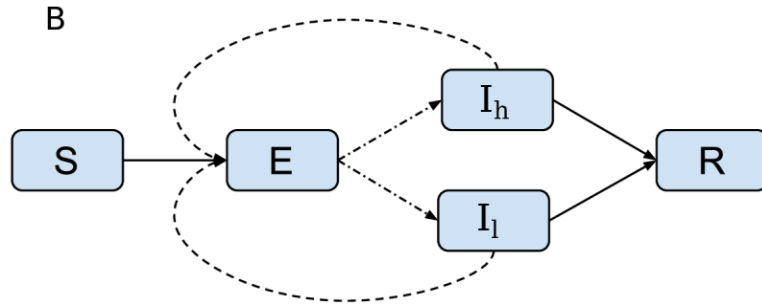
$$\begin{aligned}
 \dot{I}_0 &= S(\beta_0 I_0 + \beta_1 I_1) - \gamma_0 I_0 \\
 \dot{I}_1 &= \gamma_0 I_0 - \gamma_1 I_1 \\
 \dot{S} &= bS - S(\beta_0 I_0 + \beta_1 I_1)
 \end{aligned}
 \quad \Longrightarrow \quad
 F(t) = \begin{pmatrix} \beta_0 I_0(t)S & 0 \\ \beta_1 I_1(t)S & 0 \end{pmatrix} \quad
 G(t) = \begin{pmatrix} 0 & \gamma_0 I_0(t) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \quad
 \mu(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ \gamma_1 I_1(t) \end{pmatrix}$$

$$\begin{aligned}
 \dot{E} &= \beta(t)I_l(t) + \tau\beta(t)I_h(t) - (1 - p_h)\gamma_0 E(t) - p_h\gamma_0 E(t) \\
 \dot{I}_l &= (1 - p_h)\gamma_0 E(t) - \gamma_1 I_l(t) \\
 \dot{I}_h &= p_h\gamma_0 E(t) - \gamma_1 I_h(t)
 \end{aligned}$$



$$\begin{aligned}
 \text{demes} &= \{E, I_l, I_h\} \quad \beta(t) = at + b \quad \mu(t)^T = (0 \quad I_l(t) \quad I_h(t)) \\
 F(t) &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \beta(t)I_l(t) & 0 & 0 \\ \tau\beta(t)I_h(t) & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad
 G(t) = \begin{pmatrix} 0 & (1 - p_h)\gamma_0 E(t) & p_h\gamma_0 E(t) \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}
 \end{aligned}$$

