

Suivez La Piste

HIV Specific CD4 Cell, Holy Grail of Immune Control, Is Hunted Down in Paris Laboratory

An antibody called IgG2

It's been five years since Bruce Walker and his Harvard colleagues first proposed the key role of CD4 T cells primed specifically to target HIV. These cells, Walker (and later other groups) hypothesized, may typically be wiped out within the first few weeks of HIV infection, but if preserved could potentially control the infection and prevent disease. Subsequent research attempts to maintain this special CD4 cell subgroup (mostly through immediate treatment upon infection) have met with some—but not uniform—success. And as studies progress, it turns out that the task may be more complicated than it appeared initially, with new data suggesting that these CD4 responses may not be wiped out but rendered dysfunctional.

Long-term non-progressors (LNTP) remain a valuable resource for teasing out the precise components of the immune system responsible for keeping HIV infection at bay. In all of Europe, the laboratory group that is, arguably, in hottest pursuit of the missing pieces to this immunological puzzle is Paris-based doctor Brigitte Autran. Richard Jefferys reports on the status of her group's work—and hints at what new discoveries we might expect later in the year.

— continued on page 5 —

"Perhaps, in my 81st year, I am too mindful of soon meeting Him, but I know that, like the Samaritan traveling from Jerusalem to Jericho, we cannot turn away when we see our fellow man in need."

Senator Jesse Helms on his last-minute request for \$500M in funding to combat AIDS in Africa. His final term will end in January 2003.

Source: The Washington Post

Éramos Una Vez Guerreros

Cadáveres Llevados En Protesta, Golpes Legislativos Furtivos, Y La Devastación Que Era Berlín

* * *

'Somos científicos no alquimistas'

* * *

Para TAG, el año 1993 comenzó con un ímpetu y un empujón. La elección de Bill Clinton como presidente liberó un torrente de iniciativas legislativas cuales se habían bloqueado abajo de la primera administración de George (H. W.) Bush. Arriba en la lista era la reautorización de la legislación sobre los Institutos Nacionales de la Salud ("NIH," por sus siglas en inglés), que había sido bloqueada debido a la oposición por la derecha sobre la investigación biomédica enfocando en el tejido fetal y células de tallo—los asuntos que han movido una vez más al centro del debate político bajo el segundo Bush.

— sigue en la página 9 —

Flying the Coop

Giant Prophylactic Enshrouds Senator's Suburban Home; New Era Of Inside/Outside

'Putting TAG on the map'

As part of our on-going anniversary year series of interviews and commissions by the organization's founding members, TAGline caught up with founding director, long-time administrator and high-risk brainstormer Peter Staley one bright summery April afternoon in Chelsea. Over the course of a couple of hours, Peter traced through his final embattled days with ACT UP/New York, the extraordinary early successes of the new break-away group he would call TAG and what many now see as a watershed year for AIDS treatment activism.

TAGline: I thought it might be interesting to begin with the last days of ACT UP and the first days of TAG.

Staley: Yeah, sure. Not that many people know the "pre-history" of TAG, as I call it. During my final years in ACT UP, I was already suffering under the burden of the in-fighting and the personal attacks. There were a lot of us who were. I started looking for a way out.

I had been thinking about it for a long time and then in the summer of 1991... ACT UP had gotten very big on its affinity group structure so I thought maybe I could use that in a different way to set up

— continued on next page —

— continued from first page —

a transitional process whereby we create an affinity group of ACT UP but also surreptitiously have an organizational structure—and our own checking account—which made it very different from other affinity groups which used the ACT UP bank account.

So I think it was July of '91 I filed a D.B.A. for Treatment Action Guerrillas. And then with that opened a checking account ... created a board of directions with a simple organizational, what's it called? That says what your purpose is?

TAGline: Mission statement. You and who else?

Staley: I remember we were required to have at least three people on the board. So it may have just been Derek [Link] and Garance [Franke-Ruta] and myself. There might have been a third, whom I can't remember now. Derek Link at the time was living across the street from me on East 7th street.

TAGline: Oh yeah, that's right.

Staley: I remember at his apartment one night we came up with the idea, came up with the name, and the logo. The logo was actually designed pretty early on, that summer, because we used it for the Helms action.

TAGline: How much of this was a chicken and egg thing? How much of this was a spin off of you guys' already being together to do the Helms thing and how much of it was explicitly your getting together to plot your departure from ACT UP?

Staley: I was pretty explicit. From the get go I was telling people that I was setting this up to be independent of ACT UP and as a place for us to split off if we wanted. I started basically campaigning to put the idea out there, saying, "This is getting nuts with ACT UP. Let's split, and we can to

this."

TAGline: And the Helms action was to be your first big signature action?

Staley: Yeah, it was a way to put the Guerrillas on the map and, yeah, starting to do things within a fairly new structure

We took those designs and faxed them out to about five companies that made custom made inflatables for used car lots and things like that. We got quotes ranging from \$3,500 to \$15,000. I took the \$3,500 one, and they were able to do a very quick turnaround too. It was a company outside of Sacramento, California, I think. We told them it was for a backyard benefit at a house in Long Island—so they wouldn't know that we were planning to break the law in an action against a U.S. senator.

At the time I was working with this guy from Greenpeace who was an expert on sophisticated techniques of civil disobedience.

that I'd never really envisioned before.

This was all planned in August of '91. At the time I was working with this guy from Greenpeace who was an expert on high end sophisticated civil disobedience techniques—which we used at the Astra action. Hooking up underneath trucks with pipes, things like that.

TAGline: Like what you used at the Burroughs Wellcome action where you drilled through walls barricading yourselves into their offices and granting interviews with the media via cellular phones?

Staley: No, that was way before.

TAGline: But that was kind of sophisticated.

Staley: Yeah, but that we dreamed up on our own.

We started talking to the Greenpeace guy about other techniques. He actually came with me down to D.C. to scope out Helms' house after we got the address from public records. He had a place in Arlington [VA], a simple little colonial—with a very steep roof! We took pictures of it. Based on an average door size, we were able to out-measure the entire house. And then we designed on our own how a condom would cover the house.

