

vax

en español

BOLETÍN DEL IAVI REPORT

www.iavi.org

HIV/AIDS VAX es un boletín mensual que ofrece una versión condensada y accesible de los artículos del *IAVI Report*, un boletín sobre la investigación en vacunas de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA. *HIV/AIDS VAX* está disponible en versión electrónica y en documento pdf. Los grupos que deseen publicar sus propias ediciones combinando los artículos de *VAX* con noticias locales pueden también pedir una plantilla del *HIV/AIDS VAX*. Para más información, se puede enviar un mensaje a vax@iavi.org.

Invitamos a reproducir y distribuir los artículos de *HIV/AIDS VAX* por entero, con el mensaje de crédito siguiente: *Este artículo ha sido reproducido a partir del número mes/año de HIV/AIDS VAX, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (www.iavi.org/iavireport).*

JUNIO 2004

Vol.2 ■ Núm.5

En este número

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

- ◆ Los ensayos sobre microbicidas a punto de empezar

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ◆ Se destaca la importancia de las Nuevas Tecnologías de la Prevención durante el traspaso de Presidencia de la Unión Europea
- ◆ El G8 respalda la propuesta de la Coalición Internacional para una Vacuna contra el SIDA
- ◆ Un nuevo informe reclama más prevención y tratamiento para el SIDA

LO MÁS DESTACADO

- ◆ Actualización en investigación sobre microbicidas

CUESTIONES BÁSICAS

- ◆ Comprender la transmisión sexual del VIH

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS

- ◆ Los ensayos sobre microbicidas a punto de empezar

Una vacuna contra el SIDA es un enfoque experimental para prevenir la infección por VIH, un microbicida es otro enfoque. Un microbicida es un gel, crema o ungüento tópico o un supositorio que podría usarse, vaginal o analmente, para proteger contra la transmisión sexual del VIH. Como ocurre con las vacunas contra el SIDA, hasta la fecha no se han desarrollado microbicidas preventivos eficaces que protejan contra el VIH; todos los candidatos a microbicidas están aún en diversos estadios de evaluación experimental. Para finales de 2005 cinco grandes ensayos sobre seis candidatos a microbicidas podrían estar en experimentación (véase tabla). Para saber más sobre microbicidas véase *Lo más destacado* en este mismo número.

NOTICIAS INTERNACIONALES

- ◆ Se destaca la importancia de las Nuevas Tecnologías de la

Prevención durante el traspaso de Presidencia de la Unión Europea

El 24 de junio de 2004 se celebró en Dublín una conferencia bajo el título *Nuevas Tecnologías de la Prevención: proporcionar nuevas opciones para detener la expansión del VIH/SIDA* para connotar su relevancia durante el acto de traspaso de Presidencia de la Unión de Irlanda a los Países Bajos. Irlanda se ha revelado como un acérrimo defensor tanto de las vacunas contra el SIDA como de los microbicidas (a través de IAVI y del Acuerdo Internacional para los Microbicidas, IPM, en sus siglas en inglés. En el encuentro se manifestó la esperanza de que estos temas sigan recibiendo la misma atención durante la siguiente Presidencia de turno. Entre los ponentes se hallaban Kapil Sibal (Ministro de Ciencia y Tecnología, la India), Tom Kitt (Ministro de Cooperación y Desarrollo, Irlanda), Zeda Rosenberg (Directora Ejecutiva, IPM) y Seth Berkley (Director Ejecutivo y Presidente de IAVI). Tras la Conferencia, Kitt afirmó que "se habían

