

Las principales autoridades en el VIH

Miembros de *IAVI Report* conversan con Robert Gallo y Luc Montagnier sobre el descubrimiento del VIH y el futuro de la investigación en vacunas

Robert Gallo, de 74 años, es director y cofundador del Instituto de Virología Humana (IHV, en sus siglas en inglés) en la Universidad de Maryland (EE UU) y cofundador de la empresa Profectus Biosciences. Gallo trabajaba como virólogo en el Instituto Nacional del

Cáncer de EE UU cuando se registraron los primeros casos de sida. En 1984, su equipo informó de que había aislado un retrovirus que, más adelante, se determinó que era el VIH. Recientemente, el IHV ha recibido una beca de 23,4 millones de dólares concedida por un consorcio, liderado por la Fundación Bill y Melinda Gates, para financiar el desarrollo preclínico de una candidata a vacuna contra el sida que Gallo y un equipo de colaboradores habían desarrollado, y que esperan probar en ensayos clínicos.

P: Ha vivido ya a lo largo de tres décadas de sida. ¿Cómo fueron los primeros días?

Gallo: Era horrible, estresante y, si añadimos un tercer adjetivo, aterrador. Esos tiempos eran inimaginables. Atendías a pacientes con los que llegabas a trabar amistad y los veías morir. No había nada que pudiéramos hacer por ellos. Luego estaban los chillados que decían que el sida no existía o que lo habíamos creado nosotros para matar a las personas.

P: ¿Cómo describiría su papel en el descubrimiento del VIH?

Gallo: Entre 1982 y 1985, se publicó un enorme número de informes, realizados principalmente por mi laboratorio. En 1982, se nos ocurrió la idea de que la causa del sida podría ser un retrovirus, y en nuestras instalaciones conseguimos cultivar células-T procedentes de un hombre con sida que contenían dos formas virales. Pero no hay duda de que el grupo de Luc Montagnier, en el Instituto Pasteur, firmó el primer artículo que informaba de que se había aislado el VIH en un paciente. Nunca hubo controversia en lo que se refiere a quién descubrió el virus. La disputa se produjo más tarde, cuando desarrollamos una prueba de sangre para detectar el VIH y el Instituto Pasteur quería una parte de los derechos. Es importante destacar que nuestro informe sobre un amplio número de aislados virales, junto con la prueba sanguínea, fue la demostración de que el VIH era la causa del sida. Por estos motivos, Luc y yo hemos accedido a constar como codescubridores.

P: ¿Se muestra más esperanzado respecto al desarrollo de una vacuna contra el VIH ahora que en el año 2008, cuando comparó los resultados del ensayo STEP (que demostró que la candidata a vacuna no era eficaz, y que incluso podía haber aumentado el riesgo de infección por VIH en determinados casos) con el accidente de la lanzadera espacial Challenger?

Gallo: No me sentía pesimista cuando hice ese comentario. Soy una de las personas más optimistas en el campo de la ciencia de la vacuna contra el sida. Dije eso porque pensaba que el ensayo



Luc Montagnier,

de 78 años, es cofundador y actual presidente de la Fundación Mundial para la Investigación y Prevención del Sida [dentro de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO)] en París. El pasado año, aceptó una cátedra en la Universidad Jiao Tong de Shanghai (China). En 1983, Montagnier y su colega Françoise Barré-Sinoussi fueron los primeros en informar que habían aislado un nuevo retrovirus (que posteriormente se determinó que era el VIH) en muestras procedentes de un paciente. Este hallazgo les valió la concesión del Premio Nobel en Medicina el año 2008.

P: ¿Cuáles son sus primeros recuerdos respecto al descubrimiento del VIH?

