

Taz-mania, Bedeviled**Activist Coalition's
Cries Threaten To
Scuttle BMS' Race
To Full Approval For
Wily Reyataz**

Getting the labeling wrong

On May 13 an FDA advisory committee gave backing to the full approval of Bristol-Myers Squibb's new protease inhibitor, atazanavir (Reyataz). The regulatory body now has until June 20 to make its final decision on the application, explains TAG's Antiviral Project Director, Rob Camp. While the drug is welcomed by activists, patients and clinicians alike, there is growing concern in some quarters over issues that BMS is said to have glossed over in its race to approval. A study presented at the hearing called into question the much touted lipid profile of the new PI on the block: atazanavir-treated people showed body fat changes no different from those treated with nelfinavir—implying that a favorable lipid profile does not necessarily translate into a lack of lipodystrophy. Further red flags were raised over cardiac abnormalities, potential liver toxicity and the drug's contested resistance profile.

Members of the AIDS Treatment Activist Coalition (ATAC) went so far as to draft a letter of protest to Antiviral Drug Products director Dr. Debra Birnkrant, expressing fears that the FDA's granting of

— continued on page 4 —

Pill Power

	World's Largest Corporations	
	Global Rank	Mkt Cap (3/28)
Pfizer	#5	\$196B
JNJ	7	170
Merck	12	124
GSK	16	107
Novartis	17	106
Amgen	29	76
Abbott	42	60
Astra	43	59
Roche	44	58
BMS	63	42

Source: FT (Top 4= Microsoft, GE, Exxon, Wal Mart)

Fin de Una Época**¿Puede Una Conferencia
(Y Un Activista)
Sobrevivir Su Utilidad?
Un Momento Descarado
de Contemplar el
Ombigo**

* * *

'La vida sin sida, casi'

* *

El fundador de ACT UP/París, Didier Lestrade, guardó sus botas negras de Dr. Marten en los años Mitterand. Su nueva política sobre conferencias de sida, "nunca más," tuvo lugar después de la conferencia encabezada en Yokohama casi 10 años atrás. El "no hace" más las reuniones con empresas de fármacos y ha limitado su involucramiento activista a una columna esporádica sobre tratamiento para la revista parisina Têtu, que él co fundó.

Y estos días, él lo hace todo de la casa del campo de su hermana donde él ha tomado residencia de jornada completa,

— sigue en la página 10, col. 3 —

Macaques and Men**Debating the Relevance
of Super SIVs—
Plus Dendritic Cells
Make Their Big
Screen Debut**

HIV, in flagrante delicto

With part two of our review of the immunological and vaccine offerings at this year's Retrovirus conference, Richard Jefferys reports on big picture questions from Emory's Mark Feinberg about the uses and abuses of challenge virus in vaccine studies and novel video imaging of HIV in action from the University of Illinois.

Animal Models for HIV Vaccines

In a conference session entitled "Challenges in Evaluating HIV Vaccine Candidates," Mark Feinberg (Emory University Vaccine Research Center) delivered a thoughtful talk on the use of animal models in vaccine studies. He began by observing that many important vaccines—such as those licensed for the prevention of polio—were tested empirically, without the use of animal models to assess potential efficacy. However, non-human primates were often used to assess safety and, in the case of polio, were instrumental in identifying the three viral serotypes that needed to be included in vaccines. Today, Feinberg feels "the age of empiricism is over." He listed a number of infectious threats—HIV chief among them—for which vaccine

— continued on next page —

— continued from first page —

development will likely require extensive pre-clinical work in animal models, although he added that the current gulf between the pre-clinical and clinical development of HIV vaccines needs to be better bridged.

Reviewing the currently available systems for studying HIV vaccines, Feinberg focused on SIV infection in rhesus macaques. The SIVs utilized in this model all derive from a natural host, sooty mangabeys. In this species of monkey, SIV typically replicates at high levels but does not cause disease. When transferred into Asian macaques, however, the same viruses cause the rapid development of immunodeficiency similar to AIDS in humans. Serial passage in macaques further enhances the virulence of these SIV isolates, and this has provided the source of the commonly used challenge viruses SIVmac251 (a primary isolate) and SIVmac239 (a molecular clone). SIVmac239 also provides the genetic backbone of most commonly used SIV/HIV hybrids, such as SHIV89.6P, which combines the *tat*, *rev* and *env* from an HIV-1 isolate (named 89.6) with the remaining genome of SIVmac239.

Feinberg listed a number of important insights that have been derived from work in the SIV/macaque model, including an appreciation of the role of cellular immunity (particularly cytotoxic T-lymphocytes or CTL) in controlling viral replication and the potential for viral escape from CTL responses. Passive transfer experiments in this system have also shed light on both the promise and limitations of neutralizing antibodies in providing protection against an SIV challenge.

Feinberg went on to describe some

of the common criticisms aimed at the SIV/macaque model, which tend to stress that other vaccines have been developed *empirically* (without relying on non-human primate studies) and the many potential differences between

SIVs primarily utilize the CCR5 co-receptor for entry into cells.

monkeys and humans. The countervailing arguments, Feinberg noted, are that optimizing vaccine strategies in human trials can be a Herculean task, the challenges of HIV infection are unique, and testing poor vaccine candidates quickly will not necessarily produce an effective vaccine any faster.

Feinberg suggested staking out a middle ground by striving to make animal models reflect the biology of HIV transmission and disease as accurately as possible—within the limits of current knowledge. From this perspective, he highlighted two critical questions pertaining to the SIV/macaque model:

- How accurately does the replicative capacity and tropism of SIV/SHIV challenge strains reflect the characteristics of transmitted HIV-1 variants?
- How closely does the route of exposure and size of the virus inoculum used in macaque challenge studies recapitulate the nature of most human HIV-1 exposures?

Addressing the first issue,

Feinberg compared and contrasted the effects that serial passage has had on SIV and SHIV challenge viruses. SIV isolates have developed increased replication capacity and resistance to antibody-mediated neutralization, concomitant with a reduction in genetic variability. In terms of tropism, SIVs primarily utilize the CCR5 co-receptor for entry into cells, but are capable of exploiting additional co-receptors, including CXCR4. SHIVs, on the other hand, primarily or exclusively utilize CXCR4 (although new R5-topic SHIVs are now becoming available).

