

Patent Politics

NGO Access Effort Dealt Stealth Blow By Ivy League Development Institute

'Shedding light unwittingly'

A controversial paper published in the 17 October issue of the *Journal of the American Medical Association (JAMA)* argues that "patents in Africa have generally not been a factor in antiretroviral drug treatment access." And similar research by the Pharmaceutical Manufacturers Association (PhRMA) which catalogued the patent situation in 53 African nations, showed that for the 15 antiretroviral drugs used to treat HIV infection, patent coverage was about 21%. Only in South Africa was patent protection extensive: with 13 of the 15 drugs patent protected. "For these drugs," PhRMA writes in a related press release, "Africa is a patent desert."

While one would perhaps expect this kind of polemical research from the likes of an intellectual property organization (the Institute openly acknowledges its receipt of a \$25,000 grant from Merck upon completion of the manuscript), the study's lead author Amir Attaran comes from among the ranks of the Kennedy School's Center for International Development—at Harvard.

Professor Attaran's motivation seems to be an attempt to shore up his boss's

— continued on page 6 —

"We observe no apparent correlation between access to antiretroviral treatment, which is uniformly poor across Africa, and patent status, which varies extensively by country and drug."

Amir Attaran, Center for International Development, Harvard University

Lee Gillespie-White
International Intellectual Property Institute

Source: *JAMA* 286 (15): 1886-92

Rayo de Luz

Estamos Acera del Desarrollo de Una Vacuna Eficaz — Pero ¿Como Llegaremos Allá Desde Aquí?

* * *

'Meritando otra mirada'

* *

Aún cuando significantes obstáculos científicos continúan impidiendo el progreso hacia el desarrollo de un candidato ideal de vacuna para el VIH, un número de nuevos ensayos de vacuna han sido iniciados en los Estados Unidos. Y con incrementada atención enfocada en el rol de la industria privada dentro de la investigación y el desarrollo de la vacuna del VIH, dos de las mas importantes compañías anunciaron recientemente cambios esenciales en sus programas de vacunas.

Estos cambios pueden tener un impacto significativo en esfuerzos de desarrollo de la vacuna. A principio de 1997, Merck dio a conocer que Emilio

— sigue en la página 9 —

Riddle Women

Reports of Progress Towards Understanding How Some People Appear to Fight Off HIV

Identifying 'resistance' epitopes

In the United States, long-term studies of HIV-infected and high-risk people have mainly involved gay men—the group most heavily affected in the epidemic's early years. But a continent away, in the Pumwani district of Nairobi, a group of just over 100 women have become well-known to HIV researchers around the world by offering tantalizing evidence that the immune system can, in rare cases, fight off HIV. Richard Jeffreys prepared this report. Two related articles, "Holding HIV At Bay: What Keeps Exposed Babies Uninfected?" and "HLA Genes and Immunity" appeared in the September issue of IAVI Report and can also be found at www.iavi.org.

The evidence derives from a cohort of female sex workers, established in 1984 by Elizabeth Ngugi and colleagues from the University of Nairobi and the University of Manitoba for the purpose of studying STDs. Despite an estimated 60 or more unprotected exposures to HIV every year—one of the highest documented exposure rates in the world—over 100 of the 2000 women enrolled in the cohort have tested negative for HIV infection for at least three years, and in some cases up to 15. Studies of these "highly exposed

— continued on next page —

persistently seronegative” (HEPS, also sometimes referred to as “exposed seronegative” or ESN) women convinced many skeptics that immunological resistance to HIV—and by extension, an HIV vaccine—is possible.

Since the first description of this phenomenon by Canadian researcher Frank Plummer (at the 1993 International AIDS Conference in Berlin), the Human Immunology Unit of Oxford University in the UK has joined the Manitoba and Nairobi teams to conduct detailed immunological studies of these women. Their goal: to identify which immune responses protect the women against HIV, and to use that information to guide the design of preventive HIV vaccines.

Over the past few years, the Nairobi studies—along with those on other HEPS cohorts (see table, page 5) and on HIV-infected, long-term non-progressors—have been suggesting some answers. In the late 1990s they helped focus the AIDS vaccine field’s attention on the importance of cellular immune responses in protection, especially the CD8+ killer T-cells (also called cytotoxic lymphocytes, or CTLs). These days, emphasis is on identifying the precise regions of HIV (called epitopes) that stimulate what appear to be protective responses, and on elucidating the roles of less well-characterized immune players, including CD4+ T-helper cells and mucosal responses, in resistance to HIV.

Alongside the science, the project was set up from the beginning to provide medical services for the women and frequent exchange with the research team. “The cohort is a partnership between the sex workers and the researchers,” says Joshua Kimani, part of the team from the Department of Medical Microbiology at the University of Nairobi.

“The partnership has worked over the years due to the monthly meetings we have with the sex workers’ peer leaders. In these meetings issues related to poor follow-up or any unhappiness with the service providers are ironed out.” There is also an annual meeting between the

Resistance to HIV infection was associated with certain class I HLA genes—suggesting a role for the CTL response.

researchers and the entire cohort. The research team provides free medical services, free condoms, covers hospitalization at the Kenyatta National Hospital and can assist with bus fares and other expenses. Treatments available include those for STDs and the more easily managed opportunistic infections, but do not at present include expensive brand-name drugs such as the antifungal *Diflucan* and antiretrovirals.

The Origin of the Cohort

HIV testing in the Pumwani cohort began in 1985, when infectious disease specialist Plummer took what was intended to be a brief detour from Manitoba to join the STD project in Pumwani. Out of 600 women enrolled at the time, Plummer was dismayed to find that two-thirds tested positive for HIV. Shifting the focus of his work, he began to assess the factors associated with both seroconversion and, presciently, lack of seroconversion in the one-third of the women who tested HIV-negative. The startling observation reported in Berlin was that women remaining negative two years after starting sex work had only one-tenth the risk of subsequent seroconversion (over the following two years) compared to HIV-negative women newly joining the cohort. Furthermore, this

apparent resistance to HIV infection was associated with certain class I HLA genes, suggesting a link to CTL responses.