Montagnier: Recuerdo leer en los periódicos que había una nueva enfermedad, la ‘enfermedad gay’. Cuando nos enteramos de que había casos de transmisión por la sangre en pacientes que recibieron una transfusión o con hemofilia, se nos ocurrió que podría ser debido a un agente infeccioso (un virus o una bacteria). Como también se transmitió a través de productos filtrados para hemofílicos, la mayor probabilidad era que se tratara de un virus. En cuanto dispusimos de la tecnología para detectar retrovirus y cultivar células-T humanas, empezamos a buscar un retrovirus. Emplé una biopsia de un nódulo linfático de un hombre gay que los tenía inflamados y cultivé sus células-T. Tres semanas más tarde, mi colega Françoise Barré-Sinoussi fue capaz de detectar actividad retroviral en el cultivo. En consecuencia, establecí un grupo de unas diez personas y, en unos pocos meses, en 1983, este grupo logró mostrar que el virus era nuevo y que constituía el principal candidato a ser el causante del sida.

P: ¿Qué pensó cuando vio este resultado por primera vez?

Montagnier: Teníamos el virus, pero no sabíamos si se trataba de un ‘virus pasajero’, o la causa del sida. Por tanto, en aquel momento estábamos solo moderadamente emocionados. Teníamos que buscar una correlación con la enfermedad. Esto se hizo entre 1983 y 1984, cuando mis colaboradores comprobaron que existían cuatro anticuerpos contra este virus en muchos pacientes que aún no tenían sida, al igual que en otros que ya presentaban el síndrome. Fuimos capaces de aislar también el mismo tipo de virus no solo en hombres gais, sino también en personas con hemofilia y pacientes africanos, lo que apuntaba a que este virus es probable que fuera el mayor candidato para ser la causa del sida.

P: ¿Cuál fue la respuesta a su primer artículo en 1983?

Montagnier: Bueno, en general fue ignorado. Denominamos al virus LAV (siglas de virus asociado a la linfadenopatía),

continúa entrevista Dr. Gallo

STEP era un error desde el primer día. Desde mi punto de vista, no era el tipo de vacuna con la que seguir adelante. No creo que debamos probar una vacuna a partir únicamente de la inmunidad mediada por células. No digo que la inmunidad celular carezca de importancia y que los anticuerpos sean los amos, pero es mejor tener algo de protección mediada por anticuerpos.

P: En la actualidad, participa de forma activa en la investigación de una vacuna contra el sida. ¿Qué considera que será preciso para conseguir una vacuna preventiva?

Gallo: Creo que los anticuerpos deben formar parte de una vacuna preventiva eficaz. Considero que los anticuerpos ampliamente neutralizantes [capaces de proteger frente a numerosas cepas diferentes del VIH] son importantes. Sin embargo, no pienso que sean lo único relevante. Los anticuerpos neutralizantes solo son una de las estrategias. Soy de la opinión de que, probablemente, los anticuerpos no neutralizantes desempeñarán también un papel. Y creo que una vacuna eficaz debe proporcionar algo cercano a la inmunidad esterilizante.

P: ¿Entonces, considera que el campo está en el camino correcto?

Gallo: Así lo creo, pero tenemos que seguir la pauta que marca la ciencia. Siento temor por argumentos que afirman que los monos no permiten predecir cómo funcionarán las candidatas a vacunas en humanos y que, simplemente, deberíamos pasar de todos modos a los ensayos clínicos. Tenemos que ser cautos en extremo frente a esta filosofía. El modelo con monos no es perfecto, pero es un buen modelo. La alternativa es que la persona que tenga el poder decida, simple y arbitrariamente, qué vacuna sigue adelante.

P: Si los anticuerpos no neutralizantes son importantes, ¿qué opina de los resultados del ensayo RV144 en Tailandia, el primero que mostró alguna eficacia?

Gallo: Dado que el RV144 ha sido el primer ensayo en evidenciar eficacia, lo analizaría de arriba a abajo. No creo a los críticos que dijeron que no funcionaba y atacaron al Ejército de EE UU [uno de los colaboradores del ensayo] de forma injusta. A mis colegas y a mí nos pareció muy interesante el modo en que Sanofi Pasteur diseñó el inserto en su candidata a vacuna, porque se basaron en parte de las mismas características estructurales clave que estábamos empleando para desarrollar nuestra candidata. Cuando vi los datos que mostraban que la candidata a vacuna RV144 había demostrado una elevada eficacia durante el primer año, me interesó mucho porque es exactamente lo que estamos viendo en el IHV con nuestra candidata a vacuna en los experimentos con primates. ■