Serial passage of SHIVs has led to an optimization of their genomic structure, increased replication rates, and an ability to cause an extremely rapid depletion of CD4 T cells. However, SHIVs are sensitive to neutralization by antibodies.

Feinberg pointed out that both SIVs and SHIVs replicate to higher levels, and cause disease more rapidly, than HIV in humans. He posed the question of whether it is good to use an aggressive challenge virus, noting that this may set the bar too high for protection to be achieved by a vaccine that might nevertheless be effective in humans. Conversely, the use of aggressive viruses could also obscure potential enhancing effects of a vaccine.

Addressing the second issue, Feinberg raised the rarely discussed issue of whether the size of the inoculum used in SIV challenge studies is making protection against infection “look more difficult than it really is.” The apparent inefficiency of HIV transmission suggests to Feinberg that a vaccine might be capable of showing preventative efficacy even in the absence of perfect viral inhibi-

tion. Addressing this question in the SIV/macaque model would require a low-dose challenge model, and Feinberg acknowledged that researchers have shied away from this idea due to the assumption that prohibitively large numbers of animals would be required to achieve statistically significant results.

However, he cited recent unpublished modeling work by his colleagues Roland Regoes and Silviya Staprans that suggests that this assumption may be flawed, and that a low-dose challenge model might be feasible using similar numbers of macaques to those employed in current high-dose challenge studies.

In concluding his talk, Feinberg reiterated that the SIV/macaque model might either under- or overestimate the difficulty of achieving vaccine-induced protection from HIV infection, and for this reason human efficacy trials of promising vaccine candidates are essential. But because studies in macaques are still likely to be critical for identifying and prioritizing promising vaccines, Feinberg argued that it would be useful to work toward a consensus on how best to utilize and optimize this animal model, despite its limitations.

Subverting the Immunological Synapse

The use of video imaging is becoming an increasingly popular—if technically challenging—approach to investigating cell biology. At the Retrovirus conference, Thomas Hope from the University of Illinois turned a session on virus interactions with the host cell into a trip to the movies by showing his latest work documenting the transfer of HIV particles from dendritic cells to T cells. Hope has developed a system for highlighting the movement of HIV in cells by creating virions containing a substance called green

fluorescent protein (GFP+HIV).

Under blue light GFP glows, allowing the movement of HIV to be filmed in real time. As a result of recently published studies showing that a molecule expressed on dendritic cells called DC-SIGN can capture infectious HIV and trans-

Is the large inoculum size used in SIV challenge studies making protection look more difficult than it really is?

fer it to T cells (thus allowing the virus to infect the T cell and replicate), Hope decided to see if his technology could visualize and record the process.

Hope and colleagues began by investigating whether GFP+HIV could be identified when cultured with a monocyte cell line called THP that was modified to express DC-SIGN. Video imaging revealed viruses localizing just beneath the cell membrane, while DC-SIGN molecules (stained red) could be seen on the cell surface. The next step was to co-culture the THP cells with CD4 expressing cells (called HOS cells) to see if virus transfer could be observed. However, Hope wanted to ensure that the different cell types (THP and HOS cells) could be distinguished, and the logical approach was to stain for the DC-SIGN molecule which should only be present on the THP cells.

When this analysis was undertaken, Hope got a surprise: DC-SIGN molecules were actually being transferred from the THP cells to the HOS cells. In attempting to understand what was happening, Hope realized that this type of transfer of molecules between cells is a feature of something called the *immunological synapse*.

The formation of an immunological synapse allows T cells to see whether the antigen-presenting cell is carrying an antigen (such as a piece of a virus like HIV) to which the T cell needs to respond. The immunological synapse also allows the transfer of important co-stimulatory molecules from the antigen-presenting cell to the T cell, and these molecules can enhance or dampen the resulting immune response.

Based on this insight, Hope believes that HIV exploits the formation of

immunological synapses between dendritic cells and T cells in order to infect its favored target, CD4 cells. He showed striking video images of GFP+ HIV moving rapidly around the DC-SIGN-expressing THP cells to congregate at the point of immunological synapse formation with the CD4-expressing HOS cells.

Hope also monitored the accumulation of other important molecules at the synapse, including CD4 and the co-receptors CCR5 and CXCR4, which HIV utilizes to enter CD4 cells. These findings suggest that dendritic cells play a key role in facilitating HIV infection of CD4 T cells, a point that Hope underscored by noting that dendritic cells are particularly important in ensuring virus dissemination when the amount of HIV placed in the culture is very small (a phenomenon that may be echoed in a typical human HIV exposure).

Hope's work may also have implications for researchers trying to understand how HIV preferentially infects HIV-specific CD4 T cells, given that the formation of an immunological synapse is a key step in the launching of an immune response. †

— continued from first page —

full approval so quickly would leave BMS little incentive to more clearly define important long-term safety and efficacy issues in a variety of clinical settings. Excerpts from TAG's position paper, which recommended full approval contingent upon completion of follow-up studies to address these issues, appear below.

Overview

Atazanavir is the first protease inhibitor that can be dosed once daily without using ritonavir or other cytochrome P450 inhibitors as boosters. There may, however, be situations (e.g., second-line regimens, high viral loads) where boosting atazanavir with 100 mg of ritonavir may be necessary or useful. Current data support atazanavir's use only as a first-line protease inhibitor in combination with two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). Data on the combination of atazanavir + ritonavir in second-line and subsequent regimens (and its supposed lipid effects) need to be generated and made available.

The 48-week virologic efficacy of atazanavir is similar to that of nelfinavir, and in one large study atazanavir showed comparable efficacy to that of efavirenz (although in most previous studies efavirenz appeared more potent than it did in this particular study). While atazanavir can thus be approved as a first-line protease inhibitor, data are insufficient to recommend use of atazanavir as a sole protease inhibitor in HIV-infected individuals who have already failed another protease inhibitor-containing regimen. The atazanavir label should clearly state that unboosted, atazanavir has only been studied as a first-line protease inhibitor.