Plummer’s data caught the attention of Sarah Rowland-Jones, who had previously seen some cases of persistently seronegative women among sex workers in the Gambia. (Gambia is that west-east finger-like protrusion of formerly British ruled territory which extends into the lower third of Senegal, sheathing the eponymous river Gambia.) Joining up with the Manitoba and Nairobi investigators,

Rowland-Jones and colleagues Tao Dong and Andrew McMichael analyzed blood samples from the HEPS women for evidence of HIV-specific CD8+ T-cell activity. Their results, published in late 1998, showed a strong association between the HEPS phenomenon and the presence of HIV-specific CTLs directed against a broad range of HIV epitopes. This association was strengthened by later studies, while various explanations based on non-immune-factors, such as mutations in the CCR5 co-receptor gene, were excluded.

But then came a finding that initially seemed somewhat counter-intuitive, according to Rowland-Jones: the level of the CTL responses in the HEPS women was as much as ten times lower than in uninfected women. “That means that it’s not enough to simply count T-cells,” she says. Instead, it pointed the researchers towards a more qualitative analysis of the responding cells, for example in terms of their epitope specificity, breadth and functional properties.

Mucosal Responses

After the initial description of HIV-specific CTLs in blood, the researchers turned to analyzing the mucosal

Tenofovir (*Viread*), First Novel Antiviral Agent in Six Years, Approved by FDA

On Friday, October 26, the U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to Gilead's nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor, tenofovir disoproxil fumarate (brand name, *Viread*). The labeling requested was for the "treatment of HIV-1 infection in combination with other antiretroviral medicines." Tenofovir is the first nucleotide analog approved for the treatment of HIV infection, and Gilead's second such product. Adefovir (trade name *Preveon*) was turned down by the FDA in late 1999 due to safety concerns and lackluster clinical results. Nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (RTIs) are similar to nucleoside analogue RTIs and block HIV replication in the same manner. The difference is that nucleotide analogues already have one phosphate group attached.

The FDA based its approval of tenofovir on the results of two clinical studies, study 907 and study 902, involving more than 700 patients who had previously been treated with antiretroviral agents but showed signs of treatment failure. Study 907 is a 552-patient, 48-week placebo-controlled, treatment intensification study. Twenty-four week results were presented to the FDA. Study 902 is a smaller study, also in treatment experienced individuals, that compares treatment intensification with three different doses of tenofovir or placebo. Study volunteers who received tenofovir showed a mean viral load reduction of 0.62 logs compared to individuals who received a placebo with the standard antiretroviral regimen. Tenofovir is available as a 300 mg tablet to be taken orally, with a meal.

Because the approval of tenofovir was based on clinical trials involving individuals previously treated with antiretrovirals, the risk-benefit ratio for untreated individuals has yet to be determined. Furthermore, there are no study results to show long-term inhibition of the clinical progression of HIV by tenofovir. Additional studies under way are expected to address these issues: Study 903 enrolled nearly 600 treatment naïve individuals and is expected to produce results by mid-2002; Study 910, a roll-over extension study of individuals from studies 902 and 907, will examine long-term efficacy and safety issues.

immune responses in the HEPS women. The first published study, led by new team member Rupert Kaul, reported the presence of HIV-specific IgA antibody in the genital tract of 16 out of 21 HEPS women compared to 5/19 HIV-infected women. Conversely, HIV-specific IgG antibody was absent from HEPS and present in all infected women. Working with Italian immunologist Mario Clerici to assess blood T-helper responses, the paper also reported evidence of Env-specific T-cells in 11/20 HEPS, but there was no correlation with mucosal IgA production.

The role of IgA was explored further in another collaboration, this time with Claudia DeVito and colleagues from the Karolinska Institute in Stockholm. The investigators designed a system to model the transfer of HIV across the human mucosal epithelium, then tested the ability of IgA isolated from the cervico-vaginal fluid of HEPS women to block the transfer process (called tran-

scytosis). Samples from six women were examined, and 3/6 reduced transcytosis of a primary clade B HIV isolate by more than two-thirds. The work suggests a mechanism by which IgA could contribute to protection at the mucosal surface, although the authors emphasize that other factors are probably also at play.

In parallel to the IgA studies, the MRC group found evidence of HIV-specific CTL in the mucosa. Examining cervical and blood samples, they found responses in 11/16 HEPS and 8/11 HIV-infected women using an *ELISpot* assay for interferon-gamma production. They also found that the HEPS women tended to have slightly higher responses in the cervix compared to blood, whereas infected women had significantly more HIV-specific CTL in blood than cervix. This apparent enrichment of mucosal CTLs in the resistant women supports the idea that they play a role in protection from HIV.

Late Seroconversions

But as these studies were going on, unexpected findings were emerging: between 1996 and 2000, 11 of the 114 women who had met the working definition of "resistance" (>3 years sex work without seroconversion or a positive PCR) became HIV-infected and seroconverted. It took the researchers by surprise, since long-term seronegativity had appeared to be closely associated with a decreasing risk of new infection. And it triggered an intense effort to find out what was going on.

It soon became clear that there was no obvious correlation between this "late seroconversion" and the presence or absence of CTLs in previous tests. "Half of the women who seroconverted had CTL [at earlier time points]," says Kaul. "We had looked at a couple of those women repeatedly and seen CTLs many times. So we were quite surprised and disappointed to see them seroconvert." An obvious possibility—

— continued on next page —

that infecting viruses had “escape” mutations in regions targeted by the women’s CTL—was quickly ruled out.

An answer began to unfold when the search turned to the amount or type of the women’s recent exposure to HIV. Their analysis showed that a reduction in sex work—either stopping for over two months or reducing the number of clients by more than two per day—was strongly, but not absolutely, associated with subsequent infection: 10 of the 11 seroconverters had reduced their exposure by these criteria, compared to 10 of the 22 persistently seronegative women. Analysis of six women in the latter group found that—rather than seroconverting when they resumed sex work—they showed a boosting of their HIV-specific CTL responses. “In those women we saw a general trend that when you take a break from sex work, the immune responses go away,” says Kaul. “If you start sex work again, these responses often come back.” But it’s unclear why the responses return in some women while others become infected. Some possibilities: persistence of HIV-specific CTL below detectable levels in the HEPS women, differences between blood and mucosal responses, the precise nature of the HIV exposure after a break and immune responses not analyzed in the initial study, such as HIV-specific T-helper cells and/or HIV-specific IgA antibody.

The implication of these results, widely reported in the mainstream press, was that continuous exposure to HIV may be important to maintain resistance in at least some HEPS women. Whether this would also apply to vaccines is unclear. The Oxford group point out two possibilities. One is that ongoing stimulation with HIV antigens is required, either through periodic vaccine boosters or through the use of vaccine

strategies employing persistent antigen. Alternatively, vaccine-induced responses established prior to any HIV exposure (as opposed to immunity induced by live virus) might show a very different dynamic.