# PhyDyn – Ebola virus in western Africa

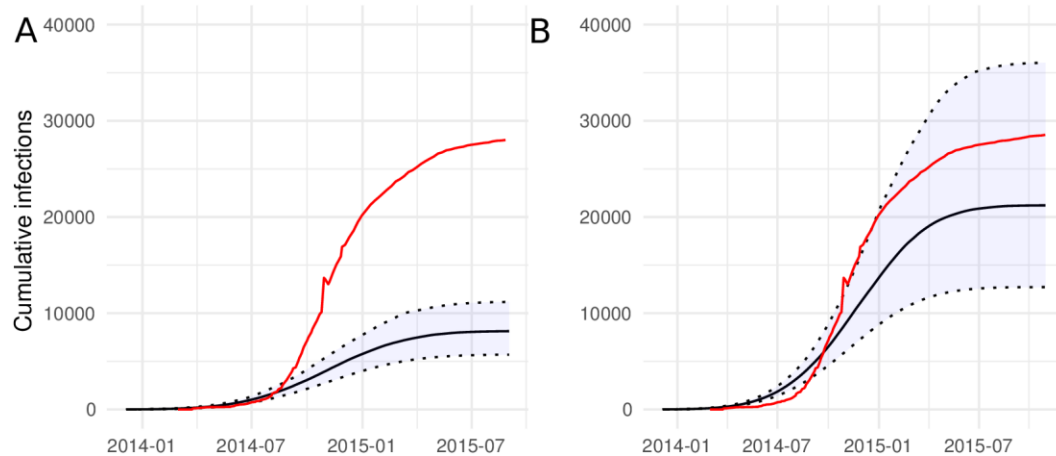


## Superspreading SEIR: SEI2R

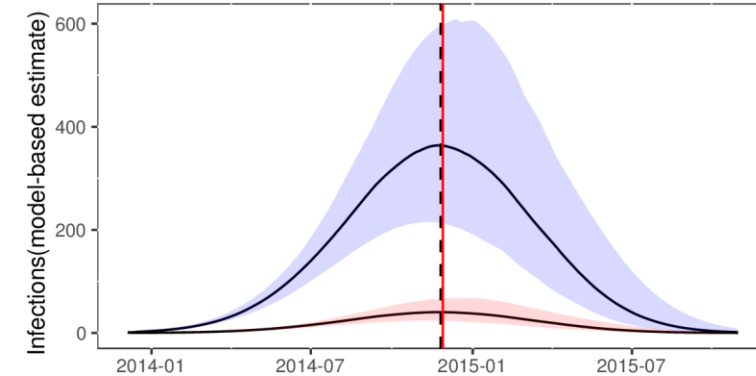
Modelo SEIR con dos demes.

Deme I<sub>h</sub> de alto riesgo.

Arbol de maxima credibilidad  
utilizando arboles generados por  
Dudas et.al



Numero de infecciones acumuladas estimadas  
utilizando un SEIR simple y SEI2R. Read line plots  
WHO reported cases



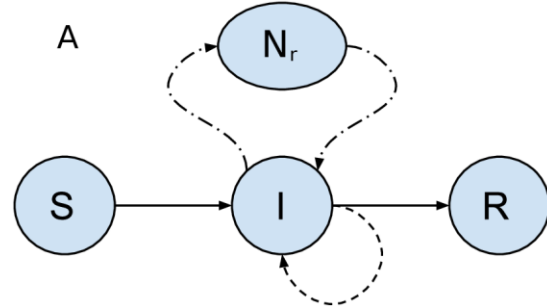
$R_0 = 1.52 [1.48 - 1.54]$

Estimated peak: Nov. 25 2014

WHO peak: Nov 28 2014

10% genera 43-54% de nuevos casos

# PhyDyn – Influenza Humana Estacional



**Caso:** Virus Influenza A (IAV) H3N2.  
Estacion 2004-05.

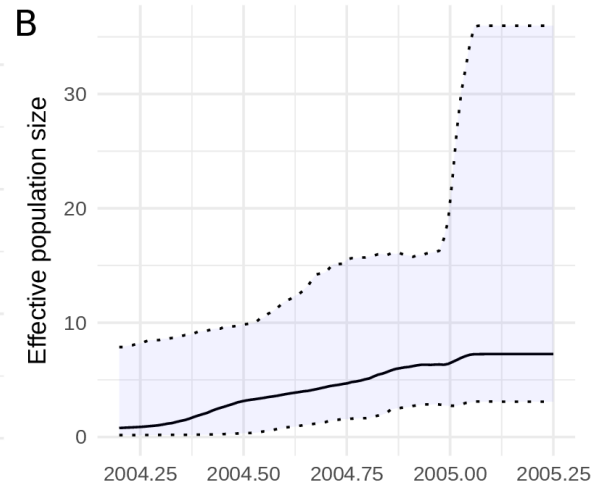
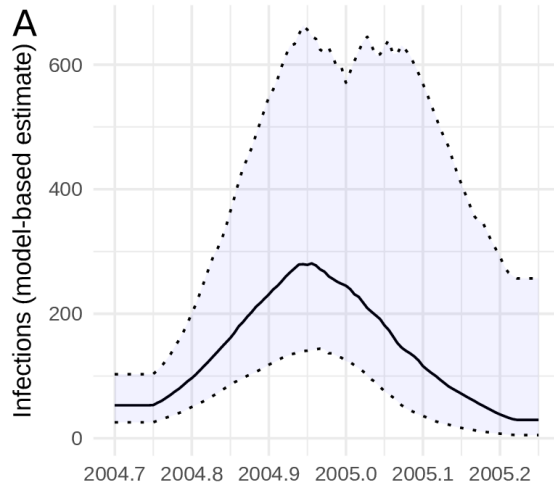
**Data:** 102 HA-1 secuencias  
recolectadas entre 2004 y 2005 en  
el estado de NY.

