



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 774**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 13/00 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A01K 67/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03725098 .2**

96 Fecha de presentación : **25.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1499284**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

54 Título: **Compuestos biológicamente activos para la modificación de olores corporales.**

30 Prioridad: **26.04.2002 EP 02009588**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

73 Titular/es: **Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung
der Wissenschaften e.V.
Hofgartenstrasse 8
80539 München, DE**

72 Inventor/es: **Boehm, Thomas y
Milinski, Manfred**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos biológicamente activos para la modificación de olores corporales.

5 La invención se refiere al uso de ligandos de MHC, que son péptidos que se unen a MHC, para la fabricación de un agente para modificar olores corporales. Particularmente, la invención es aplicable en el campo de la cosmética y de la medicina.

10 Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentan péptidos propios y no propios en la superficie celular, para el reconocimiento mediante linfocitos T. En poblaciones naturales, los genes del MHC son muy polimórficos (1); la variabilidad entre las moléculas de MHC conduce a especificidades (2) por ligandos notablemente diferentes, y de ese modo controla la resistencia frente a patógenos y parásitos. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el mantenimiento de la elevada diversidad alélica en los genes del MHC (3-5). Se sabe que las estrategias (6) de selección sexual a base de MHC implican mecanismos olfativos en los peces (7, 8), ratones (9), y posiblemente en seres humanos (10). Usando olores masculinos para guiar a su pareja elegida, las hembras del espinoso (*Gasterosteus aculeatus*) optimizan el grado de polimorfismo del MHC de su descendencia (7, 8); sin embargo, se desconoce la naturaleza molecular de las señales de los olores.

20 El olor corporal y el comportamiento reproductivo están incluidos por los genes muy polimórficos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en muchas especies (11, 12). Las moléculas del MHC muestran, para presentación en la superficie celular, un cierto subconjunto de péptidos intracelulares; la diversidad química de las poblaciones de péptidos unidos está determinada directamente por la estructura molecular de las ranuras de las moléculas del MHC (2) que se unen a ligandos. Por lo tanto, la información para el reconocimiento individual se puede conferir mediante las propias moléculas del MHC polimórficas o mediante las propiedades químicas de sus ligandos. 25 Cualquiera que sea su naturaleza molecular, en una situación experimental, se puede esperar que el agente o agentes olorosos que funcionan en la selección sexual relacionada con el MHC tengan al menos dos propiedades. En primer lugar, deberían de ser capaces de modificar el resultado de la elección de la pareja. En segundo lugar, este efecto debería depender del estado del MHC de los compañeros con los que se emparejarán. Aunque se conocen desde algún tiempo las preferencias de emparejamiento relacionadas con el MHC para ratones (9) y seres humanos (10), este fenómeno sólo se describió recientemente en los peces (7, 8). Se ha usado este sistema experimental y los criterios 30 anteriores para identificar señales potenciales de olores.

Se demuestra que la elección de la pareja se puede modificar experimentalmente mediante péptidos sintéticos que se asemejan a ligandos del MHC. En la mayoría de los casos, las hembras del espinoso gestantes prefieren el agua de machos que se suplementó con péptidos frente al agua de machos no suplementada. Sin embargo, cuando la adición de péptidos al agua de machos condujo al rechazo por la hembra, la diversidad combinada del MHC (según se estima mediante los alelos de clase IIB) fue significativamente mayor que en parejas, prefiriendo el agua suplementada con péptidos. De este modo, el péptido funciona como señales olorosas para las hembras del espinoso cuando éstas evalúan el grado de polimorfismo del MHC de su pareja potencial. 40

El resultado de que los ligandos peptídicos del MHC son capaces de modificar olores corporales es completamente sorprendente. Hasta ahora los péptidos no se habían tomado en cuenta como posibles sustancias olorosas, debido a su masa. En lugar de esto, se suponía que la flora equiparable de microorganismos de un individuo puede ser incluida por la estructura del MHC y de este modo, se producen productos metabólicos de bajo peso molecular específicos del MHC vía el microorganismo, y estos últimos representan parte del olor corporal (10, 17, 18). 45

El documento DE 10021579 describe composiciones olorosas derivadas de moléculas del MHC fragmentadas. No se describe que los ligandos peptídicos del MHC sean capaces de actuar como sustancias olorosas.