Staley: I've never told this to anyone before, but I guess it's okay to tell it now. David Geffen had heard about what we were planning, and that we didn't really have the money to pull it off. He came up to me one day on the beach at Fire Island with a big stack of bills. He stuffed the wad in my hand and said simply, "Go do it."

About a week later it was delivered and we went up to Marvin Shulman's house in New Paltz to practice suspending it. We painted a message on it, "Jesse Helms: Deadlier Than the Virus." We put together a group of seven of us: myself, Derek and Garance, Sean Strub, and three others. We rented a truck, portable generators, fans to blow the thing up. And a humongous ladder to get to the top of the roof.

Sean and I were the roof guys, which was a really dangerous job 'cause Helms' roof was very skinny and steep along the very top. From there we would unroll the thing and throw down all the lines to anchor it.

TAGline: And how long did it take before the TV crews arrived?

Staley: About five minutes. The press had been called beforehand and they were arriving during the blow-up. There was

— continued on page 4 —

TAG at 10: The Year 1994

- Jan 7 FDA approves *Bactrim* and *Septa* (trimethoprim/sulfamethoxazole) for prevention against PCP—fourteen years after the first AIDS PCP cases were reported.
- Jan 18 TAG meets with Genetics Institute about IL-12 study results. (The IL-12 treated monkeys had died.)
- Jan 21 Obscure struggles in D.C. over OAR's consolidated budget authority resolved in OAR's favor, this time.
- Jan 23-29 Keystone Pathogenesis meeting, Hilton Head, NC. Depressing news on all fronts. Protease inhibitors are associated with the emergence of drug resistance just like all previous anti-HIV drugs. Gregg speaks on vaccine trials, and Mark on "the crisis in clinical trials."
- Feb 9 Mark's ex-lover, Jay Funk, dies of AIDS-related pulmonary KS in New York at the age of 35. NIH Director Varmus asks immunologist William E. Paul to become first full-time OAR director.
- Mar 1 TAG meets with Harold Varmus, Bill Paul, Tony Fauci, to discuss OAR implementation.
- Mar 2 TAG meets with Liposome Technology Inc., makers of the KS drug *Doxil*, to discuss expanded access.
- Mar 11 Mark Harrington and Michael Marco meet at NCI with Sam Broder and Bob Gallo.
- Mar 14 7:30 a.m. "City AIDS Actions" demo at NYC City Hall over the Giuliani budget cuts.
- Apr 4 TAG's Peter Staley named to National Task Force on AIDS Drug Development (NTFADD).
- Apr 14 Mark testifies at NTFADD on "20 action items for the NTFADD." Tense TAG/GMHC dinner with NIAID's Tony Fauci, Jim Hill.
- May 20 Gregg Gonsalves ad hoc rep to FDA Antiviral Drugs Advisory Committee.
- Jun 7 Low-dose saquinavir data emerge from ACTG 229.
- June TAG works on proposal for large, simple trial of saquinavir, to combine larger sample size with greater statistical power and a randomized expanded access program.
- Jun 24 FDA grants Bristol-Myers accelerated approval for d4T (*Zerit*).
- Jun 30 TAG's Gonsalves, Harrington, Staley profiled by Laurie Garrett as "Toxic Avengers" in *New York Newsday*.
- Jul 11 Notorious TAG/FDA meeting to discuss TAG's proposals for larger, faster protease inhibitor studies.
- Jul 22 Michael Marco completes "*The KS Project Report*" for TAG.
- Jul 28 Disappointing meeting with Merck about their protease inhibitor indinavir. "No access, no answers."
- Aug 5 FDA grants Hoffmann-La Roche approval for ddC (*Hivid*) as monotherapy. No one will ever know why.
- Aug 7-11 Yokohama AIDS Conference. Never have so many traveled so far for so little.
- Aug 8 In the year's only treatment-related good news, FDA grants Burroughs-Wellcome approval for the use of AZT for prevention of mother-to-child HIV transmission, based on the surprising results of ACTG 076.
- Aug 10 In Yokohama, Gregg gives talk on his Basic Science report.
- Aug 11 In Yokohama, Mark debates Joep Lange on "When to Start" antiretroviral therapy, likening early treatment to "Burning your last candle at noon and being left in the dark at night when you might really need the light."
- Aug 13 Business weekly *Barron's* misinterprets TAG's position on accelerated approval. National controversy erupts.
- Sep 12-13 FDA antiviral drugs advisory committee hearing on accelerated approval. Activist pie fight.
- Oct 17 TAG calls for saquinavir parallel track, and larger clinical trials.
- Nov 1 Meeting in Nutley, New Jersey, with Roche CEO Jurgen Drews to discuss saquinavir.
- Dec 3 Activist, PWA, and Pediatric AIDS Foundation co-founder Elizabeth Glaser dies of AIDS in Los Angeles.
- Dec 9 Michael Marco and Mark Harrington present TAG's KS policy recommendations to NCI leadership in Bethesda. (NCI is taking over funding of the AIDS oncology effort from NIAID.)
- Dec 22 FDA approves *Cytovene* (oral ganciclovir) for treatment of CMV retinitis. Unfortunately, the drug is not as effective as the intravenous form.
- Dec 28 OAR Director Bill Paul invites Mark to join the AIDS Research Program Evaluation Working Group ('the Levine Committee') to do the first comprehensive outside evaluation of the \$1 billion NIH AIDS research program.

—continued from page 2—

great coverage. It ended up getting that end-of-the news news slot. You know, the major networks always send out some funny little story to all the affiliates that they play for those ten seconds at the end of the local newscast? "This amazing story from suburban Virginia..." It aired on local channels all over the country!

The impact was such that Helms actually felt the need to comment on it on the Senate floor. Our whole goal was this vague notion that he had terrorized us for years and was our number one enemy—but nobody had ever counter-attacked. He had gotten off Scot free from the AIDS community—and he raved about it!

We hoped that he'd have a slight change of heart. And also maybe the Senators he worked with would have a laugh at his expense, which might marginally diminish his effectiveness on the Hill. It's not something you can measure in any rigorous way, but there were very few "Helms amendments" on AIDS after that—and certainly far fewer that were passed. And now, of course, he's talking about wanting to do something about AIDS in Africa.