DIRECTORA DE EDICIÓN

Kristen Jill Kresge

REDACTOR CIENTÍFICO PRINCIPAL

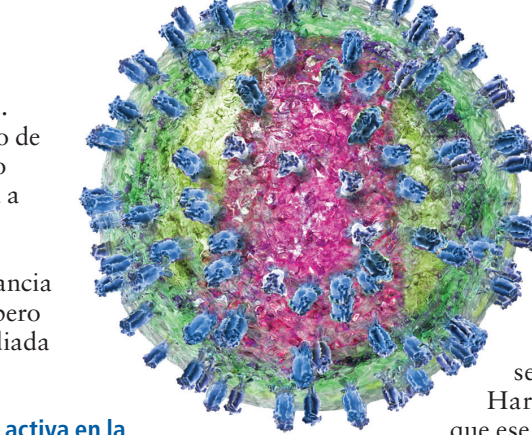
Andreas von Bubnoff, PhD

REDACTORA CIENTÍFICA

Regina McEnery

DIRECTORA DE PRODUCCIÓN Y WEB

Nicole Sender



continúa entrevista Dr. Montagnier

porque había sido aislado de un paciente que no tenía sida, sino que se encontraba en un estadio anterior. Más adelante, tras la publicación, descubrimos el mismo tipo de virus en la sangre de pacientes que presentaban un sida totalmente desarrollado. Creo que la primera vez que pude convencer al menos a algunos de nuestros colegas en EE UU fue en septiembre de 1983 cuando, en Cold Spring Harbor, presenté todos los datos que indicaban que ese virus era la verdadera causa del sida.

P: ¿Cree que será posible desarrollar una vacuna preventiva contra el VIH?

Montagnier: Es una pregunta delicada. Pienso que primero es importante realizar algunas investigaciones básicas para detectar todas las formas del virus que se están transmitiendo. Mi enfoque es probar primero las vacunas terapéuticas, que podrían ser más fáciles de ser probadas en ensayos clínicos en un período muy corto de tiempo. Los ensayos clínicos de las vacunas preventivas resultan caros y cuestionables en términos de resultados, ya que es preciso trabajar con una muestra numerosa para poder obtener resultados significativos. Si una vacuna terapéutica funciona, podemos extrapolarlo a una preventiva.

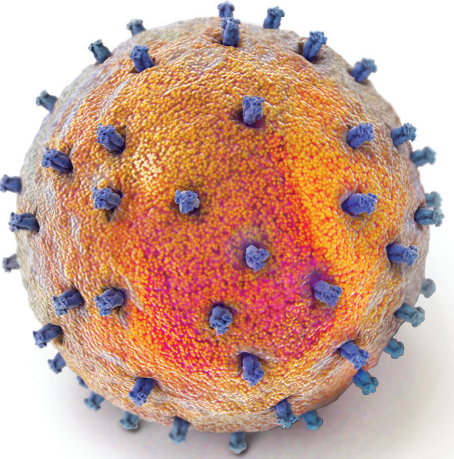
P: En relación con el Premio Nobel, ¿se sorprendió cuando recibió esa llamada?

Montagnier: No puedo decir que me sorprendiera mucho porque cada año algunos periodistas me llaman con antelación al anuncio para ver si es posible que ése sea mi año para ganar el Nobel. Estaba en África en aquel momento, en un encuentro en Costa de Marfil y, por supuesto, fue simbólico, dado que el sida se observa principalmente en ese continente y es una enfermedad de los países en vías de desarrollo.

P: ¿Qué diría a las personas que están introduciéndose en este campo? ¿Aún queda algo por aprender sobre el VIH, 30 años más tarde?