So far the safety profile for atazanavir has not been alarming, although concerns about hyperbilirubinemia and hepatic issues need to be more clearly addressed in ongoing studies. Examples: For those with mild liver impairment, are dose reductions to 300 mg QD recommended? What about the recommend-

Contrary to initial reports, atazanavir shares cross-resistance with most other protease inhibitors.

ed atazanavir dose for more serious liver problems? Although there may be no difference between hepatitis co-infected and non-co-infected people with hyperbilirubinemia, atazanavir should be used with caution (i.e., more visits and laboratory analyses) by people with abnormal liver function tests (LFTs) at baseline, including those with chronic hepatitis. Sadly, the serious adverse events data collected in the expanded access program have not been categorized or published in order to help us define the risks of atazanavir use. This should be done immediately.

Another study showed that switching from nelfinavir to atazanavir is a viable strategy to reduce elevated lipids, suggesting that the change from any non-virologically failing regimen to atazanavir can be made safely. Contrary to initial findings, atazanavir shares cross-resistance with most other protease inhibitors. It is unlikely to be of any use when more than five common protease gene mutations are present.

Interaction studies show that efavirenz lowers atazanavir absorption by 70%, so this combination is only recommended

with a ritonavir booster. But what are the effects on lipids of atazanavir + ritonavir 100 mg? For absorption, atazanavir is best taken with "food." What kinds of food were used, and how much was recommended? Absorption was less with a high-fat meal. During studies, how were patients advised? Food studies and guidelines are needed.

Atazanavir's development was aided by substantial participation of study volunteers hailing from South Africa, five countries in South America, and two in Asia. Bristol will need to assure that it

is made as accessible in these countries as in developed nations—but at an affordable price.

In summary, atazanavir has both pros (the lipid profile) and cons (hyperbilirubinemia), and with the right clinical use it is clearly a welcome addition to the armamentarium of antiretroviral drugs currently available.

Efficacy

Phase II: Comparison to nelfinavir
Bristol-Myers Squibb studies 007 and 008 compared 693 people on atazanavir to 194 on nelfinavir. There was no significant difference in the proportion of patients achieving <400 or <50 HIV-RNA copies/mL at week 48. CD4 lymphocyte increases were similar, approximately 300 CD4 cells from baseline.

Phase III, Study 034: Comparison to efavirenz

In the 034 study, treatment-naïve patients treated with atazanavir- or efavirenz- based regimens plus 3TC + AZT achieved comparable efficacy at 48 weeks. Of the 805 patients, 82% completed 48 weeks of treatment. Switching was not permitted. An intent-to-treat analysis showed that 70% of atazanavir and 64% of efavirenz

Immune-Based Therapies Still Languish

The field of immune-based therapies (IBT) offers hope that researchers can develop strategies allowing people with HIV to delay or interrupt antiretroviral therapy, ideally reducing drug resistance problems and side effects due to HAART (highly active antiretroviral therapy). In theory, immune-based therapies could offset the damage to the immune system done by HIV, improve the quality and strength of the immune response, or help the immune system control HIV without antiretrovirals. Yet while we have nearly 20 antiretroviral drugs that attack HIV replication, we have no approved therapies directed at the immune system.

Despite the potential for changing HIV treatment, only one immune-based therapy, interleukin-2, is currently in phase III trials—and the results from these SILCAAT and ESPRIT trials won't be available for years. Therapeutic vaccines, designed to improve the immune system's ability to control HIV in people who are chronically infected, are still in the early stages of development (with the exception of the Phoenix-like tenacity of *Remune*). The therapeutic vaccines furthest along are being researched in small studies designed to determine safety and measure changes in the immune response to HIV.

At this year's Retrovirus conference, results from a small German study of an HIV-*nef* based vaccine as well as results from two French ALVAC based vaccine studies failed to generate much enthusiasm.

Other European researchers looked at using mycophenolate mofetil (MMF), an immunosuppressant used to prevent organ rejection in kidney, liver, and heart transplants, to see if it might indirectly prevent HIV replication potentially reduce the viral reservoir of HIV-infected cells by inhibiting the proliferation of CD4 cells (similar to the proposed mechanism of action for hydroxyurea). Results from these studies were mixed and inconclusive. Interestingly, the AIDS Clinical Trials Group in the U.S. is currently studying MMF in combination with DAPD (amdoxovir), an experimental nucleoside analogue, in treatment-experienced patients.

patients had viral loads below 400 copies/mL; and, 32% of atazanavir and 37% of efavirenz patients had viral loads below 50 copies/mL. The rise in CD4 counts was 176 for atazanavir- and 160 for efavirenz-treated patients.

Atazanavir in Salvage Regimens

The Puzzle study. Individuals with HIV-RNA >10,000 copies/mL, after failure of two protease inhibitors and one NNRTI, were treated with atazanavir (300 mg QD) + ritonavir (100 mg QD), tenofovir (300 mg QD) and reverse transcriptase inhibitors. Tenofovir decreased atazanavir AUC by 25.2% and ritonavir AUC by 25.6% after four-weeks of tenofovir. One explanation offered was that tenofovir lowers ritonavir, which lowers atazanavir. As tenofovir is a widely used new drug, better studies are needed to confirm this and ascertain its

clinical significance. Clearly, when the combination of atazanavir + tenofovir is used, the atazanavir should be boosted by ritonavir.

Atazanavir + saquinavir QD. BMS study 009 evaluated the safety, tolerability, and efficacy of dual protease inhibitor therapy with atazanavir (400 or 600 mg QD) + saquinavir (1,200 mg QD), or ritonavir + saquinavir (400/400 BID) + two nucleoside reverse transcriptase inhibitors after virologic failure on a prior regimen. This was a randomized, blinded study in 85 adults with HIV RNA 1,000-100,000 copies/mL and CD4 <150 cells/mm³. The ritonavir + saquinavir regimen was more potent, but had more discontinuations for treatment-related adverse events.