TAGline: Yeah, I read about that in the Salt Lake City paper in February.

Staley: Yeah, and it was a big story in the Charlotte *Observer*. They even mentioned the condom action. So, that was actually TAG's first great moment. It put us on the map.

TAGline: And after that was the Astra zap in Massachusetts?

Staley: Yeah, that action got a lot of press. It made *Sixty Minutes*. The local police department up there threatened to sue *Sixty Minutes* for having prior knowledge of our plans. So it got a lot of great press. But as we got pulled out from underneath those trucks a lot of us said that was *it*

for civil disobedience. It was kind of a psychological turning point. It was ... you realized ... for the media and, more importantly, for the public, we were becoming a broken record. That even if we broke through and got press—which the Hoffmann-La Roche action did [later that

had the foresight to distribute its analysis of AIDS research at the NIH. The legislators read it and were very impressed. They thought, "We can use this in legislation that is coming up." The NIH was being reauthorized at that time, and so they basically copied verbatim our recommendations and set them into legislation to create a more powerful Office of AIDS Research. And so the battle was joined. NIH fought it. Fauci fought it hard.

TAGline: Against it.

We had become a broken record.
Even if we got press, the public would see the images on TV and say,

'Oh, it's another AIDS demonstration.'

same winter in Nutley, NJ] big time. They showed it live on the national morning news programs! — the public would see the images and just say, "Oh, it's another AIDS demonstration." They wouldn't know the issue. They wouldn't stop to learn about the issue. They wouldn't stop and say, "Oh, my god..." We had really lost a lot our uniqueness and the ability to get our message out—and therefore we lost the ability to effect change.

At the same time, the "inside" work that T+D had gotten so good at—and that TAG began to really pursue in earnest—was becoming a well oiled machine. There was no door that was closed to us anymore. So we didn't have to demonstrate for that. We could get through any door, including Congress—which was something ACT UP had largely ignored during its history. In ACT UP we never did anything on a Congressional level. All of a sudden we were hot on the Hill—as TAG—once we had shed the bad boy image.

TAGline: Was that because of the coincidence with a new administration?

Staley: Several things. Clinton coming into office, certainly. We also had some friends both on the Senate and House side: Kennedy's office and Waxman's office, who wanted to do something—who *had* been doing something. TAG

that time. And it passed: out of committees and onto the floors—and Clinton signed it. It was incredible. The first year of a not-for-profit's life ... to have a major legislative victory like that. Which was, by the way, done very much in conjunction with amfAR, PAF and AIDS Action Council. And that was another thing that showed TAG's [maturity] over ACT UP's: where ACT UP tended to act alone and do very little coalition building, we realized we didn't have much name recognition on the Hill, so we started meeting weekly and then every other week with GMHC, AIDS Action Council and amfAR. Meeting in amfAR's board room.

TAGline: "We" being?

Staley: Me, Mark Harrington, Gregg Gonsalves. Mathilde Krim. David Barr. Derek Hodel, who was head of AIDS Action at the time. So those were great times. Since then, we have had a lot of little victories, but nothing on the scale of those early days. Since then it's been more what I like to call "greasing the wheels of AIDS research," both public and private. We've done good greasing year after year. It is an important role—and a unique one. No one else was doing it. And it is our forte. †

Renowned Parisian immunologist Brigitte Autran helped kick off the first full day of this year's retrovirus conference with a half-hour plenary on immune reconstitution and correlates of long-term non-progression. Autran began by reviewing seminal work from her group at the Hôpital Pitié-Salpêtrière, originally published in the journal *Science* in 1997. These studies described the rapid redistribution of mainly memory CD4 T cells from the lymph nodes after HAART initiation, accompanied by a precipitous decline in markers of immune activation and followed by a slow but steady increase of naïve T cells over subsequent years. Concomitant improvements in T cell responses to common opportunistic pathogens were also reported. All of Autran's initial observations regarding HAART-induced immune reconstitution have since been confirmed and extended by other research groups.

The one type of immune response that is typically absent or weak in HAART-treated individuals is HIV-specific; CD4 T cell responses to the virus can be hard to detect and, if detectable, may be functionally compromised. CD8 T-cell responses are typically detectable but also show evidence of functional defects and appear unable to keep pace with viral evolution. The new research priority for Autran's group is to ascertain whether this apparent deficit in HIV-specific immunity can be addressed with therapy. As a first step, a cohort of long-term non-progressors (LTNP) was analyzed in order to try and define clear correlates of immunologic control of HIV infection. No factors related to the infecting virus were identified, but a number of associations relating to the immune response emerged.

As reported by others, certain class I and II HLA genotypes are more common in LTNP, suggesting that the ability

of both CD8 and CD4 T cells to recognize and respond to HIV is a key variable influencing the outcome of infection. Using an *ELISpot* assay to identify HIV-specific CD8 T cells based on their ability to produce interferon-gamma, Autran reported that stronger and more broadly

es drive B-cells to make a particular class of antibody called IgG2. Although many studies have measured HIV-specific antibodies in infected individuals, Autran's colleague Nicole Ngo-Giang-Houng looked specifically for those belonging to the IgG2 subclass, reasoning that they might be a marker for robust, Th1-type HIV-specific CD4 T cell activity. As reported last year, she found that IgG2 antibodies targeting HIV's gp41 protein were strongly associated with persistent LTNP status. Perhaps surprisingly, the presence of these antibodies was not linked to an ability to neutralize two primary isolates or the lab strain HIV-LAI.

Autran updated these findings at the Seattle retrovirus conference by assessing whether maintenance of LTNP status (over five years of follow-up subsequent to study entry) could be predicted by combining the IgG2 and *ELISpot* CD4 T cell results. The analysis revealed that a strong HIV-specific CD4 T cell response (over 170 spot-forming units or SFC in the *ELISpot* test) and the presence of IgG2 antibodies directed against gp41 correlated strictly with LTNP status. One hundred percent of individuals with these responses maintained their non-progressor status over five years of follow-up. In contrast, more than half the individuals with the same HIV-specific CD4 T cell response but no gp41-specific IgG2 antibodies experienced disease progression during this period. Over 80% of the individuals in the remaining two categories (those with gp41-specific IgG2 antibodies but lacking a strong HIV-specific CD4 T cell response and those with neither IgG2 nor a strong CD4 T cell response) developed progressive disease.