50 De este modo, la presente invención describe el uso de ligandos del MHC para modificar olores corporales.

La materia objeto de la invención, en una primera realización, es el uso no terapéutico de una composición para modificar olores corporales, comprendiendo dicha composición como agente activo al menos un ligando del MHC, y opcionalmente componentes cosméticos habituales. Según la invención, un ligando del MHC es un péptido capaz de 55 unirse a moléculas del MHC, y la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 µM.

Una realización adicional de la invención es el uso de un ligando del MHC para la fabricación de una composición terapéutica para la reducción de la tasa de abortos.

60 La invención es adecuada para modificar olores corporales en animales, particularmente en vertebrados tales como peces, anfibios, reptiles, pájaros y mamíferos, incluyendo el ser humano. La modificación de los olores corporales puede dar como resultado la modificación de las elecciones de las parejas.

El ligando del MHC puede ser un ligando del MHC de clase I, o del MHC de clase II. Preferiblemente, el MHC es un ligando del MHC de clase II. El ligando del MHC es un péptido, particularmente un péptido sintético. El péptido tiene preferiblemente una longitud de 5 a 20 aminoácidos, más preferiblemente de 6 a 15 aminoácidos. Adicionalmente, el péptido muestra preferiblemente restos de aminoácidos que actúan como anclas, necesarios para la unión a las moléculas del MHC (2) específicas de alelos. 65

Una realización preferida de la invención se refiere a los campos de la cosmética, particularmente a la fabricación de un perfume. Hasta ahora, la composición de perfumes se realizaba con materiales básicos naturales o sintéticos, basándose en un conocimiento empírico. A la luz de los hallazgos que subyacen a la presente invención, el olor corporal puede ser influido de manera predeterminada por medio de la adición a los perfumes de ligandos peptídicos definidos del MHC, o más bien combinaciones de varios ligandos del MHC. Además, los péptidos sintéticos pueden sustituir completamente o al menos parcialmente las costosas sustancias presentes hasta ahora en los perfumes, a fin de lograr una composición de perfumes más barata y químicamente definida.

Las composiciones cosméticas según la invención contienen componentes cosméticos habituales, tales como otras sustancias activas, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes, además de los ligandos del MHC. Por ejemplo, las composiciones cosméticas se pueden formular como líquidos, geles, cremas, suspensiones lechosas, ungüentos, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, polvos, etc., junto con otros ingredientes, por ejemplo otros agentes olorosos, auxiliares, vehículos y/o diluyentes. Las composiciones se pueden administrar tópicamente, oral o nasalmente, o mediante cualquier otro medio adecuado. Preferiblemente, las composiciones se aplican a la piel y/o a las ropas de un individuo, de manera que permita el acceso del compuesto al entorno, por ejemplo el aire, que rodea al individuo. La concentración de la sustancia activa en las composiciones cosméticas oscila en el intervalo de subnano a micromolar, de 0,01 nM a 100 μ M.

En una realización adicional de la invención, se pueden usar composiciones para modificar olores corporales, que comprenden ligandos del MHC como agente activo, para aplicaciones terapéuticas en medicina humana y veterinaria, por ejemplo para uso en medicina reproductiva. Por ejemplo, se sabe que las parejas que tienen un gran número de abortos prematuros muestran una gran identidad de sus tipos de MHC (referencia 12 y citas allí). De este modo, cuando se emplean diferentes péptidos sintéticos del MHC para una de las parejas, se puede lograr una reducción de la tasa de abortos. Además, son concebibles otras aplicaciones en medicina humana y en medicina veterinaria, tales como el aumento del éxito de emparejamientos en la cría selectiva.

Las composiciones para aplicaciones terapéuticas contienen la sustancia activa en concentraciones que están en el intervalo de subnano-a micromolar, de 0,01 nM a 100 μ M. Aparte de esto, las composiciones también pueden contener vehículos, diluyentes y/o adyuvantes farmacológicamente aceptables. Las composiciones terapéuticas se pueden administrar, por ejemplo, por cualquier medio que permita el acceso del compuesto al entorno, por ejemplo al aire, que rodea al individuo. Por ejemplo como se describe anteriormente para las composiciones cosméticas.