Estudios de eficacia sobre microbicidas previstos o en marcha: 2004-2005

Producto (clase)	Principal grupo investigador	Fecha de inicio propuesta	Lugar y tamaño de la muestra
BufferGel (regulador de acidez) Pro2000 0,5% (polianión)	HIV Prevention Trials Network	Septiembre 2004	3.100 mujeres en 8 centros (Malawi, Suráfrica, Zimbabue, Zambia, Tanzania, la India y EEUU)
Sulfato de celulosa (polianión)	Proyecto Global por los Microbicidas (PGM)	Último trimestre de 2004	2.574 mujeres en 6 centros (Benín, Burkina Faso, Kenia, India y Suráfrica)
Sulfato de celulosa (polianión)	Family Health Internacional y PGM	Junio 2004	2.160 mujeres en 2 centros en Nigeria
Carraguard (polianión)	Population Council	Marzo 2004	6.300 mujeres en Suráfrica
PRO 2000 2% (polianión) Dextrina-2-sulfato (polianión)	Programa de Desarrollo de los Microbicidas del Reino Unido	Primer trimestre de 2005	~12.300 mujeres en Uganda, Zambia y Tanzania
SAVVY (surfactante)	Family Health Internacional	Marzo 2004	2.142 mujeres, 2 estudios combinados (Nigeria, Ghana)

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

acordado las medidas prioritarias para acelerar el desarrollo de las necesarias y urgentes tecnologías de la prevención como las vacunas contra el VIH y los microbicidas”.

◆ El G8 respalda la propuesta de la Coalición Internacional para una Vacuna contra el SIDA

Los líderes del Grupo de los Ocho (G8) respalda la creación de una Coalición Internacional para una Vacuna contra el SIDA que ayude en las labores de coordinación internacional, socialización de la información y colaboración en el desarrollo de una vacuna contra el SIDA. Las naciones que conforman el G8 son EE UU, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Canadá, Rusia y Japón.

El concepto de una coalición mundial se proponía por vez primera en un escrito publicado en junio de 2003 por la revista *Science* y firmado por un grupo internacional de expertos en SIDA reunido bajo auspicios de la Fundación Bill y Melinda Gates.

El G8 dio a conocer su documento de apoyo a la iniciativa tras su última reunión en junio de 2004. En su declaración exhorta a la Coalición “a que establezca un plan estratégico en el que se prioricen los desafíos científicos que hay que afrontar, se coordinen los esfuerzos en investigación y desarrollo de productos, y a que se promueva el uso de redes que permitan compartir información y tecnología. Este plan debería servir como anteproyecto que ayudara a aunar los recursos existentes, y a hacer llegar con mayor eficacia a quien los necesita los nuevos recursos a medida que estén disponibles.

Los agentes más destacados en la tarea de lograr una vacuna contra el SIDA ya están trabajando en el desarrollo de un plan estratégico para la Coalición propuesta. El documento final contemplará las recomendaciones de los cinco grupos de trabajo que se formaron en agosto de 2003 en el encuentro organizado por la Fundación Bill y Melinda Gates y su objetivo es desarrollar en firme objetivos y actividades.

◆ Un nuevo informe reclama más prevención y tratamiento para el SIDA

Los programas de prevención e investigación deben ser reforzados e incrementados al tiempo que se aceleran las iniciativas para el tratamiento antirretroviral (TAR) se afirma en el documento *Prevención del VIH en la Era del Acceso Expandido a Tratamientos*, un informe del Grupo de Trabajo para la Prevención Global del VIH difundido a principios de junio. El Grupo de Trabajo para la Prevención Global del VIH es un panel de casi 50 expertos mundiales en salud pública, clínicos, biomédicos e investigadores del comportamiento y también personas que viven con VIH/SIDA; cuenta con la colaboración de la Fundación Bill y Melinda Gates y la Fundación Familia Henry J. Kaiser.

Éste es el tercer informe emitido por el grupo y su contenido refleja la importancia que se está dando al TAR en todo el mundo y la necesidad de su financiación. El informe califica estos programas como la esperada y debida respuesta a la pandemia del SIDA y añade: “El mundo tiene una oportunidad única, a medida que se lanzan y expanden los programas de tratamiento antiviral, de reforzar simultáneamente los esfuerzos realizados en prevención”. Esto es así debido a que en muchas regiones los programas de TAR reducen el estigma asociado al SIDA y estimulan a las personas a acudir voluntariamente a centros de realización de la prueba y centros de *counselling*, un punto de entrada crucial tanto para programas de prevención como de tratamiento.