Having outlined the immune responses that may protect against progression, Autran described the strategies her

— continued on next page —

HIV-specific T cell activity by fiat?: Studies currently underway in France

Study	Vaccine	Stage of Infection
ANRS 094	ALVAC vCP1433 (<i>gag, env</i> , epitopes from <i>nef</i> and <i>RT</i>)	Chronic
ANRS 093	ALVAC vCP1433 + lipopeptides + IL-2	Chronic
ANRS 095	ALVAC vCP1433 + lipopeptides + IL-2	Acute
QUEST	ALVAC vCP1452 (<i>gag, env, pro</i> , epitopes from <i>nef</i> and <i>RT</i>) +/- <i>Remune</i>	Acute

— continued from preceding page —

research team is employing to try and create (or boost) the same type of HIV-specific immunity in people with acute and chronic HIV infection. The current goals are straightforward: to use candidate vaccines in conjunction with HAART in order to induce strong, broad and durable HIV-specific CD4 and CD8 T cell responses, in the hope of reducing the viral load "set point" when HAART is stopped and thus extending the time that drug therapy can safely be withheld.

A number of studies are under way (see table above) using just about every vaccine that's been shown to be safe and to induce at least a meager level of HIV-specific T cell activity: ALVAC, lipopeptides and *Remune*. Autran coyly referred to "encouraging intermediate results" from these studies, which indicate that new HIV-specific CD4 T cell responses can be induced in both primary and chronic infection. She reported that the frequencies of these responses are comparable to LTNP in vaccinated individuals with primary infection, but are slightly lower in study participants with chronic infection. CD8 T cell data are still pending. Additional trials are now being planned with newer and potentially more immunogenic vaccines such as Merck's DNA/adenovirus combination product. †

Not to Be Sneezed At: Merck's HIV Vaccine Program

In a rapid-fire half-hour plenary session, Merck's head of HIV vaccine research

Emilio Emini reviewed the company's development program and unveiled the first human immunogenicity data from phase I trials of their DNA and adenovirus type 5 (Ad5) constructs. Currently, both vaccines contain only the *gag* gene from HIV-1 (clade B) but Merck plans to add *nef* and *pol* as the program moves ahead.

Emini outlined the studies that are in progress in both HIV negative and HIV positive volunteers (Merck is also pursuing these vaccines as potential therapeutics).

DNA HIV gag vaccine. The ongoing program involves two doses (1mg or 5mg) of *gag*-expressing DNA in saline or with one of two adjuvants: aluminum phosphate or the experimental nonionic block co-polymer CRL-1005.

Adenovirus 5 (Ad5) HIV gag vaccine. Separate trials are evaluating four escalating doses (108, 109, 1010 and 1011 virus particles or vp) of the *gag*-expressing Ad5 vector and the final phase of the program (which began in January) is offering recipients of the DNA vaccine an Ad5 booster immunization.

Emini presented data from the separate phase one studies of the DNA and Ad5 candidate vaccines, both conducted in HIV-negative volunteers.

An interesting facet of Merck's vaccine

development program involves analyzing the potential of HIV-specific T cells to recognize viruses from multiple clades. Emini reported that the Merck team has looked at T cell responses in HIV-infected individuals from the US, Brazil, Thailand and Malawi (infected with viruses from clades, A, B & C) and assessed their ability to react against a panel of clade B-derived consensus peptides (comprising the viral proteins *gag, pol, nef, rev* and *tat*) in an *ELISpot* assay. Both the frequency and magnitude of the response to *gag, pol* and *nef* was indistinguishable by region, indicating substantial cross-clade reactivity. The proteins *rev* and *tat* induced a lower level of T cell response from all study participants, and individuals from Malawi did not appear to respond to clade B *rev* and *tat* at all.

Emini closed his presentation by outlining the results yet to come, which include immunogenicity data from the highest (1011 vp) Ad5 dose and the DNA/Ad5 prime-boost approach in HIV negative volunteers, as well as the safety and immunogenicity information from ongoing trials of these vaccines in HIV-infected individuals. Merck anticipates that these results will become available sometime in the summer of 2002. †

Activismo = Esperanza

Padrino de TAG Provoca Luchas del Pasado, Presente, con Humildad, Nostalgia y

'Poliannas sobre vacunas'

Hace diez años, un grupo de nosotros del Comité para Tratamiento y Datos de ACT UP/Nueva York dejamos la organización para fundar el Grupo de Tratamiento y Acción. Cuándo esto aconteció, yo había estado en Nueva York sólo un año y había crecido apenas está acostumbrado a las emociones vociferantes y vertiginosas del activismo sobre el sida de la ciudad cuando nosotros nos escapamos del alboroto anárquico de la Sala Mayor de Cooper Union en los límites conspiratoriales del apartamento de Charlie Franchino. Entonces lo de Marvin Shulman.

Mientras la mayor parte de mis nuevos cohortes de TAG había estado por los fuegos de los días tempranos del ACT UP, era nuevo al activismo de sida, habiendo afiliadome sólo en una sección bastante pequeña de ACT UP/Boston en 1990. Cuando yo llegué a Nueva York, yo trabajaba como un técnico en un laboratorio molecular de la biología a la Universidad de Columbia, pero encontré rápidamente mis anocheceres y los fines de semana absorbido por el trabajo del grupo nuevo. Era claro a mí como 1992 llegaba a su fin que era apasionado acerca de lo qué TAG hacía y que quería dedicar más tiempo a esta infusión extraña de la ciencia, la política, la crítica cultural, el amorío, el compañerismo y la cólera.

En el último número de TAGline, Mark Harrington describió parte del trabajo que hacíamos junto y mientras estoy tentado a rememorar, yo lo pensaba

quizás sea más importante echar una mirada a dónde están nosotros ahora, después que diez años, y dónde quizás estaremos nosotros en otra década.