The presence of apparent immunity in the Pumwani women has strongly influenced the thinking of AIDS vaccine designers.

To look more closely for correlates of late seroconversion versus continued resistance, Kaul is now involved in a prospective study, which will monitor a broad range of immune parameters. “We’ll try and get women to come see us before they go on a break, so that we can look for HIV-specific responses at that time. Then we’ll try to get them to see us as soon as they return, before they’ve started sex work again, so we can see what’s happened to those immune responses.” In addition to monitoring CTL from the blood, the researchers will also follow mucosal responses, while Keith Fowke from the University of Manitoba will study the CD4+ T-helper responses.

The nature of the infecting virus in late seroconverters is also coming under the microscope. Some scientists have hypothesized that the resistant women have a latent, undetectable HIV infection, and that the late overt infections could represent an escape of this virus from immune control. “It would not at all surprise me,” says Rowland-Jones. She’s enlisted the help of Bette Korber from the Los Alamos National Laboratory and Harold Burger from the University of Albany to apply “molecular clock” techniques to date the viral isolates found in late seroconverters.

“They plan to sequence virus to try and find out if it is an old Nairobi virus,” reports Rowland-Jones. “Although this can’t answer the question definitively, it might provide suggestive evidence of a latent infection.”

The Search for “Resistant” CTL Epitopes

Another major focus of the current work is to identify the CTL epitopes associated with resistance. In the first set of data to emerge from this work, the researchers report some striking differences. Looking at CTL responses to a panel of 54 known epitopes (restricted by 21 different HLA molecules), they found that HEPS women showed strong responses to four epitopes that were very rarely immunodominant in infected women—two in Pol and two in p24-Gag. They also found that infected women responded most strongly to epitopes recognized only rarely, or not at all, by the HEPS group. Of the seven late seroconverters evaluated in the study, five showed a switch from the HEPS pattern of epitope responses towards that of infected women and/or the complete loss of responses to the “resistant” epitope.

Another striking observation was that all four epitopes showing differences between HEPS and infected women are restricted by HLA alleles known to be associated epidemiologically with HIV resistance in the Nairobi cohort (A2, A24, A*6802, B14 and B18), suggesting that the effect of these HLA types is related to their greater likelihood of generating CTL responses to a repertoire of more protective epitopes.

The study represents a first step in identifying “resistance” epitopes, but there is more work ahead—particularly given the “information gap” revealed when the researchers use whole HIV proteins, rather than known epitopes, to

Studies on Exposed Seronegative Cohorts

Northern Thailand	Chiang Mai HEPS Working Group	Female sex workers
Addis Ababa, Ethiopia	Ethio-Netherlands AIDS Research Project	Female sex workers
Abidjan, Côte d'Ivoire	Institute of Tropical Medicine, Belgium	Female sex workers
Chiang Mai, Thailand	Thai Ministry of Health and US CDC	Serodiscordant couples
London, UK	Imperial College/St. Mary's and MRC/Oxford	Serodiscordant couples
New Jersey, USA	Gladstone Institute Heterosexual AIDS Transmission Study (HATS)	Serodiscordant couples
Lusaka, Zambia	University of North Carolina	Serodiscordant couples
Seattle, USA	University of Washington School of Medicine	Serodiscordant couples

Source: IAVI Report, September 2001

measure T-cell responses. "We see a number of women who don't respond to a panel of CTL epitopes, but do respond to Env or Gag," says Kaul. "So there are probably some epitopes within those genes that haven't been mapped yet."

T-helper Responses in ESN Women

Not all the HLA alleles associated with protection in HEPS women belong to class I, the system for presenting epitopes to CD8+ T-cells. A comprehensive analysis by Kelly MacDonald's group from the University of Toronto revealed a highly significant link with the *class II* allele HLA DRB*01, suggesting an important role for CD4+ T-helper responses in mediating resistance. "This points to the fact that there's a multifactorial immune response," says Keith Fowke, who has taken on the task of analyzing helper responses in the Nairobi cohort. "To ignore the T-helper response would be a mistake."

Fowke was recently lead author on the first published report to look at both HIV-specific T-helper and CTL responses in the HEPS women from the Nairobi cohort. This study detected T-helper responses in 7/17 HEPS women using an assay for IL-2 production in

response to five Env peptides. Fowke's team then carried out both helper and CTL assays on samples from 15 women, and found a statistically significant link between the presence of T-helper responses and CTL. "The data is suggesting that it's important to have not only CTL but good 'help,'" notes Fowke. This observation is consistent with basic immunology work in animal models, demonstrating a key role for virus-specific T-helper cells in generating and maintaining effective CTL responses.

To clarify the role of CD4+ T-cells in protection, Fowke's group is using *ELISpot* assays to conduct a broader analysis of responses in the HEPS women. Although a significant amount of CTL epitope data is available, there is a dearth of defined class II-restricted T-helper epitopes, one that Fowke aims to address by mapping the responses using clade A and clade A/D recombinant viruses. Another priority for the Manitoba team is investigating HIV-specific T-helper activity in the mucosa, which has never been studied in the cohort (or any other exposed seronegative individuals to date), due to the difficulty of obtaining samples with sufficient numbers of cells.

Shaping Vaccine Design

The presence of apparent immunity in the HEPS women, and its association with T-cell responses in the absence of antibody, have strongly influenced the thinking of AIDS vaccine designers—an influence readily evidenced by a new crop of candidates that aim to induce cellular immune responses to HIV. Several vaccines based on this strategy have shown promise in recent monkey studies, including those of Emory University researcher Harriet Robinson, Harvard's Norman Letvin and Merck. As more is learned about the protective responses in the women of Pumwani, that knowledge is likely to continue guiding vaccine developers towards the types of responses to target and the HIV epitopes that can best induce them.

Results from the collaborative studies of the Oxford, Manitoba and Nairobi teams are also being passed on to vaccine designers Tomas Hanke and Andrew McMichael in Oxford, whose first generation DNA/MVA constructs are currently in Phase I human trials in Oxford and Nairobi. Later generations of this vaccine will draw on information gleaned from the continuing work with these women. †

— continued from first page, col. 1 —

high-profile call some months ago for a dramatic increase in international donor assistance to AIDS, TB and malaria stricken countries. The Center's director, Jeffrey Sachs, told the *New York Times*' Don McNeil that he supports Attaran's study (11/5). But the non-governmental organizations (NGOs) that are treating people with AIDS and working to improve access to medicines say patents do block affordable, easier-to-take medicines from reaching people who need them.