Los nuevos programas antirretrovirales pueden crear también un nuevo clima para la prevención del SIDA. El informe destaca que en algunos entornos del mundo industrializado, los programas de TAR pueden alterar la percepción que las personas tienen del riesgo que entraña el VIH, lo que puede llevar a un aumento de los comportamientos de riesgo. Son necesarios, por tanto, programas integrados e innovadores que proporcionen prevención y tratamiento y permitan un mejor acceso a ambos tipos de programas. El informe calcula que globalmente menos de 1 de cada 5 personas con riesgo elevado de infección por VIH tiene acceso a intervenciones de prevención de eficacia probada, entre las que destacaríamos servicios de prueba del VIH y *counselling*, preservativos masculinos

y femeninos, tratamiento para las infecciones de transmisión sexual, programas de reducción de daños para usuarios de drogas y programas de prevención de la transmisión materno-filial.

El informe recomienda también que se doblen en 2007 los recursos para la investigación de microbicidas y vacunas contra el SIDA.

El informe completo está disponible en inglés en:

www.kff.org/hiv/aids/hivghpwwgpacka-ge.cfm



LO MÁS DESTACADO

◆ Actualización en investigación sobre microbicidas

El campo de las vacunas del SIDA se enfrenta a muchos obstáculos científicos específicos, pero todavía está muy relacionado con el tratamiento y las otras áreas de investigación sobre el SIDA. En concreto, el campo de las vacunas del SIDA tiene mucho en común con el campo de la investigación en microbicidas, que está tratando de desarrollar un gel, crema o supositorio eficaz que pueda ser usado vaginal o rectalmente para prevenir la transmisión sexual del VIH.

Se están desarrollando tanto vacunas como microbicidas a causa de la urgente necesidad de nuevas estrategias de prevención que se añadan a las intervenciones ya existentes, como condones masculinos y femeninos y agujas limpias. Las vacunas del SIDA y los microbicidas podrían ser poderosas estrategias de prevención para las mujeres, las cuales se infectan con VIH por contacto sexual en una proporción mayor, a menudo porque no pueden negociar el uso del condón con sus parejas.

Actualmente no existen vacunas del SIDA o microbicidas preventivos que sean eficaces, pero en los próximos pocos años se llevarán a cabo muchos ensayos de eficacia a gran escala de candidatos a serlo. Algunos de los ensayos de microbicidas ya planificados y futuros (véase *Investigación y Ensayos*) tendrán

lugar en los mismos países, y quizás en las mismas comunidades, que los ensayos de vacunas, lo que incrementa la importancia de la coordinación entre los dos campos para compartir los recursos, como laboratorios y clínicas, y colaborar en campañas de educación y sensibilización.

Medir la eficacia de los microbicidas

Los ensayos de eficacia de microbicidas a gran escala comparten similitudes con los ensayos de eficacia de vacunas del SIDA (véase VAX agosto 2003 y mayo 2004). En ambos casos, el candidato se prueba en una población con un índice de infección por VIH conocido, o 'índice de incidencia'. Las voluntarias de ensayos de microbicidas se asignan de forma aleatoria a grupos diferentes: un grupo recibe el candidato en experimentación, mientras que el otro recibe un gel "placebo" inactivo. En algunos ensayos hay también un grupo que se asigna aleatoriamente a un brazo de condón sólo. Todos los grupos reciben en el transcurso *counselling* sobre la importancia de usar condones y sobre el hecho de que ninguna mujer que reciba el gel debería asumir que está protegida contra la infección por VIH.

Se hace un seguimiento de las voluntarias del ensayo, las cuales se hacen la prueba del VIH regularmente durante su desarrollo. Al final, los investigadores analizan los datos para averiguar si el índice de incidencia fue inferior en las mujeres que usaron el candidato a microbicida. Hasta que no finaliza el estudio, ni el equipo del ensayo ni las voluntarias saben quién fue asignada a recibir el candidato a microbicida o el placebo.

Para que un microbicida proporcione protección, tendrá que ser usado correctamente (por ejemplo, en la cantidad y el momento justos) y sistemáticamente a lo largo del tiempo. Uno de los desafíos clave en el diseño de los ensayos de eficacia de los microbicidas es cómo medir la frecuencia y la regularidad de su uso. Este aspecto es importante porque incluso un microbicida muy eficaz no proporcionará protección si se usa de forma incorrecta. Si muchas voluntarias de ensayos no utilizan el candidato de forma regular y correcta, entonces es posible que un candidato con

cierto beneficio protector pudiera parecer ineficaz al final del estudio.