Adicionalmente, la invención se deberá de ilustrar con detalle mediante las siguientes Figuras y Ejemplos.

Figura 1

Los péptidos son reconocidos como pistas de olor en la elección de la pareja, a, Los péptidos con características estructurales de ligandos del MHC modifican la elección de la pareja. Se evaluaron hembras de espinoso gestantes, con agua de macho con (paneles de la izquierda) y sin (paneles de la derecha) la adición de péptidos sintéticos. Se muestra el exceso de tiempo (en segundos) gastado en cada categoría (con símbolo 0 indica que el pez gastó 300 segundos en cada una de las dos columnas de la cámara de flujo). Se añadieron cinco péptidos (FAPGNYPAL, ASNENMETM, AAPDNRETF, SYFPEITHI y SYIPSAEKI) hasta una concentración final de 5 mM. En conjunto, las hembras (n = 24) gastaron una media de 368,9 +/- 36,5 segundos en la columna que contiene la mezcla peptídica, b, La diversidad del MHC de las parejas que se van a emparejar determina el resultado de la elección de la pareja tras la suplementación del péptido. Se comparó el número total de diferentes alelos del MHC de clase IIB en parejas de peces hembra y macho para grupos de hembras que prefieren o rechazan el agua del macho suplementada con el péptido. La diversidad del MHC es mayor en las parejas en las que la hembra rechazó el agua suplementada con el péptido. Las gráficas de cajas indican la mediana, cuartiles y deciles.

Tabla 1

Los olores de macho naturales y los péptidos sintéticos presentan características similares en experimentos de elección de parejas.

Ejemplo

1. Métodos

1.1 Caracterización del MHC

La caracterización de los genes del MHC de clase IIB se realizó como se describe (7, 29).

1.2 Experimentos de selección sexual

Se ha descrito (7) la fuente de espinosos. El montaje del canal de flujo para evaluar la elección de la pareja determina la preferencia olorosa, como precursor de la elección de la pareja. Se tomó agua del tanque de un macho soltero

por ensayo, y se usó tanto como agua de estímulo (tras la adición del péptido o péptidos) así como también como agua de control (tras la adición del disolvente). Se añadieron los péptidos a la botella con agua de estímulo justo antes del experimento, a una concentración final de 1 mM; ésta se diluye hasta 5 nM en la columna de agua que pasa a través del compartimiento de ensayo. Se usaron los siguientes nonapéptidos, indicándose las especificidades por el MHC entre paréntesis: FAPGNYPAL (H2-K^b); ASNENMETM y AAPDNRETF (H2-D^b); SYFPEITHI y SYIPSAEKI (H2-K^d). Los péptidos se sintetizaron mediante química con 9-fluorenilmetoxycarbonilo en fase sólida. En los experimentos que usan un único péptido, se usó AAPDNRETF. Todos los experimentos se realizaron doblemente a ciegas, según se describió. El análisis estadístico se realizó mediante JMP 4.

2. Resultados

Las preferencias de unión por los péptidos de las moléculas del MHC de los espinosos son desconocidas; por lo tanto, se usaron péptidos sintéticos derivados de proteínas endógenas de ratón y víricas que son ligandos para diferentes moléculas de MHC de ratón. Tales péptidos parecen casi con certeza extraños a los espinosos, independientemente de sus genotipos del MHC. Las hembras gestantes prefieren agua procedente de un tanque que contenga un macho frente a aquella de un tanque con agua fresca (Experimento A, Tabla 1). Por lo tanto, se evaluó si la adición del péptido o péptidos al agua procedente de machos individuales alteraría el resultado de la elección de la pareja. Se presentaron hembras gestantes con agua procedente de machos solteros con y sin la adición de una mezcla de cinco péptidos diferentes en las dos columnas de un canal de flujo.