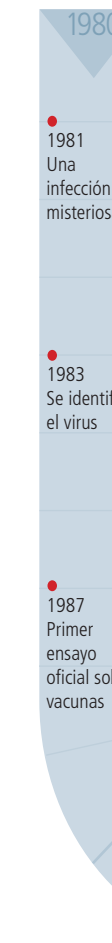
Montagnier: Todavía quedan muchas cosas por descubrir. No se ha terminado. Aunque conocemos muy bien la biología molecular de este virus, sigue siendo limitado nuestro conocimiento sobre cómo se transmite, por qué el tratamiento antirretroviral no puede eliminarlo por completo o por qué existe un reservorio viral a pesar del tratamiento, entre otros muchos temas más. Aún hay cuestiones básicas para responder y, al mismo tiempo, tenemos que salvar las vidas de los pacientes e intentar reducir la duración del tratamiento. Creo que esto es crucial si queremos acabar con esta infección en el siglo XXI. Espero poder verlo en vida. ■

vax



Boletín sobre la investigación de vacunas contra el sida

30 años de investigación en una vacuna contra el sida



El sida es excepcional en casi todos los aspectos. En 1981, cuando se detectó por primera vez esta nueva enfermedad en EE UU, casi no existían fármacos con los que tratar cualquier virus. Treinta años más tarde, existen más de 30 medicamentos antirretrovirales solo para el tratamiento contra el VIH/sida. Las combinaciones de estos fármacos, que se introdujeron en 1995, sirvieron para salvar a personas que se hallaban al borde de la muerte. Pero el éxito de los antirretrovirales no se limita a esto.

Estos fármacos también pueden evitar que se produzca la propia infección por VIH. Por un lado, un estudio evidenció que una formulación en gel microbicida de un antirretroviral permitió reducir las tasas de infección por este virus en mujeres. Por otro, un ensayo dejó patente que la administración de una dosis diaria de un comprimido que combina dos antirretrovirales hizo posible disminuir las tasas de infección por VIH entre los hombres que practican sexo con hombres (HSH). Justo el mes pasado, se presentaron los resultados de un ensayo conocido como HPTN 052, los cuales mostraron que las personas con VIH que toman antirretrovirales tienen una probabilidad un 96% menor de transmitir el virus a sus parejas seronegativas.

Si el precio no supusiera un problema (algo que, por supuesto, sí lo es), y la detección y realización de pruebas a

las personas con mayor probabilidad de tener el virus constituyera un obstáculo superable, los antirretrovirales podrían poner fin a la pandemia. Pero tal y como está la situación actualmente, se calcula que existen 33 millones de personas con VIH/sida y apenas seis millones de pacientes en países de rentas bajas y medias pueden acceder ahora mismo a estos medicamentos salvadores.

Esto sugiere que, transcurridos ya 30 años, la lucha contra el sida está lejos de finalizar. Y una herramienta que sigue mostrándose escurridiza es una vacuna contra el virus.

No obstante, al igual que en otras áreas de la investigación en la prevención del VIH, las perspectivas de conseguir una vacuna preventiva son mayores hoy en día que en cualquier otro momento de las últimas tres décadas. Tras muchos intentos fallidos de diseñar candidatas a vacunas, existen nuevas y prometedoras pistas, lo que aumenta el optimismo de los investigadores respecto a las posibilidades de la investigación y desarrollo de vacunas contra el VIH.

Si la capacidad científica combinada con la voluntad política sigue en primera línea de la batalla contra el sida, es posible que la cuarta década traiga consigo una revolución en la prevención que conduzca al consiguiente final de la pandemia. ■

vax

IAVI
Internacional
del SIDA
Vaccines Initiative

CRONOLOGÍA
ESPECIAL
EN EL INTERIOR

30 AÑOS

DE INVESTIGACIÓN EN UNA VACUNA CONTRA EL SIDA

1981
En un escalofriante prólogo a una de las peores pandemias de la historia, el 5 de junio los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC) informan de una sucesión inusual de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (una infección observada en personas con el sistema inmunitario muy debilitado) en “cinco hombres gais, por lo demás sanos”. El 26 de julio, se registran 26 casos más en California y Nueva York. Ahora, los afectados desarrollan también el sarcoma de Kaposi, un tipo de cáncer provocado por el virus del herpes, que se convierte en la seña de identidad de esta nueva enfermedad.