Los financiadores de los ensayos de microbicidas están utilizando una variedad de estrategias para medir y asegurar su uso constante. En algunos casos los financiadores están llevando a cabo estudios piloto cortos en los que a las mujeres se les ofrece *counselling* intensivo y educación sobre el uso adecuado del candidato. Estos estudios piloto pueden usarse para identificar a mujeres que con toda probabilidad utilizarán el gel constantemente durante todo el ensayo, y para desarrollar estrategias de educación e información que incrementen su uso constante. Los investigadores también utilizan diarios, entrevistas y cuestionarios para recopilar información sobre su uso en el transcurso del ensayo.

La necesidad de recopilar datos sobre su uso constante también afecta a la duración del ensayo puesto que es posible que el uso pueda llegar a ser menos constante con el tiempo. La mayoría de los ensayos de microbicidas son también relativamente cortos, a menudo se sigue a las mujeres durante sólo 12 meses.

A diferencia, los ensayos de vacunas del SIDA pueden exigir a los voluntarios un compromiso de dos a tres años y pueden suponer muchos años de seguimiento a los voluntarios que llegan a infectarse con VIH por una conducta sexual de alto riesgo, con la finalidad de aprender más sobre cómo una vacuna afecta al curso de la enfermedad por VIH. Los microbicidas no afectan al sistema inmune y no se espera que modifiquen el curso de la infección por VIH, de tal manera que a los voluntarios de los ensayos de microbicidas que lleguen a infectarse no les supondrá un seguimiento a largo plazo.

Los financiadores de los ensayos en ambos campos están trabajando para asegurar que todos los voluntarios que se infecten por VIH tengan acceso al tratamiento antirretroviral cuando lo necesiten.

La base para futuros ensayos

Cuatro de los seis candidatos en los ensayos de eficacia de microbicidas planificados son de la misma "clase" de componente, y muchos de los ensayos incluyen candidatos similares o idénticos. A primera vista

podría parecer extraño: dado el coste y la complejidad de organizar un ensayo a gran escala, ¿por qué los desarrolladores del producto deberían llevar a cabo dos ensayos del mismo candidato? La respuesta se encuentra en las directrices que regulan el desarrollo de microbicidas que fueron publicadas recientemente por la Agencia estadounidense de la Alimentación y el Medicamento (FDA). Las directrices describen el tipo



EDITOR Dr. Simon Noble
REDACTORA Emily Bass
PRODUCCIÓN Michael Hariton
EDITOR DE LA PÁGINA WEB
Dr. Roberto Fernández-Larsson

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt). Barcelona, España. www.gtt-vih.org

Todos los artículos han sido escritos por Emily Bass.

VAX es un proyecto dirigido por Emily Bass.

HIV/AIDS VAX es un boletín mensual del *IAVI Report*, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. La versión española de *HIV/AIDS VAX* se puede recibir suscribiéndose por correo electrónico en www.gtt-vih.org/BOLETIN.



La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA es una organización mundial que trabaja para acelerar el desarrollo y distribución de vacunas preventivas contra el SIDA –la mayor esperanza para poner fin a la epidemia del SIDA en el mundo–. La labor de IAVI se concentra en cuatro aspectos: movilizar apoyos a través de educación y promoción, acelerar los avances científicos, favorecer la participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH y asegurar el acceso global a las vacunas.

Copyright © 2004

de información que a la FDA le gustaría ver en una solicitud de licencia y aprobación si un candidato muestra eficacia en un ensayo a gran escala, lo que requerirá a veces más de un ensayo. También, algunos estudios utilizan formulaciones ligeramente diferentes del mismo candidato a microbicida. Merece la pena recordar que la FDA sólo emite directrices de productos que se usan en EE UU. Otras, o adicionales, agencias reguladoras están también implicadas en la aprobación de microbicidas para su uso en otros países, en especial en países de recursos limitados que pudieran tener su capacidad reguladora mermada. La Organización Mundial de la Salud y la Agencia Europea del Medicamento anunciaron recientemente un plan de colaboración que debería proporcionar una revisión reguladora para las nuevas tecnologías médicas (entre las que se incluyen las vacunas y los microbicidas) a petición de los países en vías de desarrollo.