La mayoría de las hembras prefirieron el agua de macho suplementada verdaderamente frente a su versión suplementada falsamente (Fig. 1a), indicando que los péptidos sintéticos son capaces de modificar la elección de la pareja. En conjunto, la preferencia por el agua de macho suplementada con el péptido fue muy significativa (368,9 +/- 36,5 segundos frente a 231,1 +/- 36,5 segundos; prueba de la t para datos emparejados: $t = 3,8$, $n = 24$, $p = 0,001$, de dos colas) (Tabla 1). Sin embargo, en ciertas combinaciones de hembras y machos, la hembra rechazó el agua de macho suplementada con el péptido (Fig. 1a). Debido a que las hembras del espinoso guían a su elección de pareja hacia un grado óptimo del polimorfismo del MHC en su descendencia (7, 8), la intervención experimental distorsionaría el grado preferido de la diversidad del MHC durante la elección de la pareja, si las hembras aceptasen péptidos sintéticos como señales olorosas. Para evaluar esta hipótesis, se usaron los genotipos conocidos en los lugares del MHC de clase IIb (7, 13). Los resultados mostrados en la Fig. 1b indican que el polimorfismo combinado del MHC representado en las parejas que prefieren agua de macho completa es significativamente mayor que en las parejas que prefieren las muestras de agua suplementadas con péptidos (11,5 alelos diferentes (10, 12.25) frente a 9 alelos diferentes (7, 10); mediana (cuartiles); ensayo exacto para datos emparejados de Wilcoxon: $z = 1,96$, $n = 21$, $p = 0,046$, de dos colas). Se debe observar que las parejas que se emparejan en el grupo que rechaza el agua suplementada pasarían, de media, a su descendencia un número de alelos de clase IIb detectablemente diferentes, más próximo al número medio observado en la población de peces capturados en estado salvaje (5,8 +/- 0,13; Ref. 7), que las parejas procedentes del grupo que prefiere el suplemento peptídico. De este modo, estas últimas son atraídas por el agua suplementada con el péptido, puesto que estas imitaciones aumentaron la diversidad del MHC en el macho. Esto muestra la interacción de los péptidos sintéticos y las señales olorosas naturales. También es un signo adicional de la estrategia de optimización (7, 8) usada por los espinosos durante la elección de la pareja, siendo el número óptimo de alelos del MHC de clase IIb diferentes entre 9 y 11,5.

Cuando el experimento anterior se repitió con un péptido (Experimento C, Tabla 1), las hembras de espinoso prefirieron nuevamente el agua de macho suplementada (327,7 +/- 24,8 segundos frente a 272,3 +/- 24,8 segundos; prueba de la t para datos emparejados: $t = 2,2$, $n = 25$, $p = 0,035$, de dos colas). De forma importante, existe una fuerte tendencia de que el exceso de tiempo gastado en el lado del agua de macho suplementada con un único péptido es menor que el gastado con cinco péptidos (27,7 +/- 12,4 segundos frente a 68,9 +/- 18,2 segundos; prueba de la t para datos emparejados: $t = 1,9$, $n = 49$, $p = 0,066$, de dos colas). Dada una distribución similar de la diversidad del MHC en parejas que se van a emparejar, esto es de esperar debido a que un único péptido sólo incrementa marginalmente la complejidad supuesta del olor.

En los siguientes experimentos se investigaron adicionalmente las propiedades de las señales de los péptidos percibidas por hembras de espinoso en la elección de la pareja, relacionada con el olor. En primer lugar, se determinó el efecto de los péptidos en el tanque con agua solamente. Los resultados muestran que la adición de péptidos al tanque con agua solamente no es atractiva para las hembras de espinoso (Experimento B, Tabla 1). En su lugar, el péptido o péptido sólo son reconocidos conjuntamente con agua de macho (Experimentos C y D, Tabla 1), indicando la presencia de otras señales olorosas masculinas posiblemente invariantes. Cuando los peces no gestantes se expusieron a agua de macho con y sin péptido, no se observó preferencia (Experimento E, Tabla 1), sugiriendo que la gravidez es un parámetro importante para activar el sistema de reconocimiento. De forma importante, los experimentos B y E (Tabla 1) también descartan la posibilidad de que las hembras reconozcan péptidos fuera del contexto de la elección de la pareja, es decir como señales de alimentos, etc.