Resistance Profile

While earlier pre-clinical work suggested that atazanavir might demonstrate a distinct resistance profile, the amino acid changes associated with atazanavir resistance turn out to overlap those of other protease inhibitors (with the exception of the I50L and N88S mutations). The pathways to atazanavir resistance vary, but appear to involve the N88S. As such, broad cross-resistance is expected. A better sense of the resistance profile in antiretroviral-experienced people could have been achieved through a closer look at the virologic outcome of atazanavir use in the expanded access program.

Resistance in Protease Inhibitor Naïve Individuals

The I50L mutation does not confer cross-resistance to other protease inhibitors as assessed by *in vitro*

— continued on next page —

— continued from previous page —

changes in susceptibility. Indeed, susceptibility to other protease inhibitors may be increased (“hypersusceptibility”) by the presence of the I50L substitution. At this time, however, no clinical relevance can be extrapolated because only a handful of samples have been isolated and phenotyped. More studies here are clearly needed. This proposed I50L hypersusceptibility differs from what is seen with mutations I50V or D30N associated with amprenavir and nelfinavir.

Resistance in Protease Inhibitor Experienced Individuals

Seven amino acid substitutions have been identified that correlated with decreased susceptibility to atazanavir: two primary (82 and 90) and five secondary (10, 20, 46, 54 and 73) residues. While no single substitution was uniquely predictive of reduced atazanavir susceptibility, the presence of at least five of the seven key substitutions correlated strongly with an atazanavir fold change greater than four-fold among protease inhibitor resistant clinical isolates which, as previously stated, is detrimental to a constant maintenance of drug above the IC90. One possible combination to study would be atazanavir + ritonavir + amprenavir in salvage settings, as only either the I50L or I50V will be selected. This may force the virus down a pathway that will make it susceptible to the other protease inhibitor(s).

Expanded Access

The program started in May 2002 and now has approximately 3,000 people enrolled in more than 25 countries. serious adverse events have not been reviewed. Once again, an expanded access program has been under-utilized as far as getting useful real-life information.

Follow-Up Studies

Follow-up studies that need to be done include the following:

Dosing. Is the chosen dose the optimum dose? 400 mg QD provides a low inhibitory quotient. It is not altogether clear why Bristol

inhibitor regimens.

Liver safety. Atazanavir may be contraindicated in people with a history of hyperbilirubinemia or other hepatic abnormalities. Further studies need to be undertaken to characterize atazanavir's side effects in these people, and where and when atazanavir may be contraindicated.

Long-Term Safety

Metabolics. A study is needed which measures the effect of atazanavir on cardiovascular risk factors (with or without concomitant ritonavir) as well as insulin resistance and body shape changes.

Resistance. Does the I50L substitution lead to clinically meaningful hypersusceptibility to other protease inhibitors? Or is this merely an interesting laboratory phenomenon? Under what circumstances? A study is needed.

Protease inhibitor-experienced persons. Bristol recommends the combination of atazanavir + ritonavir after any protease inhibitor failure. We need a clinical study similar to the lopinavir + ritonavir vs. atazanavir study, in single or multi-failure people with atazanavir + ritonavir before this can be recommended clinically for protease inhibitor failures.

Based on data from ongoing and completed studies, specifically the 008, 009, and 034 studies, TAG believes that the FDA should approve the Bristol-Myers Squibb application for accelerated approval of atazanavir (*Reyataz*) for the treatment of HIV infection in combination with other anti-retroviral agents in adults, provided that the follow-up studies recommended within its report are commenced and successfully completed in a timely fashion. †

The atazanavir label should clearly state that unboosted atazanavir has only been studied as a first-line protease inhibitor.

chose the 400 mg QD dose for its Phase III trials. Other studies needed: dosing of 600 mg vs. 800 mg vs. dual protease inhibitor (atazanavir 400 mg + ritonavir 100 mg) as initial therapy.

Switch studies. Because many people with high lipids are going to be interested in switching to atazanavir, it should be clearly demonstrated that this can be done safely and with no loss to efficacy of the regimen in the long term.

Drug-drug interaction/pharmacokinetic studies. Interaction studies need to be done with methadone, H2 blockers, rifampin, statins, fibrates, ribavirin, efavirenz, nevirapine, tenofovir, fos-amprenavir, saquinavir (*Invirase* and *Fortovase*), and pegylated interferon.

Pediatrics. No data have been generated for pediatric use. PACTG 020 is presently accruing patients.

Cardiovascular safety. Atazanavir affects the QT interval, like lopinavir + ritonavir. The clinical significance of atazanavir-associated changes in cardiac electrical impulses should be defined, especially with multi-protease

Fuga de los CTLs

El Paradigma de Rx Inmediato Bajo Ataque, Mientras Anticuerpos Neutralizantes Lanzan Su Retorno

¿Remune al rescate?

Las ofertas inmunológicas en la conferencia Retrovirus este año parecía repletas de desafíos a la sabiduría convencional—exactamente el tipo de giros nuevos que pueden sacudir a científicos fuera de líneas improductivas de pensar o proporcionar nueva perspectiva al obstáculos hasta ahora insolubles.

Richard Jefferys escribe sobre enfoques nuevos a domesticar el “lazo V3” notoriamente evasivo del virus VIH por Dra. Susan Zolla-Pazner (Universidad de Nueva York), el misterio continuo de los monos mangabeys protegidos del VIH, un corto metraje de VIH en acción de la Universidad de Illinois, preguntas de “retrato grande” por Dr. Mark Feinberg (Universidad de Emory) acerca de los usos y abusos de virus “challenge” en estudios de vacuna y, desgraciadamente, un revés clínico para la cohorte de infección aguda por Dr. Bruce Walker y colegas.

Perder el Control: Fracasos en la Cohorte de Infección Aguda de Bruce Walker

Sobre los pasados años, ha habido el entusiasmo considerable engendrado por los informes sobre individuos tratados con HAART durante la infección aguda que manifiestan el control inmunológico prolongado de la replicación de VIH cuando la terapia está retirada. Los pioneros en este campo de investigación son el equipo de

Bruce Walker del hospital Massachusetts General en Boston. En la reunión Retrovirus en Boston más temprano este año, Walker entregó algunas noticias sobrias al respecto del seguimiento a largo plazo por los catorce miembros de su cohorte de infección aguda.