La epidemia ha cambiado drásticamente desde que TAG comenzó. Qué pareció primero comenzar como una epidemia entre homosexuales urbanos y usuarios de drogas en los estados unidos ha cortado claramente su vía peor por comunidades heterosexuales en Africa y Asia y entre comunidades pobres de Afroamericanos y Latinos en nuestro propio país. El sida es ahora una enfermedad de los pobres, y la mayor parte del hombres gay que eran la vanguardia de activismo del sida han sido muerto, se han jubilado o han hundido en la amnesia antirretroviral, donde ellos pueden ignorar la fuerza de la epidemia, erigir una pared de la negación que las drogas los mantendrá de su alcance.

El activismo para tratamiento en EE.UU. ahora se fía de una banda pequeña de alumnos de las secciones de ACT UP en Nueva York o San Francisco, un grupo dispersado de líderes menores como éhos del ACT UP/Filadelfia, y unos pocos individuos que han venido a la causa desde Oakland de Madison al Newark, pero que permanecen ampliamente aisló y sin apoyo. Nunca ha sido más claro que necesitamos resolver una manera de sostener el trabajo de activismo de tratamiento y sostener a gente nueva para dedicar sus esfuerzos a la causa. Necesitamos activismo de sida más que nunca, para mientras hay algunos éxitos dispersados sobre los pasados diez años, las cosas son mucho peor que cualquiera podría haber predicho en esos días en el apartamento de Charlie, o en el desván de Marvin.

Muchos descontarán mi penumbra y el destino, señalando a la venida de HAART en el centro de la ultima década. Sin embargo, a pesar de Andrew Sullivan la contienda descuidada en

1996 ese inhibidores de proteasa deletréo el fin de sida, ellos ciertamente no le ofrecen ninguna esperanza a los millones de gente del mundo que no tienen acceso y sólo proporciona un aplazamiento limitado para los que los toma como yo hago.

Mientras las drogas nuevas contra VIH están en la tubería, inclusive esos dirigido en blancos novedosos como la entrada viral, no está claro que la tasa del desarrollo de fármacos llevará el mismo paso que la tasa de mutaciones virales que sobrepasa cada utilidad sucesiva de agentes. Activistas de tratamiento de sida deben estar ayudando a espolear investigación básica para que blancos sinceramente nuevos tal como vif y RNaseH que se puedan ser explotados para el uso terapéutico; empujar para programas de acceso para ellos que no están de PWAs ensanchados más grande tenga que jugar el equivalente terapéutico de la lotería Powerball para acceso a agentes nuevos; empujar el NIH y las compañías para hacer el importante, grande, randomizado, los estudios a plazo largo que son necesarios para acertar. Los efectos dístales de estos agentes con el tiempo y los riesgos y beneficios clínicos de estrategias diferentes de administración; pedir al Congreso y la Agencia de Alimentos y Drogas de EE.UU. para obligar las empresas farmacéuticas hacer estos estudios importantes de la fase IV en vez de regalar la tienda a ellos basándose en datos de 48 semanas de carga viral.

Activistas serían sabios empujar para una inversión nueva en la investigación básica en el inmunología humano y las interacciones entre el sistema inmune si deberemos tener jamás una terapia basada inmune o una vacuna contra VIH.

Uno de los acontecimientos más tristes para mí sobre los diez años pasados es la ascensión de la Poliannas rabiosa de

— sigue en la próximia página —

— viene de la página anterior — vacuna (quienes llamo los Hecklerites) cuando ellos subestiman constantemente las complejidades del desarrollo de una vacuna contra VIH a un público crédulo y optimista, mucho como Secretario de la oficina sobre la Salud y Servicios Humanos (de Ronald Reagan) Margaret Heckler hicieron cuando ella pronosticó que tendríamos una vacuna para sida dentro de cinco años en 1984.

Como el científico de la Harvard Medical School Dr. Ronald Desrosiers, el director del New England Primate Research Center ha dicho, "Fallo de entender donde este optimismo viene el hallazgo de totalmente asombroso, al grano de lo es irresponsable, en muchos casos. ¿Qué piensan ellos?" Estos son los investigadores, los oficiales y activistas que nunca han visto un inmunogeno ellos no habían querido poner en ensayos de fase III, ignorando cualquier investigación que hace parece señalar a sus insuficiencias de su vacuna favorito, diciendo que datos sobre inmunicidad animal o humano o de ruptura no significan nada desde que nosotros no sabemos cuales son las correlaciones de protección. Diciendo que monos no son hombres.

El desarrollo de una vacuna que protegerá verdaderamente contra la infección de VIH es una tarea que intimida. Aún los aumentos substanciales en la financiación de vacuna en el NIH y el establecimiento de instituciones como la Iniciativa Internacional de Vacuna para Sida nos garantice algo como éxito. Richard Jeffreys, nuevo director de TAG sobre ciencia básico, ofrece una evaluación de sobria de las perspectivas para una vacuna en el emisión enero/febrero 2002 de *TAGline*. Se debe requerir leer para todos los fabricantes grandes de vacuna.

Ahora que vacunas de sida están disfrutando de más atención y apoyo, lo que

necesitamos sinceramente es el liderazgo riguroso y valiente científico que está dispuesto a aceptar la dificultad completa del trabajo adelante, para rehusar para ofrecer las respuestas fáciles al público, y para sostener la ciencia más rigurosa, aunque signifique "volviendo a

Los pocos individuos que han [recientemente] venido a la causa permanecen ampliamente aislado y sin apoyo.

básico" y echarando los estudios de fase III para vacunas candidatas menos que mediocres— a pesar de años de inversión comercial, intelectual, profesional y emocional por compañías, por los científicos, y por activistas semejantes.

El desarrollo de tratamientos nuevos para VIH y una vacuna y para un microbicida contra el virus dependen de la salud del esfuerzo de investigación del sida—ambos público y privado. TAG ha trabajado por una década a mejorar el conducto de investigación en los Institutos Nacionales de la Salud, comenzando con el empujón para la fortificación de la Oficina de Investigación para sida en 1992. Los cambios en el NIH desde que el OAR "nuevo" comenzó su trabajo ha sido generalmente saludable, especialmente con el liderazgo fuerte de su primer director, William E. Paul, y su sucesor, Neal Nathanson. Bill Paul redirigió el foco de NIH al trabajo esencial de investigación básica en VIH/sida y condujo una revisión necesaria del programa entero de sida al NIH. Neal Nathanson empujó para una inversión nueva en ciencias de prevención, que puso vacunas en una continuum de enfoques para prevención a ser sostenidas con la nueva financiación generosa.