**Modelo:** SIR simple + reservorio  
global de IAV.  
Demes: I / N<sub>r</sub>

**R<sub>0</sub>**

Tasa de Reproduccion Basica estimada  
 $R_0 = 1.16 [1.07 - 1.30]$

$R_0 = 1.22$  para 2004-05 NY epidemic  
(Bettancourt et.al  $R_0=1.22$ )












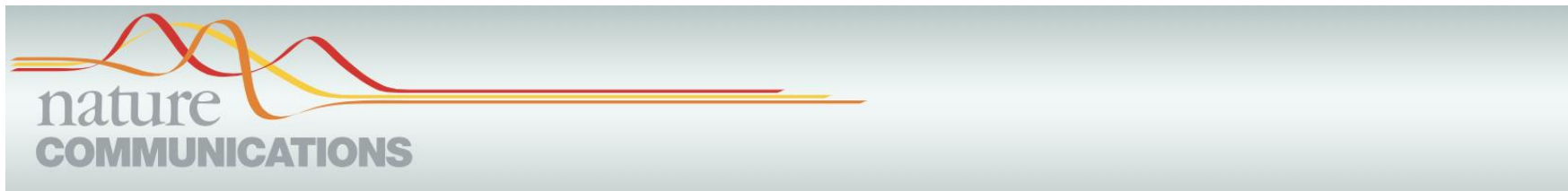
(A) Numero de infecciones estimadas usando PhyDyn  
(B) Bayesian Skyline Plot convencional.

La fecha del pico de incidencia es correctamente  
identificado: final del 2004

El BSP no detecta ni el pico ni la disminucion de  
prevalencia al final de la estacion.

# Genetic evidence for the association between COVID-19 epidemic severity and timing of non-pharmaceutical interventions

Manon Ragonnet-Cronin <sup>1✉</sup>, Olivia Boyd<sup>1,3</sup>, Lily Geidelberg<sup>1,3</sup>, David Jorgensen<sup>1,3</sup>, Fabricia F. Nascimento<sup>1,3</sup>, Igor Siveroni <sup>1,3</sup>, Robert A. Johnson<sup>1</sup>, Marc Baguelin<sup>1</sup>, Zulma M. Cucunubá <sup>1</sup>, Elita Jauneikaite <sup>1</sup>, Swapnil Mishra <sup>1</sup>, Oliver J. Watson <sup>1</sup>, Neil Ferguson <sup>1</sup>, Anne Cori<sup>1</sup>, Christl A. Donnelly <sup>1,2</sup> & Erik Volz <sup>1</sup>



2021

## Aplicación: SARS-CoV-2

---

**Pregunta:** Durante los primeros meses de la epidemia, ¿cual fue el efecto de las intervenciones no-farmacéuticas?

- Data (reporte de infecciones, muertes, seroprevalencia) insuficiente o imprecisa.
- Usar: ¡Información genética!
- Métodos:
  - Modelo SEIR2 + PhyDyn (BEAST): parámetros epidemiológicos e.g. R
  - Skygrowth (método filodinámico no-paramétrico):
  - Resolución de tiempos en arboles filogenético (BEAST + parsimony): tiempos de introducción por regiones
- Correcta reconstrucción de filogenias y parámetros epidemiológicos.
- **Respuesta Corta:** las intervenciones redujeron numero de casos.

# Retos

---

- Inclusión de Metadata: Geográfica, Prevalence (occurrence metadata), etc.
- Model Selection, model adequacy
- Adaptive Evolution
- Eficiencia computacional: Por ejemplo, permitir la inclusión de nueva data durante la ejecución de las cadenas de Markov, permitiendo real-time phylodynamic surveillance.
- Bacterias: Considerar infección sin transmisión, recombination.

# Anuncios

---

- BEAST 2:  
Se esta trabajando en un nuevo release de BEAST 2 -> ¿BEAST 3?  
Lanzamiento: Mediados 2026
- PhyDyn: versión actualizada para nueva versión BEAST 3.
- Taming the BEAST Workshop.  
Plan: Organizar el workshop en Perú, luego del lanzamiento de BEAST 3.

Gracias