Al tiempo del último informe comprensivo, temprano en 2002, ocho participantes del estudio habían apagado la terapia y habían mantenido cargas víales <5,000 copias por, al menos, desde seis meses hasta tres años del seguimiento. Unos tres pacientes adicionales habían controlado su carga viral <20,000 copias para desde dos hasta cuatro años de seguimiento y habían escogido para permanecer fuera terapia. El control de carga viral se logró después una sola interrupción de tratamiento en algunos participantes; los otros requirieron hacer dos o tres interrupciones.

Utilizar un complot Kaplan-Meier representando el tiempo hasta una carga viral >30,000 copias, Walker mostró que más que la mitad de estos individuos ahora han desarrollado fracaso virológico sobre seguimiento de largo plazo. Un caso super mediatizado implicó una aparente superinfección con un virus levemente divergente de subtipo B VIH (véase TAGline, el numero de octubre 2002), pero para los participantes restantes del estudio las causas fundamentales del rebote en la carga viral están todavía bajo investigación.

La hipótesis principal que Walker sigue es el “escape” de respuestas específicas por VIH de linfocitos citotóxicos CD8 (“CTL” por sus siglas en inglés). El escape puede ocurrir cuando VIH desarrolla mutaciones en regiones (llamado “epitopes”) dirigido por los CTL, en una

manera flojamente análogo al desarrollo de la resistencia de fármacos. Walker citó la evidencia preliminar que sugiere ese escape de los CTL juega un papel en los fracasos virológicos en por lo menos un tercero de casos. La evidencia fue obtenida analizando las sucesiones genéticas de virus de cada participante del estudio, y entonces valorando el número de mutaciones que ocurren en el epitopes conocidos a ser concentrados por los CTL.

Walker añadió, sin embargo, que eso escapa puede estar ocurriendo también en epitopes que son únicos al virus de cada individuo, desde que las mutaciones estaban encontradas también en regiones de VIH no actualmente conocidos para contener epitopes de CTL. Un análisis comprensivo de las respuestas CTL de cada individuo (utilizar el virus autólogo) está actualmente en camino.

Otra posibilidad levantada por Walker es que las mutaciones inexplicadas representen el escape de VIH contra respuestas de anticuerpos o de célula CD4 T—que es también una pregunta para investigación adicional. Aunque el empuje general de la presentación era decepcionado, Walker concluyó con varias observaciones que sugieren los resultados en su ensayo no puedan representar necesariamente el fin de todo esperanza sobre el control inmune prolongado contra la replicación de VIH.

En primero lugar, Walker citó un estudio por su colega Gregg Robbins—pronto a ser publicado en la revista AIDS—demostrando que respuestas de células CD4 T específicas por VIH se pueden estar aumentadas en individuos crónicamente infectados (utilizando la vacuna

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

Remune, que Walker no denominó pero se la refirió como un “VIH-1 desactivado en el adyuvante”). En segundo lugar, él indicó que no todos los epitopes potenciales de CTL son concentrados en individuos infectados por VIH, sugiriendo que respuestas nuevas quizás puedan ser inducidas por vacunación terapéutica. Los estudios en curso y futuros deben ayudar a aclarar si estas observaciones se puedan ser explotadas para lograr el control inmune más duradero que Walker ha visto todavía con el uso de interrupciones de tratamiento en la infección aguda.

Atrapar el Lazo V3

Un tema mayor que surgió este año en la conferencia Retrovirus era un renacimiento del interés por los anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos son pequeñas moléculas de forma “Y” producidas por las células B que pueden agarrar partículas extranjeras (tal como virus) flotante en la sangre, así previniendo su replicación y marcándolos para eliminación del cuerpo. VIH es notorio en su capacidad evadir las respuestas de anticuerpos, aparentemente debido a su sobre azucarado que sirve para proteger las regiones del virus que de otro modo sería susceptible a un ataque por anticuerpos.

En una sesión sobre los desafíos para el desarrollo de una vacuna, Susan Zolla-Pazner de la Universidad de Nueva York revisó el conocimiento actual con respecto a la neutralización mediada por anticuerpos contra VIH, y ofreció una nueva vista sorprendente en porqué ciertos raros anticuerpos pueden neutralizar una gama ancha de ais-

lamientos virales.

Dra. Zolla-Pazner enumeró varios anticuerpos que se han identificados teniendo la actividad ancha de neutralización, emparejado con la región de VIH en la que ellos

Walker advirtió que sus resultados decepcionados no representaban necesariamente el fin de toda esperanza sobre el control inmunológico de VIH.

concentran. Específicamente, ella enfocó en los seis anticuerpos conocidos a concentrar en una parte del sobre VIH que se llama el “lazo V3.”

Esta parte del sobre viral está implicada por la encuadernación a los co receptores (o CCR5 o CXCR4) en células CD4 T, y así facilita la entrada del virus en su célula objetivo. Se pensaban originalmente que anticuerpos dirigidos contra el lazo V3 pueden sólo neutralizar una serie de aislamientos VIH muy limitada, pero estudios recientes han encontrado que esto depende en la manera precisa que el lazo V3 es apuntado.

Aparece que anticuerpos que apuntan regiones (llamó también “epitopes”) que están presentes cuando el lazo V3 está en su estructura natural y tridimensional pueden neutralizar verdaderamente una gama ancha de aislamientos diferentes (en estudios de laboratorio el lazo V3 se aplasta típicamente, y los anticuerpos contra esta estructura antinatural y lineal no demuestran la actividad ancha). Zolla-Pazner siguió describir sus esfuerzos de entender mejor este fenómeno.

El acertijó que ella se encaró con es que la sucesión genética del lazo V3 es sumamente variable, pero los datos de anticuerpo sugerían que de algún modo la forma verdadera de la molécula era semejante a través de una gama diversa de aislamientos. La hipótesis lógica era que desde que el lazo V3 debe actuar recíprocamente con o el co receptor CCR5 o CXCR4 en células T, debe tener que preservar su forma para mantener suficientemente su habilidad de atarse a estos co receptores.