Ambos directores del OAR en los años noventa ayudaron fortalecer el programa de sida de NIH, suplementando agradablemente el liderazgo de Anthony Fauci en los Institutos Nacionales de Alergia y Enfermedades Contagiosas, que, a pesar de sus muchos talentos y protestas al contrario, nunca podría supervisar efectivamente ambos el programa entero de NIH y su propio trabajo del instituto.

Diez años después, el cargo de director del OAR permanece vacío, y un director de NIH sólo fue apenas anunciado casi un año y una mitad en la Administración de

George W. Bush. Activistas necesitan empujar por la cita de un director nuevo del OAR de la estatura de Bill Paul y Neal Nathanson para dirigirnos en la tercera década del sida. Después de la gerencias sucesivas de Paul y Nathanson, sería bueno tener alguien tomar el timón en el OAR con una visión de investigación terapéutica.

La investigación del VIH, infecciones oportunistas y las terapias inmunes han parecido estar en autopiloto para la mayor parte de los últimos años noventa, con la averiguación y nuevos recursos substanciales necesarios filiados a áreas de investigación largamente ignoradas como vacunas y microbicidas. Mientras el desarrollo de HAART quizás se vea como evidencia de la fuerza suprema del programa de NIH en esta área, yo haría el caso que había un pedacito de suerte implicada en la resurrección de una droga vieja del cáncer y los "primos" de los inhibidores de renin—y que el desafío de desarrollar agentes nuevos y e preparar el terreno para su despliegue global requierán el liderazgo nuevo y visionario. †

Gregg Gonsalves, un miembro fundador de TAG y Director de Policía de la organización de 1993-2001, es actualmente el Director del Apoyo sobre Tratamiento y Prevención al GMHC en Nueva York.

— viene de la primera página —

En enero de 1993, el Senador Edward Kennedy (D, MA) y el Congresista Henry Waxman (D CA) planeó para introducir la legislación de NIH como el primer artículo del negocio en el 93a Congreso. Ayudantes legislativas Mike Iskowitz en la oficina de Kennedy y Tim Westmoreland en la oficina de Waxman ambos planearon para introducir el propuso de TAG en las reformas fortificantes la Oficina de NIH de Investigación (OAR) de sida en la ley nueva.

La cuenta de NIH reforzaría el OAR dándolo un director de jornada completa; la habilidad de planear, coordinar, y para evaluar la investigación de sida programa se llevó a cabo por los 18 institutos de NIH; y la habilidad de proponer y administrar un presupuesto centralizado de investigación de sida, distribuye el dinero a los varios institutos en la línea con un plan estratégico anual desarrollado con la entrada extensa de científicos exteriores. Además, el OAR tendría una emergencia los fondos discrecionales y la habilidad de mover los fondos de sida del instituto para instituir. El plan se diseñó para eliminar los espacios en la investigación, reducir la redundancia, dirigir las oportunidades nacientes, y crear un sistema de investigación de sida más equilibrado y coordinado.

Pánico en Bethesda

El Senado movió primero. Kennedy introdujo S. 1, el Acto de NIH Revitalization de 1993, en el primer día de la administración nueva. La reacción de los directores del instituto de NIH en Bethesda, Maryland, era uno de pánico. Los jugadores claves en la Administración nueva Secretario incluido de HHS designa Donna Shalala, su Patsy Fleming—quien hasta que el noviembre había servido

como ayudante legislativo especial para Congresista Ted Weiss de Nueva York (que había asistido a la conferencia de la prensa de Amsterdam en cuál Gonsalves y Harrington presentaron el informe que recomienda las reformas del OAR), y Director de NIH

mas, cuando hicieron Dr. Art Ammann (de PAF) y Dr. David Ho del Centro Aaron Diamond para la Investigación de Sida en Nueva York. Era un valiente mueve en parte de Dr. Ho, cuando él se abría hasta la venganza de los poderes de NIH eso era.

Shalala aprobó también la legislación. Testificar contra lo era una serie de las sociedades profesionales, científicas y basada de Washington cuya oposición había sido arreglada por ciertos directores del instituto. Después que el Waxman que oye, reunimos con Krim, con Ammann, y con Ho, y planeamos una

campaña por todo el país para obtener las investigadores del sida en distritos alrededor del país para escribir al Congreso a favor de la legislación. Muchos científicos, decepcionados acerca del estado de investigación de sida, eran valiente a firmarla.

En la Casa, los republicanos fueron opuestos a dar poder del presupuesto sobre la investigación del sida al OAR. Sin esta autoridad del presupuesto, el OAR continuaría ser un tigre de papel. Esta autoridad fue preservada por un solo voto en líneas de partido en el comité, y la legislación se dirigió al piso.

Tener una mano en la legislación era una experiencia vertiginosa para TAG. Temprano en el febrero 1992 miembros de TAG fueron detenidos conduciendo la desobediencia civil en el sede de Hoffmann-La Roche en Nutley, nueva jersey, en una protesta sobre programas perezosos é insensibles de desarrollo de droga. Ocho días después, Gregg Gonsalves y yo estabamos en vigilar de oficina de Kennedy el debate del S. 1 en el piso del Senado. Por tres días, la maquinaria del gobierno vino a una parada rabiada sobre una enmienda

La legislación del OAR avanzaba tan rápidamente que la burocracia de NIH no tenía tiempo para movilizar la oposición.

Bernadine Healy, que habían sido reintegrados temporalmente por Clinton.

Healy y los directores de instituto tuvieron una emergencia que reúne en Bethesda. Los directores sugirieron ella propone un uno “estudio” de año de las reformas del OAR, que efectivamente los habría matado. En lugar ella adelantó, sin el repaldo, una carta de los directores a Shalala. Healy, que quiso mantener su trabajo, me dijo, “Los directores del Instituto quisieron que mí caminara el tablón en esto. Yo los dije no eran en parte su propio defecto para tener su acto junto.” La cuenta movió tan rápido que la burocracia de NIH tuvo tiempo pequeño para movilizar la oposición. El Trabajo del Senado y el Comité de recurso humanos pasaron la cuenta unánimemente en enero de 26.