Oxfam, Treatment Action Campaign, Consumer Project on Technology (CPT) Médecins Sans Frontières (MSF) and Health GAP agree with the claim that *many* barriers impede access to health care in Africa, and support their call for international financial aid to fund antiretroviral treatment. They believe, however, that the data presented in the paper do not support the conclusions drawn—and “unwittingly shed light on the extent of patent barriers to treatment.” In African countries, the most practical and sought after combinations, they argue, include fixed dose medicines (two drugs in one pill) and affordable non-nucleosides. The most popular combination of AZT/3TC is patented in 37 out of 53 countries. And the only affordable non-nucleoside (nevirapine in generic form) is patented in 25 of 53 countries.

In a joint statement issued in response to the JAMA paper, the five NGOs observe that many of the non-patented drugs listed in the Attaran study, including some of the protease inhibitors, are not practical as first-line treatments in resource-poor settings because of side effects (which need to be monitored) and cumbersome dietary requirements.

And as the Attaran/Gillespie team is quick to concede, their study data show that patents are concentrated in coun-

tries where pharmaceutical markets are the largest. In South Africa, which has 4.7 million people living with HIV/AIDS and represents half of the pharmaceutical market in Africa, 13 out of 15 antiretroviral treatments are patent protected. All tolled, fully half of the people

**In some African countries,
a generic triple cocktail can now
cost as little as \$30 a month.
The price tag of even the cheapest
patented equivalent is still
three times higher.**

with HIV/AIDS in Africa live in countries with significant patent barriers on antiretroviral drugs.

The authors conclude that even if prices of patented antiretrovirals come down, African countries will not be able to afford them. But since generic triple therapies can now cost as little as \$30 a month, significant numbers of individuals—and their employers—*can* afford the treatment. Patented prices, by contrast, are still three times higher than generic prices. This means that for a given amount of the beefed-up international aid they understandably call for, three times as many people can be treated if generic production is permitted.

A draft declaration calling for a pro-public health interpretation of TRIPS (trade-related agreement on intellectual property) was put forward by 60 developing countries in the September 2001 TRIPS council session on access to medicines. The declaration, signed by 41 African nations, states that “nothing in the TRIPS agreements shall prevent members from taking measures to protect public health.” The declaration, which is being considered at this month's World Trade Organization ministerial conference in Doha (Qatar), has

been opposed by the United States, Switzerland, Japan and Canada.

If nothing changes, beginning in 2006, all WTO member countries will be obligated to grant 20-year minimum patents for medicines.

More recently, European governments have pledged to support clarification of the rules under which developing countries can break patents during times of national health emergencies. European Union foreign ministers have backed the use of TRIPS to allow governments to grant special

licenses in order to manufacture drugs to fight epidemics like AIDS and tuberculosis. United States trade representative Robert Zoellick has taken the same position and says he has shown U.S. “good will” by offering to extend the deadline for full compliance with TRIPS for developing countries to 2016—with a 5-year moratorium on WTO challenges to any sub-Saharan nation that breaks patents to deal with health crises.

Brazil, India and South Africa, however, want stronger language and are spearheading the drive by developing countries to back a proposal that says: “Nothing in the TRIPS agreement shall prevent members from taking measures to protect public health.”

As *TAGline* goes to press, little progress is reported from the WTO meeting in Qatar—even though the issue of drug patents in the face of public health crises is said to have dominated discussions there. Meanwhile, NGOs caution that, “It is critical that the false conclusions drawn from [the Attaran/Gillespie report] do not lead people to believe that patents are not an issue in access to life-saving medicines.” †

Notificación Dada

El Proyecto de Hepatitis de TAG Ha Emitido Sus Recomendaciones De Guías de Investigación Y Tratamiento

'Una falta de consciencia'

"Las personas infectadas con hepatitis C merecen las mismas herramientas que aquellas personas contagiadas con el VIH para que puedan hacerse expertas en cuanto al virus con el que están contagiadas", explicó Michael Marco en la introducción del análisis más reciente sobre la investigación y tratamiento para la hepatitis C. Se puede leer el reporte completo en nuestro sitio electrónico www.treatmentactiongroup.org o llamando a la oficina. A continuación se da un resumen de lo que contiene.

Este reporte representa un esfuerzo colaborativo. Jeffrey Schouten fue un gran socio que trabajó conmigo durante los últimos dos años y escribió varios capítulos selectos sobre la hepatitis C y la sección sobre las infecciones conjuntas de hepatitis C y el VIH. La versión 2.0 de este reporte, ya en producción, incluirá un análisis de la investigación y tratamiento de los virus de hepatitis A y B. Los investigadores expertos en el campo de la hepatitis—incluyendo a Marion Peters, Thierry Poynard, Teresa Wright, Jay Hoofnagle, Leonard Seeff y Douglas Dietrich—hicieron todo lo posible en diferentes grados para ayudarme a mí, que soy un defensor de los tratamientos para el SIDA, a quien nunca habían conocido.

Mi apreciación y deseo de estudiar la investigación sobre el virus de hepatitis C es algo nuevo. Comenzó como simple curiosidad durante mi investigación

de las infecciones oportunistas relacionadas al SIDA (OI) cuando pensé sobre cómo añadir un capítulo corto sobre la hepatitis C al reporte de la organización TAG, porque era bien sabido que muchos individuos infectados con el VIH también tenían infecciones de hepatitis C. Dos años después, parece cosa de risa que uno pudiera escribir tan solo un capítulo corto sobre la hepatitis C. Se ha hecho evidente que hay una necesidad de realizar un estudio, revisión y análisis completos sobre la investigación y el tratamiento para la hepatitis C.

Al paso de los años, los defensores de los tratamientos contra el SIDA han analizado las numerosas facetas de la investigación clínica y básica del VIH de manera crítica y con gran aplomo. Han producido una gran cantidad de información sobre los tratamientos contra el VIH, la cual es accesible para los pacientes, de manera que la gente contagiada con el VIH/SIDA pueda hacerse experta en lo referente a su enfermedad.