Ambas estrategias, el recuento de alelos (7) y el emparejamiento de individuos que tienen rasgos menos similares que probablemente en el emparejamiento al azar (8), usadas por los espinosos, requieren la evaluación de la diversidad de los ligandos peptídicos del MHC. Aunque actualmente se desconoce qué péptidos pueden ser reconocidos por el sistema olfativo, estructuralmente una clase especial de receptores olfativos (denominados V2R en ratones) son candidatos para unir pequeños péptidos (14). De hecho, las pruebas preliminares indican que los receptores de la clase V2R

en ratones interactúan con componentes feromónicos de naturaleza proteínica indefinida (15). Para un homólogo de V2R en los peces, se encontró una elevada afinidad de unión al aminoácido arginina (16), pero en este experimento no se investigó el efecto de péptidos o proteínas. Debido a su vasta diversidad química, es muy probable que los péptidos porten información específica del individuo que los pequeños compuestos (por ejemplo metabolitos de aminoácidos) que se han considerado previamente como moléculas señales (17, 18). Los receptores olfativos son exquisitamente sensibles, y reconocen sus ligandos en el intervalo de concentración subnanomolar (14). Aunque miles de péptidos químicamente diferentes son presentados por una molécula de MHC particular sobre la superficie celular (19), algunos péptidos son mucho más frecuentes que otros (20) y pueden estar presentes en concentraciones susceptibles para la detección olfativa. Para la identificación de la diversidad del MHC, puede ser suficiente la discriminación olfativa de tales péptidos prevalentes.

Los péptidos unidos al MHC se pueden convertir en ligandos para receptores olfativos en al menos dos formas. Pueden ser liberados de moléculas de MHC y después se pueden unir a proteínas portadoras no específicas (21); de tal manera, pueden sobrevivir a la degradación enzimática durante el tránsito en fluidos extracelulares y secreciones corporales (22, 23). Además de las moléculas del MHC polimórficas como determinadores principales de la diversidad peptídica, las proteínas portadoras polimórficas tales como las MUP (24) pueden modificar adicionalmente el repertorio de ligandos (25, 26) presentado a los receptores olfativos. Una posibilidad alternativa pero no exclusiva es que los péptidos pueden permanecer unidos a las moléculas del MHC solubles, o a sus fragmentos, que se han detectado en el suero (27) y en la orina (28). Independientemente de la naturaleza molecular de la molécula o moléculas portadoras, el reconocimiento de péptidos unidos a portadores por receptores olfativos se puede producir de formas análogas al reconocimiento por receptores de células T.

En conclusión, los resultados sugieren que los péptidos con características estructurales de ligandos del MHC constituyen una parte específica del individuo del olor masculino en espinosos, y también proporciona un marco de trabajo conceptual para explicar los resultados de experimentos previos sobre el comportamiento reproductivo en otras especies relacionado con el MHC, tales como roedores y seres humanos.

TABLA 1

Hembra	Experi- mento	Fuente 1 de agua	Fuente 2 de agua	Tiempo gastado en el lado de la fuente 1 de agua (s)	Tiempo gastado en el lado de la fuente 2 de agua (s)	n	p
Gestante							
	A	Fresca	Macho	229,2±46,8	365,2±46,8	14	0,01
	B	Fresca + disolvente	Fresca + 1 péptido	308,2±24,6	291,8±24,6	24	0,51
	C	Macho + disolvente	Macho + 1 péptido	272,3±24,8	327,2±24,8	25	0,035
	D	Macho + disolvente	Macho + 5 péptidos	368,9±36,5	231,1±36,5	24	0,001
No ges- tante							
	E	Macho + disolvente	Macho + 1 péptido	291,8±23,5	308,1±23,5	25	0,49