Los Científicos y Activistas Empujan La Reforma

En el febrero 3, Waxman tuvo un oír en la cuenta. TAG había creado una coalición fuerte inclusive grupos corriente principal tal como amfAR y la Fundación Pediátrica sobre SIDA a favor de las reformas. En el comité de Waxman, Dra. Mathilde Krim de amfAR testificó a favor de las refor-

— sigue en la próxima página —

— viene de la página anterior — propuesta por republicano de Oklahoma, Don Nickles, que había propuesto una enmienda contra inmigrantes infectados por VIH.

La enmienda de Nickles, una tentativa para codificar una regulación de la era de Bush (mayor), y para hacer los puntos políticos lejos el apuro de miles de Haitianos que escapaban el desplome y aterrizar económicos y políticos en costas de Florida, era un ejemplo temprano de cuán poderosa y persistente la oposición estaría a esfuerzos de administración de Clinton a normas mitigando algunos de las sida malas de la era previa.

Los Demócratas eran incapaces de parar la enmienda de Nickles de ser conectada al S. 1; era horrible a vigilar una norma racista y xenófoba ser conectada a la legislación pensó deseñada mejorar la investigación del sida. Ultimamente, la legislación venenosamente enmendada pasó el Senado por un voto de 93-4.

En el febrero 25 un lacrimosa Bernadine Healy anunció que ella no permanecería al NIH: la administración había decidido reemplazarla. El día siguiente, terroristas apartaron una bomba en el terreno debajo de los Torres Gemelos de Nueva York. Seis personas fueron matadas, y cientos heridas.

El pasaje congresional de la legislación del OAR últimamente llevó varios meses, pero el resultado era claro: cuando la cuenta llegó a ser la ley, y después que Clinton nominó a un Director nuevo del NIH, una búsqueda para un Director de jornada completa del OAR se emprendería, e investigación de sida al NIH sería sujetada al descuido, la planificación, coordinación, y la autoridad de pre-

supuesto nuevo.

Volviendo al Básico

Mientras tanto, en Nueva York, TAG estaba increíblemente ocupado. Reunimos casi cada semana en el apartamento de Charlie Franchino o en el desván de Marvin Shulman. En

mutaciones para llegar a ser resistente al medicamento, y los beneficios iniciales de AZT temprano eran tan transientes de ser eliminados como después tres años de la terapia. Las pautas de tratamiento sostenido por el gobierno del EE.UU., que habían recomendadas el AZT para todos los infectados con conteos de CD4 menos de 500, se habían fuertemente desacreditadas.

Berlín

Las noticias más malas surgieron en la Conferencia Internacional de sida en Berlín ese junio. Un bombardeo de resultados negativos de estudios se presentaron en el ddI (ACTG 116A, 118, CPCRA 002), en el ddC (CPCRA 002, ACTG 155), en AZT temprano (Concorde), y en algunos blancos nuevos tal como un inhibidor de tat y otros.

Berlín era la conferencia de sida más deprimente jamás. Las noticias malas eran al exterior sólo puestas los toques de luz por el contraste con acontecimientos en Washington, donde Presidente Clinton firmó el Acto 1993 sobre la Revitalization del NIH en el mismo día que investigadores presentaron Concorde y resultados del estudio ACTG 155 en Berlín.

Oleada de Muerte

En Nueva York y alrededor del país la mortalidad de sida subía agudamente, probando la insuficiencia de las drogas disponibles para VIH. En el 1 de junio de 1993, el grupo de la afinidad de ACT UP, "Las Marías"—que incluía muchos miembros de TAG—presentó un funeral político en Washington, D. C., para el activista Tim Bailey, cuyo cuerpo embalsamado fue soportado en una desfila hacia el Capitolio. El 11 de julio, miembro de ACT UP/Nueva York David E. Kirschenbaum se murió,