Nuevos enfoques para la última generación de candidatos

Puesto que el campo de los microbicidas se prepara para los ensayos a gran escala de los candidatos actuales, también está buscando nuevos enfoques que permitan bloquear la transmisión sexual del VIH (véase *Cuestiones Básicas*). Los recientes avances científicos han permitido a los investigadores identificar los tipos de células que el VIH infecta durante la transmisión sexual de hombre a mujer. Este conocimiento sirve de guía para el diseño de nuevos candidatos que deberían bloquear algunas de las interacciones entre virus y célula.

A algunos de estos candidatos se les llama "bloqueadores del correceptor" e impiden que el VIH se una a las moléculas, o "receptores", que cubren la superficie de las células, para que el virus no pueda introducirse e infectarlas. Otro enfoque utiliza fármacos antirretrovirales en una formulación en gel. Estos fármacos son muy parecidos a los que se utilizan

para controlar el VIH en personas que ya están infectadas con el virus. Existe también el proyecto de probar combinaciones que contengan componentes con diferentes modos de bloquear la actividad viral. Muchos investigadores en el campo de los microbicidas creen que se conseguirán niveles más elevados de protección con un enfoque de combinación.

En el futuro, un microbicida preventivo eficaz podría utilizarse también junto con una vacuna del SIDA. En ambos casos, es probable que los primeros productos eficaces no proporcionen protección completa contra la infección por VIH cuando se utilicen por separado. Pero usados juntos podrían reducir significativamente la vulnerabilidad a la infección por VIH en situaciones en las que no es posible el uso del condón.



¿CÓMO SE PRODUCE LA TRANSMISIÓN SEXUAL Y CÓMO PUEDEN LAS VACUNAS O LOS MICROBICIDAS BLOQUEARLA?

El 80% de los 40 millones de personas que están infectadas en la actualidad por VIH en el planeta, adquirió el virus por contacto sexual con una pareja infectada por VIH. La inmensa mayoría de estas infecciones se produjeron como consecuencia de una relación sexual anal o vaginal sin condón (aunque existen noticias sumamente excepcionales de transmisión del VIH a través del sexo oral). Es importante recordar que no todas las formas de contacto íntimo transmiten el VIH; el virus no se transmite besando, abrazando o dando la mano.

Si se usan correcta y regularmente, los condones masculinos y femeninos son altamente eficaces en la prevención de la transmisión del VIH. Más de la mitad de las 14 nuevas infecciones estimadas cada día en todo el mundo se producen en

mujeres, las cuales a menudo no pueden negociar el uso del condón con sus parejas. Abordar cuestiones sociales, entre las que se incluyan la pobreza, los estereotipos de géne-

CUESTIONES BÁSICAS COMPRENDER la transmisión SEXUAL DEL VIH

ros, la carencia de educación y autonomía entre las mujeres, puede ayudar en la prevención de la infección por VIH. Pero existe también una urgente necesidad de estrategias de prevención adicionales, como las vacunas y los microbicidas, que podrían utilizarse tanto por hom-

bres como por mujeres para ayudar a protegerse a sí mismos contra la infección por VIH.

Los condones son un sencillo método de barrera que actúan impidiendo el contacto con los fluidos corporales que contienen VIH (las secreciones seminales o vaginales). Ahora bien, bloquear la infección con una vacuna o un microbicida es una labor mucho más complicada y ambas áreas de investigación en la actualidad están estudiando atentamente la biología de la transmisión sexual.