A tentar validar esta teoría, Zolla-Pazner era estorbada por la ausencia del lazo V3 en la literatura científica acerca de la estructura cristalizada del sobre gp120 de VIH. Para sobrepasar este problema, ella condujo estudios de la resonancia magnética de imagerie nuclear (NMR) de anticuerpos atados al lazo V3, concentrando en el anticuerpo monoclonal 447 que ata a aislamientos VIH que usan el co receptor CCR5 y el anticuerpo monoclonal 0.5 beta que ata a aislamientos VIH que usan el co receptor CXCR4. Estos estudios permitieron a Zolla-Pazner identificar los epitopes en la estructura V3 contra que los anticuerpos apuntaban y, aún más precisamente, las partes exactas de epitopes que eran críticas para la encuadernación de anticuerpos.

Los anticuerpos son pequeñas moléculas de forma “Y” producidas por las células B que pueden agarrar partículas extranjeras (tal como virus) flotante en la sangre, así previniendo su replicación y marcándolos para eliminación del cuerpo. VIH es notorio en su capacidad evadir las respuestas

— sigue en la página 10 —

TAG Cumpla 10: El Año 2002

Enero	Dos papeles sobre vacunas contra VIH en la revista <i>Nature</i> por Emilio Emini (Merck) y Dan Barouch (Harvard).
Febrero	Primero taller de ATAC (la Conferencia de Activista sobre el Tratamiento de Sida), Seattle. Setenta personas asisten. Seguido por una reunión con BMS y por la conferencia de Retrovirus. NIH cancela el ensayo grande de la fase III para la vacuna experimental de canarypox.
Marzo	Radiólogo Elias Zerhouni nombrado como Director del NIH. Reuniones de TAG al OAR y NIH. Tercero Taller Internacional sobre STI, Montréal.
Abril	Reunión con Roche/Trimeris sobre tu inhibidor de fusión T-20 (Chicago). TAG encuentra al director de ONUsida Peter Piot; queja acerca del sistema lento de la ONU. PWA/activista indio, Ashok Pillai, muere de toxoplasmosis, una enfermedad evitable. Activista/artista neoyorquino Frank Moore muere de aspergillosis. El Fondo Mundial anuncia los primeros premios. Mark Harrington asiste a reuniones con ONUsida y con la OMS en Ginebra.
Mayo	La OMS publica sus " <i>Pautas para la Terapia Antiretroviral en Países Pobres.</i> " Yvette Delph empieza a trabajar para Sistemas Sociales y Científicos en Silver Springs, MD. Reunión (D.C.) con el Banco Mundial para discutir preparativos sobre tratamiento. Muere activista Linda Grinberg en Los Angeles.
Junio	Jack Whitescarver llega a ser Director de OAR. Mark Harrington asiste la cumbre sobre el liderazgo Estadounidense sobre sida en Washington, D. C.
Julio	Activistas interrumpen el discurso de secretario de HHS Tommy Thompson en la conferencia internacional de Barcelona para protestar la política doméstica y mundial del gobierno Bush acerca de sida. Primera reunión de la coalición sobre los Preparativos Internacionales de Tratamiento.
Agosto	Reunión con Roche sobre su interferón pegilato (<i>Pegasys</i>) para la hepatitis C (Nutley, N.J.). El Washington Post hace una encuesta sobre "caza de bruja" por parte del gobierno Bush contra grupos implicados en la manifestación de julio contra Tommy Thompson. Mark Harrington asiste a la reunión "aumentar a escala" de la OMS en Ginebra. Richard Jefferys y Mark Harrington asisten una mesa redonda acerca de STI (las Interrupciones Estructuradas del Tratamiento) en Chicago.
Septiembre	TAG contrata a Will Berger como administrador de la oficina. Cumbre de líderes nacionales/regionales de sida (Washington, D. C.). Mas otro reunión a OMS sobre "aumentar a escala" en Ginebra. Informe sobre el " <i>Taller de STI 2002,</i> " por Richard Jefferys.
Octubre	TAG patrocina el primero Taller de la Educación y Movilización Comunitaria sobre la Co infección por TB/VIH en Montréal antes de la 33ª conferencia por la Unión Internacional Contra Tuberculosis y Enfermedades de Pulmones. Dieciocho activistas de países pobres asisten. TAG reunión con USAID sobre los Preparativos Internacionales de Tratamiento. Los líderes de sida, incluso Mark Harrington, encuentran con secretario Thompson de HHS y con empleados de la Casa Blanca.
Noviembre	Reunión con Roche/Trimeris sobre T-20 (<i>Fuzeon</i>), Nueva York. Papel en la revista <i>Nature</i> sobre la superinfección de VIH por Marcus Altfeld y Bruce Walker.
Diciembre	Sexta ceremonia de los premios "Investigación en Acción" concede honores al activista de la comunidad, Gene Falk; periodista de New York <i>Newsday</i> , Laurie Garrett; virólogo de Centro Medico Cornell, John Moore; y fundador/ director de TAG, Peter Staley.

— viene de la página 8 —

de anticuerpos, aparentemente debido a su sobre azucarado que sirve para proteger las regiones del virus que de otro modo sería susceptible a un ataque por anticuerpos. Aparece que anticuerpos que apuntan regiones (llamó también “epitopes”) que están presentes cuando el lazo V3 está en su estructura natural y tridimensional pueden neutralizar verdaderamente una gama ancha de aislamientos diferentes (en estudios de laboratorio el lazo V3 se aplasta típicamente, y los anticuerpos contra esta estructura antinatural y lineal no demuestran la actividad ancha).