En mis dos años de investigación sobre la hepatitis C, me di cuenta que solamente había unos cuantos defensores del tratamiento para la hepatitis C, pero aún así ninguno de dichos defensores había creado un texto que contuviera información completa y general de la enfermedad, en el cual se hubiera analizado la investigación y se hubiera ofrecido información importante y confiable sobre el tratamiento para la hepatitis C, así como recomendaciones de las guías para desarrollar la investigación en el campo de la hepatitis C. Como he recibido una buena capacitación y consejo en cuanto a la investigación y escritura de dichos documentos relacionados a las complicaciones del VIH, pensé que debería iniciar el proyecto de hepatitis de la organización TAG y escribir un reporte sobre la hepatitis C, así como un reporte sobre las infecciones conjuntas de hepatitis C y el VIH. Las personas infectadas con

hepatitis C merecen las mismas herramientas que aquellas personas contagiadas con el VIH, para que puedan hacerse expertas en cuanto al virus con el que están contagiadas.

Me di cuenta rápidamente que las personas contagiadas con hepatitis C no eran las únicas personas que necesitaban hacerse expertas. Muchos de los médicos de cuidado primario carecían completamente del conocimiento sobre la epidemiología y manejo clínico de la hepatitis C. Eso fue evidente en el artículo de hepatología de 1999 titulado "Las tendencias de los métodos actuales de los médicos de cuidado primario para el manejo de pacientes con hepatitis C" ("Current Practice Patterns of Primary Care Physicians in the Management of Patients with Hepatitis C"), de Shelab y sus colegas, del grupo Anna Lok, de la Universidad de Michigan.

En una encuesta de más de 400 médicos de cuidado primario del área de Detroit, 20% y 8%, respectivamente, consideraron en 1994 que las transfusiones sanguíneas y el contacto casual en el hogar eran factores de riesgo significativo para contraer hepatitis C. Cuarenta y tres por ciento sobrestimaron la posibilidad de una respuesta continua durante el curso de una terapia de interferones, mientras que el 29% no tenía idea del índice de la respuesta continua. Treinta y ocho por ciento no enviarían a un individuo con una prueba positiva de anticuerpos de hepatitis C a un gastroenterólogo—a pesar de no tener experiencia en dar tratamientos para la hepatitis C.

Otro estudio hecho por Villano y sus colegas, de la institución John Hopskins determinaron que una mayoría de los individuos que usan drogas intravenosas, los cuales formaron parte de su cohorte natural, tuvieron pruebas positivas de anticuerpos de hepatitis C la primera vez que participaron en el estudio—y aún así

- sigue en la próxima página -

— viene de la página anterior —

segúan bajo el cuidado de clínicas o médicos de cuidado primario. La asombrosa falta de consciencia de los proveedores de servicios de cuidado de la salud en cuanto a la epidemiología de la hepatitis C, los factores de riesgo y el manejo clínico es inaceptable. Esperemos que este reporte llegue a manos de los médicos y de la gente contagiada con el virus de hepatitis C, que lo necesiten.

También escribí el reporte para tratar de reducir la histeria en masa sobre la hepatitis C, generada por revistas semanales de mayor circulación, así como por la molesta campaña de promoción para hacerse la prueba y obtener tratamiento contra la hepatitis C, realizada por una avara compañía farmacéutica. Esa necesidad de darle tratamiento inmediatamente a cualquier persona que tenga una prueba positiva de hepatitis C me molestó enormemente porque ese es el mismo mensaje dado frecuentemente a aquellas personas que tienen una prueba positiva del VIH (en el caso del VIH, los estudios clínicos finales han demostrado una ventaja de sobrevivencia al comenzar la terapia antiretroviral combinada potente hasta que el individuo en cuestión tenga una cuenta de marcador antigénico de células inductoras de menos de 200 células por milímetro cúbico). Aún así no hemos contestado la pregunta completamente en el caso de ambos virus: “¿Cuándo debe uno(a) iniciar la terapia antiretroviral?” Este reporte sobre la hepatitis C está diseñado para tratar de contestar esa pregunta y documenta lo que sabemos y lo que no sabemos sobre la epidemiología, historia natural, diagnóstico y tratamiento de la infección de hepatitis C.

En mis dos años de investigación sobre la hepatitis C, me di cuenta que solamente había unos cuantos defen-

sores del tratamiento para la hepatitis C, pero aún así ninguno de dichos defensores había creado un texto que contuviera información completa y general de la enfermedad, en el cual se hubiera analizado la investigación y se hubiera ofrecido información importante

Me di cuenta que solamente había unos cuantos defensores del tratamiento para la hepatitis C.

y confiable sobre el tratamiento para la hepatitis C, así como recomendaciones de las guías para desarrollar la investigación en el campo de la hepatitis C.

Como he recibido una buena capacitación y consejo en cuanto a la investigación y escritura de dichos documentos relacionados a las complicaciones del VIH, pensé que debería iniciar el proyecto de hepatitis de la organización TAG y escribir un reporte sobre la hepatitis C, así como un reporte sobre las infecciones conjuntas de hepatitis C y el VIH. Las personas infectadas con hepatitis C merecen las mismas herramientas que aquellas personas contagiadas con el VIH, para que puedan hacerse expertas en cuanto al virus con el que están contagiadas.

Al paso de los años, los defensores de los tratamientos contra el SIDA han analizado las numerosas facetas de la investigación clínica y básica del VIH de manera crítica y con gran aplomo. Han producido una gran cantidad de información sobre los tratamientos contra el VIH, la cual es accesible para los pacientes, de manera que la gente contagiada con el VIH/SIDA pueda hacerse experta en lo referente a su enfermedad. Dos años después, parece cosa de risa que uno pudiera

escribir tan solo un capítulo corto sobre la hepatitis C. Se ha hecho evidente que hay una necesidad de realizar un estudio, revisión y análisis completos sobre la investigación y el tratamiento para la hepatitis C.

Después de un análisis completo de artículos revisados por compañeros de la profesión, más de 40 investigadores, médicos clínicos, médicos de cuidado primario, administradores gubernamentales de lo referente a la salud, representantes de la industria y pacientes con hepatitis viral fueron entrevistados. Ya se

han dado las recomendaciones de guía para la investigación y el tratamiento y deberán ser implementadas para encontrar cuidadosamente las respuestas a las muchas de las preguntas básicas y clínicas referentes a la investigación sobre la hepatitis C. Se necesitan más esfuerzos colaborativos y concentrados por parte de la industria, los médicos, el gobierno y la comunidad que participa en el tratamiento de la hepatitis C para poder desafiar, superar y acabar con el problema de las infecciones de hepatitis C. †

Now available on the TAG web site:

www.treatmentactiongroup.org

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

The Role of CABs in Resolving Ethical Issues
by Michael Marco

Position Paper on Tenofovir
by Yvette Delph

Ten Texts on Saquinavir
by Mark Harrington

TAGline is also available for download and printing as a portable document file (pdf).