— sigue en la última página —

TAG Cumpla 10: El Año 1993

22 enero	El Grupo de Acción para el Tratamiento (TAG) se marcha del Comité Tratamiento + Datos (T+D) del ACT UP/Nueva York. Nuestro debut mediágénica: Catherine Woodard, "Escuadra del Golpe para sida Busca Más Que la Atención," Newsday, 1.22.92.
27 enero	Ocho miembros del "Guerrillas del Acción para Tratamiento" se encadenan a camiones en la entrada a Astra Fármacos (ahora parte de AstraZeneca) en Westborough, Massachusetts, protestando los precios excesivos para el foscarnet de la droga de anti-CMV.
4 febrero	"Zap" de TAG Astra cubrió en <i>Sesenta Minutos</i> , inclusive entrevista con TAG co fundador Peter Staley.
19 febrero	Mark Harrington reemplaza Martín Delaney en el Comité de la Infección Primaria del ACTG.
24 febrero	Debate en ACT UP acerca de si Peter Staley coluda con compañías de fármacos en solicitando dinero para la red de ensayos clínicos basados en la comunidad.
25 febrero	Gregg Gonsalves, Mark Harrington y Derek Link se reúnen con Jack Whitescarver, el Director Diputado de los INS sobre la Oficina de Investigación del Sida (OAR), instigando la crítica de investigación de TAG
12-15 abril	14a Reunión del Grupo de Ensayos Clínicos para Sida (ACTG), Bethesda. Las drogas nuevas bajo la discusión incluyen FTC, d4T, inhibidores de <i>tat</i> , inhibidores de proteasa, hypericin y nevirapina.
16 abril	Burroughs Wellcome patrocinan "Día del Diálogo," uno del primer "junkets" de las empresas fármacos.
30 abril	Disturbios en Los Angeles sobre el juicio de Rodney King.
29 mayo	Reunión para la comunidad con Syntex (ahora parte de Roche) acerca de ganciclovir oral para el retinitis de CMV.
19 junio	Dirección de Alimentos y Drogas aprueba ddC (<i>Hivid</i>) usando sus regulaciones nuevas de la aprobación acelerada.
14 julio	En Madison Square Garden, la Convención Nacional Democrática prepara nombrar Bill Clinton para el presidente.
20 julio	Octava Conferencia Internacional del sida en Amsterdam. (Planificó originalmente suceder en Boston, la reunión fue movida al Holanda después de la administración Bush prohibió al extranjeros infectado del VIH entrar los Estados Unidos.) Mark Harrington debate a Anthony Fauci en el <i>MacNeill/Lehrer Newshour</i> .
22 julio	Mark Harrington da la sesión plenaria de la conferencia, "Patojeaseis & Activismo" en Amsterdam. Luego él y Gregg Gonsalves distribuyen su informe, "La <i>Investigación del Sida en los INS Una Revisión Crítica</i> " en una conferencia de la prensa.
10 sep	TAG reúne con Director de los INS Bernadine Healy para discutir las recomendaciones del OAR. Luego reunimos privadamente con Healy, Broder y Fauci para discutir un Proyecto Manhattan para sida.
5 oct	Dirección de Alimentos y Drogas de los EE.UU. aprueba un programa paralelo del vestigio para el Bristol-Myers d4T, posteriormente conocido como <i>Zerit</i> .
10 oct	TAG reúne con Fauci y Whitescarver para discutir las recomendaciones del OAR.
2 nov	Funeral política para Mark Lowe Fisher de ACT UP/NY hasta al sede del campaña electoral de George Bush.
3 nov	Bill Clinton derrota George H. W. Bush en elecciones nacionales y llega a ser presidente elegido de EE.UU.
4 nov	Reunión post-elección entre TAG y Fauci acerca del OAR.
5 nov	Primero reunión con la Dirección de Alimentos y Drogas (el FDA, por sus siglas en inglés).
20 nov	TAG reúne con Tim Westmoreland de la oficina de Congresista Henry Waxman para discutir las recomendaciones de TAG sobre los INS que giran en la ley.
7 dic	TAG reúne con Michael Iskowitz de la oficina de Senador Ted Kennedy para discutir las recomendaciones del OAR de TAG que aplican en el Senado venidero facturan 1, "El Acto de los INS Revitalización de 1993."
15 dic	TAG reúne con Sam Broder en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), Anthony Fauci y Jim Hill de NIAID acerca de la legislación inminente del OAR.
22 dic	Dirección de Alimentos y Drogas aprueba dronabinol (<i>Marinol</i>) de Unimed para el tratamiento de la pérdida del peso en la gente con sida.
23 dic	Dirección de Alimentos y Drogas aprueba rifabutin (<i>Mycobutin</i>) de Adria para la prevención del complejo

seguido un día luego por Jon Greenberg, que había fundido el Proyecto de Tratamientos Alternativos. Activistas tuvieron un funeral público para Jon el 16 de julio en el parque de Tompkins Square. Sobre su ataúd abierto, artista de desempeño John Kelly cantó, "Y soñé que hubiera una cura para sida," al aire de Woodstock, y un viento magnífico manejó por los árboles.

Tras cuatro días, miembro original de TAG, co redactor de *TAGline* y compositor Chris DeBlasio se murió. En el septiembre 23, Jesse Dobson, del Project Inform, que había establecido el Immune Restoration Think Tank, se murió en Oakland. El 12 del octubre, Andy Zysman de ACT UP/San Francisco lo siguió. Andy había enfocado a acelerar la investigación de los cánceres relacionados con sida tal como sarcoma de Kaposi (KS) y linfoma no Hodgkin.

Supervivencia dura

En presencia de este bombardeo de la muerte, el foco de TAG en sobrevivientes a plazo largo de la infección de VIH podría ser visto como uno de negación, pero era también uno de esperanza. Mientras la mayoría de gente infectada con VIH había desarrollado el sida y se murieron, una minoría parecía ser capaz de evitar la destrucción de las células CD4, la disrupción del sistema inmune, y la progresión al sida. ¿Qué combinación de factores (del virus, del sistema

inmune, del ambiente, del comportamiento) había sido asociado con—o podría explicar—la falta de progresión a plazo largo?

Los investigadores habían ignorado previamente esta área, pero en el temprano 1990 comenzó a atraer el interés grave. NIAID tuvo un taller sobre el asunto en el verano 1993. Mas tarde en ese año, TAG tuvo un foro sobre el asunto. En el diciembre el Instituto de la Medicina tuvo una reunión en sobrevivientes a plazo largo y los que fueron expuestos al VIH, pero no infectado.

Lentamente, el NIH comenzó a financiar la investigación innovadora diseñando para aclarar los factores responsables de no progresión de plazo largo y supervivencia. Esta investigación últimamente dirigiría a descubrimientos tal como la importancia de las células CD4 específicas para VIH y las de CD8 que protegen contra la infección y la enfermedad; la existencia de mutaciones genéticas que protegen contra la infección de VIH; y la existencia de los coreceptores CXCR4 y CCR5. Estos descubrimientos dirigirían al nuevos candidatos de fármacos y nuevos enfoques al desarrollo de una vacuna.

En agosto, el residente Clinton nombró Harold E. Varmus como Director del NIH. Varmus, que ha ganado el premio Nobel para ayudar a descubrir oncogenes (genes asociados con el cáncer), se había opuesto de las refor-

mas del OAR en la primavera. Cuándo llegó en al NIH, sin embargo, él descubrió una falta de coordinación dentro del programa de investigación sobre sida, y se obligó a sostener la norma de reforma de la administración. El comenzó una serie de reuniones con científicos claves alrededor del país para discutir lo que pudieran hacer acerca del sida, y convocó un comité de la búsqueda para encontrar un director del OAR. †

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 Agüais

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

Senior Policy Director
Mark Harrington

Infections and Oncology Project
Michael Marco

Antiviral Project
Yvette Delph, M.D.

Basic Science Project
Richard Jefferys

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 F. 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 Palmi (*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

¿Quisiera suscribirse a *TAGline*?

El precio de la suscripción por un año es \$30 para individuales, \$50 para instituciones. Mándanos su cheque, a nombre de TAG, al:

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

(Si usted ha contribuido con una donación a TAG por la sum de \$30 o más, quisieramos agradecerle con una suscripción anual gratis.)