Basado en esta información, el próximo paso debía buscar las bases de datos para las proteínas humanas conocidas que quizás tengan una estructura semejante a estas partes del lazo V3. En una confirmación elegante de la hipótesis original

Disponible al nuestro sitio Internet
www.treatmentactiongroup.org

*Working Meeting On An
International Action Plan*
por Mark Harrington

*Research & Policy Recommendations
for HCV/HIV Co-infection*
por Tracy Swan

*Coming, Going, Gone: The HIV
Drug Development Pipeline*
por Mike Barr

*SSITT Downer? The Swiss-Spanish
Intermittent Treatment Trial*
por Richard Jefferys

*Report from the TB/HIV Co-infection
Mobilization Workshop*
por Mark Harrington

TAGline está también disponible como
archivo de documento portátil (.pdf)
a transferir por teleproceso e imprimir.

de Zolla-Pazner, esta búsqueda resultó dos conjuntos de proteínas que reflejaban la estructura de epitopes V3 que eran apuntados por cada uno de los dos anticuerpos monoclonales: para el anticuerpo que apuntaba el lazo V3 que ata al co receptor CCR5, las proteínas eran MIP-1 alfa y RANTES, que son quimo-

El año 2003 ha dado testimonio a un renacimiento del interés por los anticuerpos neutralizantes.

quinas conocidas a atar al co receptor CCR5. Para el anticuerpo que apuntaba el lazo V3 que ata al co receptor CXCR4, la proteína humana era SDF-1, el único quimoquina que se sabe atar al co receptor CXCR4.

A resumir sus descubrimientos, Zolla-Pazner noto que algunos anticuerpos del lazo V3 pueden demostrar la actividad ancha de neutralización, y que la explicación es basada en el hecho que—a pesar de la variación en su sucesión genética—el lazo V3 tiene apenas dos formás o conformaciones alternativas: uno que imita una estructura en MIP-1 alfa y RANTES y ata al co receptor CCR5, y a uno que imita una estructura en SDF-1 y que ata al co receptor CXCR4. La implicación mayor de este descubrimiento es que debería ser posible diseñar racionalmente vacunas contra VIH que inducen anticuerpos contra estos epitopes conformaciones conservados en el lazo V3. †

Lea más: El informe entero por Richard Jefferys está disponible en nuestro sitio web, donde se puede leer acerca del misterio de los monos mangabey, el manifiesto sobre vacunas de Dr. Mark Feinberg, y vídeo de VIH en la “pantalla grande” por Dr. Thomas Hope.

— viene de la primera página —
casi dos horas fuera de París.

Igualmente, antigua activista Moisés Agosto decidió que la conferencia de Vancouver (donde le habían regalado su reloj de oro y prematuramente elogiado) su última “excursión” sobre sida. Ambos dedican más tiempo hoy en día a cocinar, escribir—y en el caso de Didier, la jardinería—que hacer juegos malabares de llamadas multiconferencia o reservar vuelos para capitales notables (y algunas, decididamente ordinarias).

Más y más, viejos activistas seropositivos se preguntan acerca del uso de su tiempo—y cuán grande una parte de su vida ellos quieren ceder a “el virus.” Y cada vez más la respuesta parece ser “cada vez menos.” El ex alumno de TAG, David Barr, vuelve del último grande confab internacional con casi sólo preguntas—un agradecimiento duradero—y un poquitín de desesperación.

He asistido a muchas conferencias internacionales de sida, probablemente demasiadas. Mientras podría preguntarme si todo esos viajes a todo esos lugares hayan hecho cualquiera diferencia en la vida de cualquiera persona (salvo por la mía), yo sé también que trabajé mucho en todo esas reuniones. Pues mientras puedo preguntarme si el impacto haya justificado el gasto, yo sé que hice lo que podía para ver que esas experiencias valieran la pena.

Y al hacer así, yo vi algunos lugares maravillosos y gasté tiempo realmente chulo con gente que me importan mucho. Y eso me hace sentir suma-

— sigue en la próxima página —

mente afortunado.

En Barcelona era un poco diferente porque no tenía ningún papel a jugar. No trabajaba por una organización. Tampoco no tenía nada a presentar ni alcanzar. Francamente, iba a Europa de vacaciones. Mark Harrington sugirió ir a Barcelona y escribir esta serie de retrospectivos para *TAGline*. Me pareció una manera buena para conectar de nuevo con mi trabajo sobre sida y mis antiguas colegas. Entonces yo fui.

Mi humor inicial no era muy bueno. Me pareció como si hubiera habido tan poco progreso desde que la conferencia en Durban. Gregg Gonsalves no estaba de acuerdo. El me explicó que mientras Barcelona no representaría un mojón, estaría repleto de evidencia del progreso. Me dijo que Durban había sido el momento decisivo y que Barcelona reforzaría ese hecho con información actualizada sobre la creación de la infraestructura—ambos micro y macro—que se haría el acceso de tratamiento una realidad. Como de costumbre, él tenía razón.

En Barcelona, la política había adelantado la conferencia. Qué nos faltaba era la ciencia. Pareció que la mayoría de los científicos habían volado, en lugar, al primera de una serie nueva de reuniones de la Sociedad Internacional de Sida: Argentina en 2001. Y en julio de este año, el mismo rebaño de “refuseniks” se encontrarán en París, rebuscando en los hoteles afelpados y los restaurantes de tres estrellas Michelin.

Sí, la IAS y ese equipo robusto que dirigen la conferencia de Retrovirus han triunfado final-

mente en sus esfuerzos de proteger a los científicos de toda esa gente tediosa que dirige los programas de prevención y proporciona los servicios de apoyo y asistencia médica.

Por supuesto, habían presentaciones científicas en la confer-

El sida ya no puede tomar todo mi tiempo. No lo permitiré.

encia, pero pocas. Había desde luego menos presentaciones de “Track” A y B (Ciencia Básica y Ciencia Clínica, respectivamente) que antes. En lugar de un énfasis sobre la ciencia, los organizadores de Barcelona nos dieron un espectáculo completo con Bill Clinton (unos pocos años tardes), los payasos, y bailarines voladores (aunque no tanto como habían en Durban). Lo digamos ahora para sacarlo pronto: basta con los bailarines, no más payasos, suficientes tambores! Me alegro un ritual bonito tanto como otros pero, por favor, ¡un poco de respeto! Alguna dignidad.

A pesar de las golosinas del progreso—más notablemente los éxitos de tratamiento y prevención en Brasil, el trabajo de TAC en Suráfrica, y el progreso intolerablemente lento del Fondo Mundial—de verdad no había nada sino malas noticias en la conferencia de Barcelona. La epidemia hacía estragos fuera de control en la mayor parte del mundo.