1982
En un encuentro celebrado el 27 de julio en la ciudad de Washington, la nueva enfermedad es bautizada como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

1983
Un equipo de investigadores de EE UU publica el primer informe sobre ocho niños que presentaban una “compleja enfermedad similar al sida”. Un grupo de científicos del Instituto Pasteur aísla un nuevo retrovirus (a partir de muestras del tejido linfóide de un paciente gay caucásico) que puede ser la causa del sida. Posteriormente, denominan al nuevo patógeno virus asociado a la linfadenopatía (LAV).

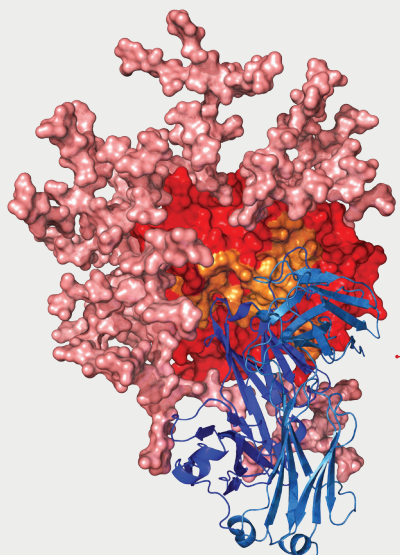
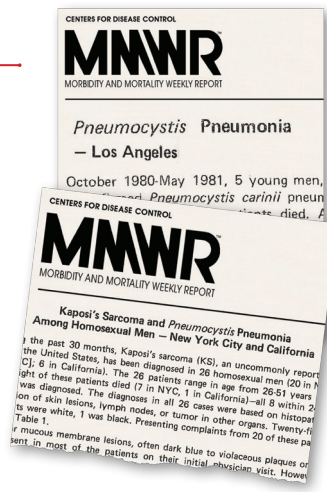
1984
Científicos de EE UU confirman el descubrimiento de un nuevo retrovirus, pero lo llaman virus linfotrópico de células-T humano (HTLV) de tipo III. Este descubrimiento lleva a la Secretaría de Salud y Servicios Humanos de EE UU, Margaret Heckler, a proclamar que, antes de dos años, habría una candidata a vacuna contra el sida lista para probar.

1985
Un equipo de investigadores de Uganda informa de que 63 personas presentan un nuevo síndrome muy relacionado con el HTLV-III. Esta dolencia recibe el nombre de ‘enfermedad de la delgadez’ porque provoca una grave pérdida de peso, y señalan que parece producirse de forma predominante entre la “población heterosexual promiscua”.

1986
El Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus establece que el nuevo patógeno se llamará virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El investigador francés Daniel Zagury se inyecta a sí mismo una candidata a vacuna que contiene una versión modificada genéticamente de una proteína del VIH dentro de un vector viral basado en el virus *Vaccinia* (el mismo que se emplea en la vacuna de la viruela). Zagury también vacuna a nueve niños sin VIH en Zaire (actualmente la República Democrática del Congo), lo que supuso el primer ensayo no oficial de una vacuna preventiva contra el sida. Expertos en investigación y ética critican a Zagury porque el ensayo se realiza sin la aprobación reguladora francesa y sin contar con unas pruebas preclínicas adecuadas.

1987
Comienza el primer ensayo de una vacuna contra el sida en EE UU, con la participación de 81 voluntarios sin VIH, principalmente hombres que practican sexo con hombres (HSH). Entre los colaboradores del estudio se encuentran los Institutos Nacionales de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y la empresa de biotecnología MicroGeneSys, que desarrolló la candidata a vacuna con una versión alterada genéticamente de una proteína del VIH. Fracasaron los esfuerzos por proteger a chimpancés frente al VIH con una vacuna experimental. La candidata también utilizaba un virus *Vaccinia* como vector para transportar fragmentos del VIH.

1988
El Consejo de Investigación Médica del Reino Unido y el Instituto para la Investigación en Virus de Uganda (UVRI), en Entebbe, crean la primera unidad de investigación centrada en los determinantes de la infección por VIH y la progresión de la enfermedad.



Centro de Investigación de Vacunas en el NIAID



Vanessa Vick

“Con otros virus, la naturaleza nos dice: ‘Limitaos a seguirme y os conduciré a una vacuna’.

Con el VIH, la naturaleza nos dice: ‘Si me seguís, os meteréis en problemas’.