— viene de la primera página —

Emini, líder del programa de inhibidores de proteasa de esta farmacéutica, supervisaría toda la investigación sobre vacunas en la compañía. Al mismo tiempo, algunos reportes sugirieron que este gigante farmacéutico ha decidido dedicar recursos corporativos adicionales y atención a su programa de vacunas del VIH. Apenas meses más tarde, en Septiembre, Chiron anunció que había contratado a Margaret Liu (antigua directora del programa de vacunas de ADN de Merck) para encabezar su programa de investigación de vacunas.

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN son creadas insertando uno o más genes del patógeno en estudio dentro de una pieza de ADN que funciona como "vector." El material genético puede entonces ser infectado directamente dentro de tejido muscular, a pesar que otros tipos de administración están siendo estudiados. El esfuerzo por una vacuna de ADN en Merck está basado en un acuerdo de licencias con Vical, una compañía biotécnica establecida en San Diego. En un experimento con tres chimpancés en la Universidad de Pennsylvania el año pasado, un tipo de vacuna (dual plasmid) basado en ADN de VIH parece haber inducido respuestas de ambos: anticuerpos neutralizantes y linfocitos T citotóxicos (CTL) que resultaron protectivos contra el reto heterólogo. Antes del experimento de la Universidad de Pennsylvania, vacunas de ADN no habían mostrado inducir respuestas protectoras en modelos de chimpancés. (N.B. Los monos fueron inmunizados ocho veces antes de ser retados y el virus usado en el reto fue de la cepa del laboratorio de MN-que esta relacionado estrechamente al de la cepa del laboratorio SF2 usado para producir la vacuna.)

En general, inmunización genética con "ADN desnudo" parece capaz de

inducir respuestas decentes de CTL, pero las respuestas de anticuerpos generadas por este método son relativamente débiles. Por esto, una nueva estrategia de varios equipos de investigadores, incluyendo el de Merck, es la de vacunar con ADN y luego estimular con una proteína de envoltura de VIH la cual puede inducir altos niveles de anticuerpos neutralizantes, a pesar de que algunos expertos en vacunas cuestionan la efectividad de los anticuerpos generados por proteínas de envoltura recombinantes.

Vacunas basadas en avipox y vaccinia

Igual que las vacunas basadas en ADN, los vectores vacuna provenientes de avipox (como el canarypox) son razonablemente exitosos generando buena inmunidad celular contra el VIH pero son más bien pobres inmunógenos para la estimulación de una respuesta de anticuerpos efectiva. Kent Weinhold de la Universidad de Duke, resalta que la actividad de los linfocitos T citotóxicos (CTL) es estimulada en solamente 50% de aquellos recibiendo la vacuna de estimulación primaria combinada del (ALVAC vCP205) del canarypox y gp120-y que menos del 12% mantienen esta actividad de CTL por más de un año. Viendo el lado positivo, las respuestas de CTL que fueron generadas fueron capaces de neutralizar células infectadas con muchos diferentes sub-tipos de VIH. Weinhold sospecha que las técnicas en uso actualmente para expandir y medir CTL en recipientes de vacunas pueden no estar detectando todos los CTL que están siendo generados. Un ensayo Fase II de estímulo con el vCP205 de Mérioux y gp120, con 420 pacientes, acaba de comenzar.

Adicionalmente al uso de virus de canarypox como vector, virus de vaccinia (cowpox) también han sido utilizados. Uno de los principales inconvenientes con un vector vaccinia es

que las personas que hayan recibido inmunizaciones contra el sarampión durante la infancia son candidatos probables de tener memoria inmunológica contra la vacuna. En la Universidad de Washington in Seattle, investigadores reportan que seis monos fueron protegidos contra retos intravenosos con VIH después de ser inmunizados con un vector vaccinia expresando el env del VIH seguido por estímulos con gp120. Investigadores suecos trabajando con una vacuna basada en vaccinia similares, por el contrario, reportaron poca protección en contra de reto a través de mucosas, que refleja más precisamente la ruta de transmisión predominante en el mundo.

Candidatos a vacunas vivas atenuadas

Una racha de actividad alrededor de las vacunas de VIH vivo atenuado comenzó el pasado otoño cuando la Asociación Internacional de Médicos en Cuidado del SIDA (IAPAC), establecida en Chicago, anunció que más de 50 individuos se habían presentado voluntariamente a participar en un estudio de una vacuna viva atenuada (cuyo apodo "delta-4" se refiere a que la vacuna contiene VIH vivo con cuatro genes suprimidos: nef, vpr, vpu y el factor de transcripción del sitio de enlace: "factor nuclear-B") de Ron Desrosiers de la Escuela Médica de Harvard. Desrosiers y otros equipos de investigación han mostrado que vacunas vivas atenuadas de VIS podrían proveer una impresionante protección en monos.

No obstante, preocupación acerca de la seguridad de las vacunas atenuadas comenzó a acumularse cuando reportes mostraron que monos recién nacidos y adultos habían desarrollado SIDA simiesco a causa de las vacunas. Por otro lado, al menos cuatro grupos separados de investigadores han reportado monos que muestran señales de inmunosupresión después

de recibir una vacuna de VIS vivo atenuado. Los monos recibieron VIS con supresiones en el gen nef (delta-nef) o en tres genes, incluyendo nef (delta-3). El reporte inicial de que la vacuna delta-3 podía causar SIDA en monos recién nacidos fue dado hecho en 1995 por Ruth Ruprecht de Dana-Farber. Estos reportes guiaron a algunos investigadores, incluyendo a Anthony Fauci del NIAID y Barry Bloom del Comité de Consejo sobre vacunas de ONUSIDA, a declarar públicamente que los estudios de vacunas vivas atenuadas en humanos serían prematuros.