Referencias

1. **Little y Parham.** *Rev. Immunogenet.* 1, 105-123 (1999).
- 5 2. **Rammensee et al.** MHC ligands and peptide motifs. (*Landes Bioscience*, Georgetown, 1997).
3. **Apanius et al.** *Crit. Rev. Immunol.* 17, 179-224 (1997).
- 10 4. **Klein.** Natural History of the Major Histocompatibility Complex (Wiley, New York, 1986).
5. **Edwards y Hedrick.** *Trends Ecol. Evol.* 13, 305-311 (1998).
6. **Penn y Potts.** *Am. Nat.* 153, 145-164 (1999).
- 15 7. **Reusch et al.** *Nature* 414, 300-302 (2001).
8. **Aeschlimann et al.**, enviada para su publicación.
9. **Yamazaki et al.** *J. Exp. Med.* 144, 1324-1335 (1976).
- 20 10. **Wedekind y Furi.** *Proc. R. Soc. London B. Biol. Sci.* 264, 1471-1479 (1997).
11. **Penn y Potts.** *Adv. Immunol.* 69, 411-436 (1998).
- 25 12. **Singh.** *Reproduction* 121, 529-539 (2001).
13. **Sato et al.** *Gastrosteus aculeatus.* *Mol. Mar. Biol. Biotechnol.* 7, 221-231 (1998).
14. **Firestein.** *Nature* 413, 211-218 (2001).
- 30 15. **Krieger et al.** *J. Biol. Chem.* 274, 4655-4662 (1999).
16. **Specia et al.** *Neuron* 23, 487-498 (1999).
- 35 17. **Singer et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 2210-2214 (1997).
18. **Montag et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 9249-9254 (2001).
19. **Bevan.** *Immunity* 7, 175-178 (1997).
- 40 20. **Yewdell y Bennink.** *Ann. Rev. Immunol.* 17, 1-30 (1999).
21. **Robertson et al.** *J. Chem. Ecol.* 19, 1405-1416 (1993).
- 45 22. **Hayakawa et al.** *J. Hered.* 74, 453-456 (1983).
23. **Utsumi et al.** *J. Neurobiol.* 39, 227-236 (1999).
24. **Robertson et al.** *Biochem. J.* 316, 265-272 (1996).
- 50 25. **Hurst et al.** *Nature* 414, 631-634 (2001).
26. **Brennan et al.** *Neuroscience* 90, 1463-1470 (1999).
- 55 27. **Wobst et al.** *Genetica* 104, 275-283 (1998).
28. **Singh et al.** *Nature* 327, 161-164 (1987).
29. **Binz et al.** *J. Fish Biol.* 58, 887-890 (2001).

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de una composición para modificar olores corporales, comprendiendo dicha composición como agente activo al menos un ligando del MHC y opcionalmente componentes cosméticos habituales, en el que el ligando del MHC es un péptido capaz de unirse a moléculas del MHC, y en el que la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 μ M.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que la composición no terapéutica es una composición cosmética.

3. El uso de la reivindicación 2, en el que la composición cosmética es un perfume.

4. El uso de la reivindicación 1, para incrementar el éxito de emparejamientos en la cría selectiva.

5. Uso de un ligando del MHC para la fabricación de una composición terapéutica para el tratamiento de una indicación médica seleccionada de una reducción de la tasa de abortos, en el que el ligando del MHC es un péptido capaz de unirse a moléculas del MHC, y en el que la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 μ M.

6. El uso de la reivindicación 5, para uso en medicina humana o veterinaria.

7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la molécula del MHC es una molécula del MHC de clase I o una molécula del MHC de clase II.

8. Un método cosmético, no terapéutico, para modificar olores corporales, que comprende aplicar una composición que comprende como agente activo al menos un ligando del MHC y opcionalmente componentes cosméticos habituales, a un sujeto que necesita modificar los olores corporales, en el que el ligando del MHC es un péptido capaz de unirse a moléculas del MHC, y en el que la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 μ M.

9. El método de la reivindicación 8, que comprende la aplicación por medios tópicos.

10. El método de la reivindicación 9, que comprende la aplicación como un aerosol.

11. Una composición cosmética para modificar olores corporales, que comprende al menos un ligando del MHC como agente activo, y opcionalmente componentes cosméticos habituales para la administración tópica de una manera que permita el acceso del agente activo al entorno que rodea a un individuo, en la que el ligando del MHC es un péptido capaz de unirse a moléculas del MHC, y en la que la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 μ M.

12. Una composición terapéutica para el tratamiento de una indicación médica reproductiva, seleccionada de una reducción de la tasa de abortos, que comprende al menos un ligando del MHC como agente activo para la administración tópica de una manera que permita el acceso del agente activo al entorno que rodea a un individuo, en la que el ligando del MHC es un péptido capaz de unirse a las moléculas del MHC, y en la que la concentración del ligando del MHC está en el intervalo de 0,01 nM a 100 μ M.

Figura 1