Las noticias desde Asia, India, la Europa Oriental y la Caribe eran catastróficas. En muchos de estos lugares, la epidemia

no tiene que volverse a “Africa.” El intercambio de la agujas esterilizadas, la distribución de condones, la educación, el tratamiento y el cuidado podrían parar la epidemia de alcanzar las proporciones másivas que han montado en Rusia.

Terje Anderson, en un discurso hermosa en las ceremonias del clausura, lo dijo mejor cuando él notó que, cada vez más, la crisis de sida está algo acerca del voluntad política. Progreso en la ciencia ha avanzado suficiente que hay muchas cosas que podemos hacer hoy para parar el sida (o, por lo menos, lo afloja hacia abajo). Sólo falta la voluntad política para alcanzarlo. Eso pareció ser el mensaje de Barcelona. Y al igual que con la mayor parte de las situaciones del mundo actual, yo me encuentro sentir más impotente que nunca.

Quizás sea por eso que la manifestación contra el secretario de la Salud y los Servicios Humanos, Tommy Thompson, era tan importante para tantos de los activistas, abogados y proveedores de servicios. La manifestación salió de la nada (bueno, salió de la corazón y cabeza de mi compañero Gregg Gonsalves). Se organizó en un puño de horas. Había poca discusión acerca de si hacerlo o cómo hacerlo o en lo que debía enfocar. Había un alto funcionario del gobierno Bush y nosotros teníamos una ocasión de expresar nuestro disgusto hacia ellos.

Pero volvemos a ese sentido de impotencia. El sida es suficiente malo, y además actualmente parece ser un montón de otras crisis en el mundo que

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior —

tendrán prioridad encima del crisis de sida. Quiero que Israel y Palestina paren pelearse. Quiero que los niños musulmanes jueguen con mis sobrinos judíos. Quiero que la gente coma—en ambos Zimbabwe y en Alabama. Quiero sentirme seguro en mi ciudad. Quiero que todos que necesitan la obtengan medicina que se mantendría vivos.

Pero al mismo tiempo, no tengo absolutamente ninguna idea cómo tener cualquier impacto en cualquier de estos asuntos. Y la manifestación contra Tommy Thompson no me ayudó realmente. Sentía como hacer algo para cubrir el expediente. Claro, sentía bien gritar a el (como siempre siente), pero no me sentía que hiciera lo bueno. Si suena como estoy deprimido, quizás lo esté. Pero para volver a la confusión que me pasó en Durban—tampoco no estoy deprimido.

Estoy de buena salud. Disfruto mucho de mi familia y de mis amigos. Yo me siento bien acerca de la manera que estoy siguiendo mi vida. Amo a mi marido locamente, y nosotros estamos haciendo una vida buena para y con uno el otro. Es una vida que no pensaba tener. Fui diagnosticado con VIH en el año 1989, y pensé que fuera muerto hace desde mucho tiempo.

Quiero disfrutar de este tiempo y aprovecharlo para muchos propósitos—pero no sólo para luchar contra el sida. El sida ya no puede tomar todo mi tiempo. No lo permitiré. Algunos días cuando pienso en esto, me siento que haya abandonado “la causa,” y que no tengo derecho hacer así porque estoy tan afortunado quedarme vivo mientras tantos de mis amigos no están.

Otros días, por contraste, pienso que amigos como Stephen Gendin sería feliz oír que yo hago cosas en lugar de viajar cada semana hasta Bethesda para reuniones interminables, de sentarme en centros de conferencias mirando presentaciones perpetuas de diapositivas y tener los mismos argumentos pendientes acerca de cuando comenzar la terapia antiretroviral. Espero que Stephen y Hush pudiera tenido la ocasión de disfrutarse uno al otro como la tenemos Sam y yo hoy.

Hay muchas personas haciendo trabajo realmente bueno e importante—trabajo que hace y hará una diferencia. No quiero parar mi trabajo de sida enteramente. Tengo bastante experiencia en este campo y creo que es importante aprovecharmela. Yo sé que debo buscar cosas a

hacer y para recordarme que cada pedazo de trabajo puede mejorar cosas—y que ningún pedazo de trabajo lo mejorará todo. Yo sé que se hace lo que pueda hasta que no se puede hacer más, y luego otra persona hace lo que él o ella pueda. Quizás haya llegado el momento para permitir a alguien otra asistir a la conferencia de Tailandia en 2004. †

TAGline is published monthly by the Treatment Action Group (TAG), a 501(c)(3) non-profit treatment advocacy organization in New York City.

Editor
Mike Barr

Translation
Jesús Agúals

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

Lynda Dee, Esq.
Richard Lynn, Ph.D.
Alby P. Maccarone, Jr.
Sally Morrison
Mark O'Donnell
Bruce R. Schackman, Ph.D.
Gregory Thompson

Founding Director
Peter R. Staley

Executive Director
Mark Harrington

Basic Science Project Director
Richard Jefferys

Antiviral Project Director
Rob Camp

Administrator
William Berger

Honorary Board of Advisors

Arthur J. Ammann, M.D.
Constance Benson, M.D.
Ross Bleckner
David Caddick
Barry Diller
Matthew Epstein
Judith Feinberg, M.D.
Harvey V. Fineberg, M.D., Ph.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.
David D. Ho, M.D.
Michael Isbell, Esq.
Donald Kotler, M.D.
Mathilde Krim, Ph.D.
Susan E. Krown, M.D.
Jonathan M. Mann, M.D., M.P.H. (*In memoriam*)
Michael Palm (*In memoriam*)
James G. Pepper
William Powderly, M.D.
Joseph A. Sonnabend, M.D.
Timothy J. Sweeney
Tommy Tune
Urvashi Vaid
Simon Watney

Treatment Action Group
611 Broadway, Suite 612
New York, NY 10012
Tel. (212) 253-7922
Facs. (212) 253-7923
E-mail: tagnyc@msn.com
www.treatmentactiongroup.org

Would you like to continue receiving TAGline?

A one-year subscription is \$30 for individuals, \$50 for institutions.
Send your check, payable to TAG, to us at:

Treatment Action Group (TAG)
611 Broadway, Suite 612
New York, New York 10012-2608

(If you have previously sent TAG a donation of \$30 or more, we would like to thank you with a complimentary one-year subscription.)