Estudiar la transmisión sexual

Hasta hace relativamente poco hubo muy poca información sobre los primeros pasos biológicos en la transmisión sexual. La razón es porque es imposible identificar el momento exacto de la transmisión

del VIH y extremadamente difícil estudiar los tejidos del tracto genital. Los científicos han desarrollado sistemas para estudiar estos primeros pasos de la transmisión sexual. Un sistema llamado "modelo de explante cervical" usa pequeñas piezas del tejido cervical humano (obtenidas de mujeres sanas que se han sometido a una histerectomía) que pueden ser mantenidas en estado sano en un sistema de 'cultivo' de laboratorio. Los científicos también pueden estudiar la infección de varios tipos de células encontradas en el tracto genital; y también pueden estudiar los primeros eventos de la transmisión sexual con el VIS (el virus de la inmunodeficiencia simia, la versión en monos del VIH) en primates no humanos.

CONOCIMIENTO ACTUAL

Barreras físicas y defensas humanas

Para alguien que se infecta durante un contacto sexual, el virus tiene que atravesar una barrera física: o la piel que cubre el pene o la membrana mucosa que cubre la vagina y el cuello del útero. Además de estas barreras físicas existen también defensas inmunes (entre las que se incluyen las células inmunes y los anticuerpos) que actúan con las barreras físicas para proteger el cuerpo de invasores extraños, o 'patógenos'.

Estas defensas juntas proporcionan cierta protección contra el VIH. Sabemos que es así porque el VIH no infecta al 100% de las personas que se exponen al virus durante una única relación de sexo no protegido. En cambio, el riesgo de transmisión varía mucho en función de muchos factores que intervienen, entre los que se incluyen el tipo de contacto sexual (por ejemplo, sexo

anal o vaginal), infecciones de transmisión sexual distintas al VIH, y la cantidad de virus en las secreciones seminales o vaginales de la pareja infectada. Sin embargo, es muy importante recordar que nadie puede calcular con precisión la probabilidad de infección en un momento dado y que cada contacto sexual tiene capacidad para transmitir la infección por VIH.

Células diana

La transmisión sexual comienza cuando el VIH infecta las células inmunes en el tracto genital o el recto. Una gran parte de la investigación sobre los primeros pasos de la transmisión sexual se ha centrado

CUESTIONES BÁSICAS COMPRENDER la transmisión SEXUAL DEL VIH

en las defensas mucosales inmunes, entre las que se incluyen las células T CD4+, las células dendríticas (CD), y los macrófagos.

La superficie de estas células está cubierta con moléculas llamadas 'receptores' que permiten a las células relacionarse las unas con las otras, y con los patógenos. El VIH utiliza diferentes receptores para introducirse en estas células, como por ejemplo el CD4 y el CCR5 en las células T, y el DC-SIGN y el receptor de manosa en las CD.

Las CD en el tracto genital pueden coger el VIH y transportarlo a los nódulos linfáticos, que son los ejes de la actividad inmunitaria en el cuerpo. Una vez que el VIH llega al

nódulo linfático, infecta rápidamente las células T CD4+ y produce una infección "sistémica", lo que significa que el virus se puede encontrar en la sangre y por todo el cuerpo.

El papel de las ITS y las infecciones bacterianas

Los estudios han hallado que las personas que están infectadas con otras ITS distintas al VIH (herpes, clamidia, gonorrea, sífilis y otras) tienen mayor riesgo de infectarse con VIH. También, las personas que están ya infectadas por VIH y tienen otras ITS y/o vaginosis bacteriana, tienen a menudo niveles más altos del VIH en sus secreciones seminales o vaginales, lo que puede hacer a estas personas más infecciosas frente a sus parejas sexuales.

Hay muchas explicaciones sobre por qué estas infecciones pueden incrementar el riesgo de transmitir o adquirir la infección por VIH. Algunas ITS (por ejemplo, el virus del herpes simple tipo 2) pueden provocar úlceras genitales que hacen que sea más fácil para el virus atravesar las barreras físicas del cuerpo y llegar a sus células diana. Estas infecciones también pueden causar actividad inmune incrementada en el tracto genital y varios aspectos de este proceso pueden en realidad incrementar el riesgo de infección por VIH. Por ejemplo, algunas ITS pueden incrementar el número de células T CD4+ activadas que son las dianas clave para la infección por VIH. Diagnosticar y tratar las ITS y las infecciones bacterianas en hombres y mujeres, tanto si están infectados por VIH como si no, es una parte importante de la prevención del SIDA.