—Anthony Fauci, Director de NIAID

1992
Se comprueba que un grupo de macacos *rhesus* vacunados con una versión viva atenuada del virus de la inmunodeficiencia simica (VIS), el equivalente en monos al VIH, está protegido frente a la infección, creando la expectativa de que podría tratarse de una estrategia factible para el desarrollo de una vacuna contra el VIH.

1994
NIAID rechaza financiar el primer ensayo de eficacia de una candidata a vacuna contra el sida desarrollada por la empresa biotecnológica californiana Genentech. La candidata, AIDSvax, contiene una versión modificada genéticamente de la proteína de la superficie del VIH. Se aísla un anticuerpo humano conocido como b12 a partir de la médula ósea de un hombre con VIH que permaneció asintomático durante seis años. En pruebas de laboratorio, se comprueba que b12 es capaz de neutralizar más del 75% de las cepas del virus, lo que le convierte en un anticuerpo ampliamente neutralizante (bNAbs).

1995
Se introduce la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). “Entre 1985 y 1994, todo pintaba muy negro en cuanto a las terapias”, recuerda el investigador del sida David Ho, pionero en el uso de una familia de fármacos conocida como inhibidores de la proteasa. “Dos años más tarde, todo dio un giro”. Se establece la Coalición de Activismo en Vacunas contra el Sida (AVAC), en el Día Mundial del Sida.

1996
Se crea la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el Sida (IAVI), un partenariado público-privado de desarrollo de producto, sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es desarrollar una vacuna preventiva segura y eficaz contra el VIH. Se descubre que una vacuna basada en VIS atenuado provocó la enfermedad en macacos jóvenes. Estos hallazgos, junto a otros datos en humanos, acaban con las esperanzas de que esta estrategia pudiera ser segura para probarla con personas.

1997
Durante un discurso pronunciado el 18 de mayo en la Universidad Morgan State de Baltimore (Maryland, EE UU), el presidente Bill Clinton anuncia el objetivo nacional de desarrollar una vacuna contra el sida antes de una década. Desde entonces, se fija esta fecha como el Día Mundial de la Vacuna contra el Sida.

1998
VaxGen, una filial de Genentech, inicia un ensayo de eficacia de fase III de AIDSvax, con ayuda de inversores privados. Se trata del primer ensayo de eficacia de una candidata a vacuna contra el sida. En el estudio se inscriben 5.400 voluntarios, principalmente HSH, en EE UU, Canadá, Países Bajos y Puerto Rico. Un año más tarde, comienza otro brazo del estudio en Tailandia, con casi 2.500 usuarios de drogas inyectables.

1999
Tras una década de planificación, se inicia el primer ensayo (con 40 voluntarios) de una vacuna contra el sida en Uganda, para probar ALVAC vCP205, una candidata basada en un vector viral canarypox (realizada por la empresa francesa Pasteur Mérieux Connaught, actualmente Sanofi Pasteur). Se crea la Iniciativa Keniana por una Vacuna contra el Sida (KAVI), en colaboración con la universidad de Nairobi, la universidad de Oxford e IAVI. Se establece el Centro de Investigación en Vacunas (VRC) en NIAID, centrado sobre todo en el desarrollo de vacunas contra el sida. NIAID crea la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN), con sede en Seattle, para probar candidatas a vacunas contra el sida. El Gobierno de Sudáfrica crea la Iniciativa Sudafricana por una Vacuna contra el Sida con el fin de coordinar y apoyar el desarrollo de una vacuna segura y eficaz.



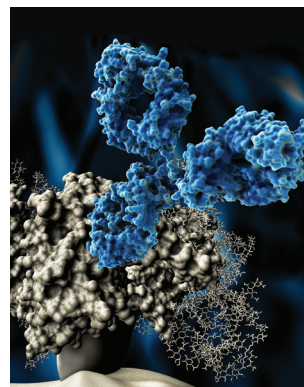
Andreas von Bubnoff



Jean-Marc Giboux/Getty Images

“Aún hay cuestiones básicas para responder y, al mismo tiempo, tenemos que salvar las vidas de los pacientes e intentar reducir la duración del tratamiento. Creo que esto es crucial si queremos acabar con esta infección en el siglo XXI.