Esto no ha aminorado lo mas mínimo la determinación de tres separados grupos para lanzar ensayos de una vacuna como esta en humanos. Adicionalmente al equipo de IAPAC, John Sullivan de la Escuela Médica de la Universidad de Massachusetts ha propuesto un estudio de la vacuna delta-4 en pacientes terminales de cáncer con tumores sólidos no tratables. De acuerdo a Sullivan, dado que pacientes terminales de cáncer tienen sistemas inmunitarios competentes con contéos normales de CD4, se podría obtener información importante de este ensayo. Un ensayo como este sería un "excelente prelude al lanzamiento de un pequeño estudio en humanos saludables voluntarios" defiende Sullivan.

Finalmente, John Mills, del Centro Macfarlane Burnet en Australia, y su equipo de investigación en Sidney han producido una vacuna viva que imita una cepa aparentemente debilitada de VIH conseguida en una población de pacientes sin progreso a la enfermedad por largo plazo, en Australia, infectados por un mismo donante de sangre. Estos nueve individuos tienen un largo segmento perdido en el gen nef (unos de los genes no estructurales del VIH con función desconocida) así como desarreglos en la larga repetición terminal (LTR), que es el sistema de control que regula la habilidad del virus para

replicar.

La vacuna de Mill va a ser producida en masa a partir de clones moleculares infecciosos haciendo una réplica de ADN de material genético del virus de la población de Sidney y usándolo como una vacuna. En contraste al VIH vivo que IAPAC está proponiendo, Mills cree que ADN infeccioso será menos costoso de producir, almacenar y administrar. (Una vacuna viva, como la propuesta por IAPAC, debe producirse en cultivos de laboratorios conteniendo células vivas bien caracterizadas, explica Mills. El único enfoque factible para producir grandes cantidades de VIH consistentemente es usar líneas de células humanas "transformadas." Pero en el pasado, el FDA ha sido renuente de aprobar el uso de esta líneas de células T transformadas para la producción de vacunas humanas.) "Si una estrategia de vacuna de VIH vivo atenuado va a ser practica en los países en desarrollo," explica Mills, "tendrá que utilizar el enfoque de la construcción de ADN." Ensayos humanos de la vacuna australiana podrían empezar a finales de 1998,

En contra de lo que podría describirse como un sentido renovado de interés en el desarrollo de vacunas de VIH, se mantienen significantes obstáculos científicos. Muchos concedores de la materia admitirán abiertamente que "Todavía no tenemos las herramientas indicadas" para desarrollar una vacuna de VIH efectiva. "Al mismo tiempo," afirma John Moore de Aaron Diamond, "es veraz (históricamente) el decir que no sabemos-en detalle-como funciona ninguna vacuna." De ese modo, mientras la competencia científica desde los enfoques basados en los laboratorios y los empíricos continua, es quizás notable que ensayos Fase I y Fase II de vacunas avanzan en Tailandia, Uganda, Brasil y, muy interesante, en Cuba, donde el Centro de Genética y Biotecnología ha empezado recientemente un estudio

Fase I de un candidato construido llamado TAB9, una vacuna basada en proteínas recombinantes de diferentes regiones de la espiral V3.

En un cándido reconocimiento de la competencia de intereses de carrera y comerciales que frecuentemente conducen las decisiones en los desarrollos de vacunas, Moore de Aaron Diamond dice que los regímenes actuales de estímulo primario y proteínas solubles van a fallar. "No funcionan en Fase I," dice Moore irónicamente, "así que la gente dice 'lanzémoslos en una Fase II mas grande.'" Todavía, en contra de toda la sofisticada genética molecular, hay aquellos que alegan que la mejor forma de encontrar una vacuna para aniquilar la epidemia mundial podría ser simplemente lanzar el mejor candidato en un ensayo a gran escala con humanos. Y si los apasionados defensores del enfoque de vacuna viva atenuada consiguen su camino, podrían ser los primeros, a pesar de los riesgos de seguridad a largo alcance.

Usarlos. Perderlos.

Las señales mas claras de la infección con el VIH y del SIDA son un deterioro gradual del sistema inmunológico y el subsiguiente desarrollo de infecciones oportunistas que debilitan y eventualmente mata a los infectados con el virus. El deterioro del sistema inmunológico en la infección con el VIH es cualitativa y cuantitativa. Mucho antes del agotamiento del número absoluto de células T CD4+, comienzan a aparecer deficiencias funcionales en la habilidad del sistema inmunológico para responder apropiadamente al VIH y a patógenos comunes.

Este desarreglo de la respuesta inmunológica es una parte importante de la patogénesis de la enfermedad. Este deterioro del sistema inmunológico, en particular la habilidad de las células T CD4+ de proliferar y producir

citokinas en respuesta al reto antígeno del VIH y de patógenos oportunistas como el citomegalovirus (CMV), es el tema de dos recientes documentos. Estos estudios tocan el tema desde un ángulo específico: viendo los casos en los cuales la función inmunológica se mantiene durante la enfermedad del VIH.

Explorando estas circunstancias especiales, ambos papeles proveen pistas acerca de como podríamos restaurar el sistema inmunológico en personas con VIH y contrarrestar el virus. El primer estudio, de un equipo de investigadores bajo la dirección de Bruce Walker en el Hospital General de Massachusetts en Boston, analiza las respuestas de las células T CD4+ específicas del VIH en sobrevivientes de largo plazo a la infección con el VIH. Estos sobrevivientes de largo plazo han estado infectados hasta por 18 años, tienen números normales de CD4+ y cargas virales indetectables, no han mostrado progresión clínica de la enfermedad y nunca han estado en terapia antiretroviral.

Generalmente en la infección con el VIH, las respuestas de células T CD4+ específicas del virus son bajas o inexistentes. Esto puede ser porque las células CD4+ específicas del VIH son aniquiladas durante la infección inicial, al ser las primeras llamadas a combatir el invasor viral. Sin embargo, en modelos (con ratones) de infección viral crónica, una vigorosa actividad de las células T CD4+ es importante para mantener una respuesta inmunológica efectiva. Basado en esta evidencia, el equipo de Walker quiso ver si los sobrevivientes a largos plazos de infección con el VIH tenían respuestas inusuales de células T CD4+. Su corazonada fue correcta.

El grupo de investigadores de Massachusetts encontró respuestas proliferativas fuertes de CD4+ específicas del VIH y la concomitante produc-

ción de citokinas anti-VIH por células CD4+ específicas del VIH en sobrevivientes a largos plazos de infección con el VIH. El grupo de Walker también consiguió que la mas fuerte respuesta proliferativa específica contra el VIH esta relacionada con las mas bajas cargas virales en el grupo en estudio (aunque esta correlación no se pudo mantener en un segundo grupo analizado). Muchos de estos individuos tenían también vigorosas respuestas de anticuerpos y de célula T citotóxicas—otro signo de que sus sistemas inmunológicos podrían estar conteniendo el virus.

Después de establecer la importancia de la respuesta proliferativa de CD4+ en el control de la infección con el VIH, el equipo de Walker buscó como poder reproducir este fenómeno en personas recientemente infectada con el virus. Iniciando potente terapia antiretroviral durante la infección primaria, el equipo de Walker fue capaz de generar fuertes respuestas proliferativas al VIH en sus pacientes.

Probablemente, esto se logró rescatando de la muerte células T CD4+ específicas al VIH, durante la alta viremia asociada con esta fase de la enfermedad. Sin embargo, ha sido mostrado en otros estudios que los individuos que inician terapia antiretroviral tarde en el curso de la enfermedad generalmente no son capaces de recuperar vigorosas respuestas específicas contra el VIH, probablemente porque han perdido estas células T CD4+ específicas al VIH durante la infección primaria.

¿Significa esto que a menos que la terapia sea iniciada durante la infección primaria, las vigorosas respuestas de células T CD4+ específicas al VIH están perdidas para siempre, exceptuando aquellos pocos afortunados que son sobrevivientes a largo plazo con la infección del VIH? Quizás no.

El grupo de Walker mantiene la posibilidad de restaurar la respuesta proliferativa en estos pacientes al inmunizarlos con vacunas de VIH. En un modelo con monos, fuertes respuestas proliferativas al VIH fueron generadas al administrar una vacuna de ADN a estos animales. Quizás el concepto de inmunización terapéutica en la infección con el VIH amerita otra mirada—para ver si podemos estimular ciertas respuestas inmunológicas en personas en potente terapia antiretroviral.

Louis Picker, en el Southwestern Medical Center de la Universidad de Texas analiza la naturaleza de los déficits funcionales en la respuesta inmunológica en SIDA. El grupo de Picker está usando una nueva técnica que emplea citometría de flujo para medir y describir las respuestas de células T con memoria específicas al antígeno. Ellos esperan conseguir algún “conocimiento de los mecanismos de la destrucción y de la reconstitución inmunológica” al examinar la respuesta de las células T específicas al antígeno a lo largo de el curso de la enfermedad del VIH. Ellos han enfocado su investigación en las respuestas de las células T CD4+ específicas al CMV, debido a la prevalencia de esta infección oportunista en personas infectadas con el VIH.

¿Porqué el grupo está viendo incrementada reactividad a patógenos oportunistas incluso entre individuos substancialmente inmunocomprometidos? Picker explica este fenómeno invocando recientes investigaciones en la naturaleza de las respuestas de células T con memoria. De acuerdo a las últimas teorías, el número y función de cualquier tipo de células específicas a cualquier antígeno es gobernado por un microambiente cambiante en los tejidos donde estas células residen. El factor mas importante determinando el destino de

estas células es una competencia por el número finito de "nichos" en el cuerpo. Una de las influencias más importantes en la supervivencia de una célula T específica a un antígeno dado es la disponibilidad de antígeno. Esto significa que células T que encuentran su respectivo antígeno más regularmente superarán aquellas células T que raramente o nunca entren en contacto con su antígeno. Células T específicas de un antígeno dado pueden incluso ser conducidas a la extinción al expandir el número de células T con otras especificidades.

En personas no infectadas con el VIH, los cambios en el repertorio de respuestas de células T con memoria debido a este fenómeno son probablemente muy lentos a causa del "relativamente bajo nivel de patógenos microbiales de la sociedad Occidental." Por el contrario, en la infección con el VIH la transformación de células T es incrementada notablemente. Picker conjetura que la alta tasa de transformación de células T en la infección con el VIH y las altas tasas de exposición al CMV en sujetos VIH+ puede estar causando la supervivencia de los clones de células T específicos al CMV durante todos los estados de la enfermedad.

En su modelo, las células T específicas al CMV superarían las células T específicas a patógenos encontrados menos comúnmente, como paperas o tétano. Este mecanismo puede ser un

intento del sistema inmunológico de compensar para compensar la disminución global en células T CD4+ en la infección con el VIH, al promover la supervivencia de las células T que son reactivas con antígenos más comunes y más probables de constituir una amenaza para el anfitrión. Cuando incluso ni este mecanismo compensatorio puede proveer suficientes células T capaces de combatir un determinado patógeno, la respuesta inmunológica puede fallar y se desarrollan enfermedades oportunistas tarde en el curso de la enfermedad.

¿Cuáles son las repercusiones terapéuticas del trabajo? Se está tratando ahora de descubrir si las células T específicas al CMV se pierden tarde durante la enfermedad mientras este mecanismo homeostático de reemplazo de células T pierde su batalla contra la infección con el VIH. Si estas células no están perdidas, querría ver si terapia antiretroviral potente sería capaz de rehabilitar una población substancial de clones específicos al CMV que sean capaces de contener el avance clínico de la enfermedad del CMV.

Señales inquietantes vienen de un reciente estudio de terapia antiretroviral altamente activa (HAART) en el cual los pacientes fueron capaces de dejar de tomar la terapia de mantenimiento contra el CMV sin recurrencia de la enfermedad del CMV. ¿Están recuperándose sus sistemas

inmunológicos? Parece que pudiera ser. Incluso pacientes con respuestas proliferativas bajas al CMV podrían ser capaces de ser "vacunados" con antígenos de CMV para reforzar las defensas anti-CMV de sus cuerpos después de terapia antiretroviral exitosa. Estas son algunas de las intrigantes posibilidades que están floreciendo en el nuevo mundo de la inmunología del VIH en la era de la HAART. †

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 Aguilas

Board of Directors
Barbara Hughes
President

Laura Morrison
Secretary/Treasurer

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

Founding Director
Peter R. Staley

Senior Policy Director
Mark Harrington

Infections and Oncology Project
Michael Marco

Antiviral Project
Yvette Delph, M.D.

Administrative Director
Regina Gillis

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.
David Geffen

Michael F. Giordano, M.D.
Elizabeth Glaser (*In memoriam*)
Margaret A. Hamburg, M.D.
David D. Ho, M.D.

Mike Isbell
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.)