—Luc Montagnier



Christina Corbaci del Instituto de Investigación Scripps

2003
Los datos preliminares de los dos ensayos de fase III de VaxGen muestran que la candidata a vacuna AIDSvax no es eficaz. Veinticuatro investigadores destacados de la vacuna contra el sida publican un documento en el que exponen que la escasez de la investigación es insuficiente para resolver los principales retos científicos que impiden el desarrollo de una vacuna contra el sida. Esto conduce a la creación de la Coalición Mundial para las Vacunas contra el VIH, una alianza comprometida a acelerar el desarrollo de una vacuna. Comienza en Tailandia un ensayo de eficacia conocido como RV144, con financiación de NIAID y el Ejército de EE UU. El estudio, llevado a cabo por el Ministerio de Salud Pública del país, prueba una combinación de dos candidatas a vacunas (ALVAC-HIV vCP1521, de Sanofi Pasteur, basada en un vector canarypox, y AIDSvax, de VaxGen) en 16.000 personas.

2004
Un grupo de 22 destacados investigadores en el campo de la vacuna contra el VIH publica un artículo cuestionando la justificación científica para realizar el ensayo RV144, argumentando que hay otras candidatas con mayores opciones de éxito. Se inicia un estudio de fase IIb de prueba de concepto, conocido como STEP, en América del Norte y del Sur, el Caribe y Australia, con 3.000 voluntarios. En él se prueba la eficacia de la candidata a vacuna de Merck (MRKAd5) para prevenir la infección por VIH o reducir la carga viral en voluntarios que se infectan a pesar de la vacunación.

2005
NIAID anuncia una financiación de 300 millones a lo largo de siete años para crear un consorcio virtual conocido como el Centro de Inmunología para Vacunas del VIH/Sida (CHAVI).

2006
La Fundación Bill y Melinda Gates concede un premio de 287 millones para crear la Colaboración para el Descubrimiento de una Vacuna contra el Sida (CAVD), que da apoyo a 16 centros de desarrollo de vacunas contra el VIH.

2007
Se interrumpen las vacunaciones en el ensayo STEP después de que un comité de seguimiento de datos y seguridad determinase que la vacuna no funcionaba. Los datos posteriores evidencian que MRKAd5 puede haber aumentado el riesgo de adquirir el VIH entre un subconjunto de voluntarios. Asimismo, se detienen las vacunaciones en el ensayo de fase IIb en Phambili, con la misma candidata, iniciado en Sudáfrica en febrero.

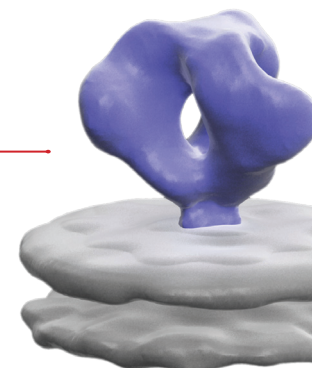
2008
Se obtiene una imagen mejorada en 3D de la estructura de la cubierta proteica del VIH. Se crea el Centro por los Anticuerpos Neutralizantes, una colaboración entre IAVI y el Instituto de Investigación Scripps de California, donde se encuentra también el centro, para desarrollar candidatas a vacunas capaces de inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes.

2009
Se inaugura el Instituto Ragon, una iniciativa de colaboración en investigación dedicada a encontrar una vacuna contra el sida, con una dotación de 100 millones de dólares. Los resultados del ensayo de fase IIb RV144 de Tailandia evidencian que la candidata a vacuna reduce el riesgo de infección por VIH en aproximadamente un 31%, lo que supone la primera prueba de que una vacuna puede proteger frente a la infección por VIH en humanos. Por primera vez en una década, se aíslan varios nuevos anticuerpos ampliamente neutralizantes contra el VIH en muestras de personas infectadas.

2011
En septiembre, se esperan los resultados del análisis de las respuestas inmunitarias de RV144.



Programa de Investigación del VIH del Ejército de EE UU



Sriram Subramaniam, Institutos Nacionales de Salud de EE UU

1980

1990

2000