



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

uería, aunque de momento se tratara de un mal sucedáneo, apropiarse el olor de los hombres, que él mismo no poseía. Ciertamente no existía "el" olor de los hombres, como tampoco existía "el" rostro humano. Cada ser humano olía a su modo, nadie lo sabía mejor que Grenouille, que conocía miles y miles de olores individuales y desde su nacimiento sabía distinguir a los hombres con el olfato.

Jean-Baptiste Grenouille posee un sentido del olfato que todo lo abarca, pero su propio cuerpo carece de olor. Por eso recurre al

terias, virus o parásitos y presentarlos a las células T del propio cuerpo para su reconocimiento. Estas células desatan la reacción defensiva del organismo. El mecanismo de reconocimiento funciona según el principio de llave-cerradura, es decir que para cada molécula MHC hay fragmentos proteicos (péptidos) acordes, y para cada una de estas combinaciones péptido-MHC, existen células T correspondientes. Cuantas más moléculas MHC diferentes posea un organismo, más agentes patógenos diferentes podrá reconocer y combatir su sistema inmunológico.

El aroma de los genes

Lo verdaderamente decisivo a la hora de elegir pareja

asesinato para apropiarse de olores humanos. De manera inescrupulosa asesina a jóvenes mujeres para conservar su aroma y con él crear finalmente el perfume perfecto que atraparé a otras personas y las dejaré a su merced. Así la historia que cuenta la novela "El Perfume" de Patrick Süskind.

¿Qué olemos en los otros, en verdad? Para averiguarlo, Claus Wedekind- del equipo de Manfred Milinski de la Universidad de Berna- realizó un interesante experimento en 1995. Dejó que una serie de voluntarias femeninas olfatearan camisetas que habían usado un grupo de voluntarios masculinos y se les pidió que escogieran su aroma favorito. Según la hipótesis de trabajo del científico, la predilección por determinada fragancia corporal estaría relacionada con la presencia de ciertos genes.

Se trata de los genes del Complejo Principal de Histocompatibilidad o MHC (por su sigla en inglés *Major Histocompatibility Complex*). Éstos portan instrucciones para construir ciertos componentes especiales del sistema inmunológico: se trata de las proteínas MHC, cuya función es encadenar fragmentos proteicos extraños, los llamados antígenos, que provienen de bac-

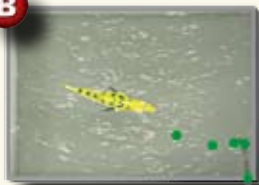
En el hombre hay más de cien variantes de cada uno de los nueve genes MHC, llamados alelos MHC. Dado que cada persona tiene al menos 12 alelos de este complejo, es prácticamente imposible que dos personas no emparentadas presenten el mismo patrón de proteína MHC. La reproducción sexual con la correspondiente elección de pareja podría representar una vía para transferirle a la descendencia inmunogenes muy variados y mejorar así su resistencia a las enfermedades. En el laboratorio, los investigadores pueden determinar este "kit MHC" individual del sistema inmune mediante un análisis genético. Pero en el caso de potenciales parejas

→

▼ Los peces espinosos se reproducen sexualmente. La elección de pareja juega un papel importante en este proceso (arriba vemos a la hembra y abajo al macho).

A



B

▼ Ilustración del canal de flujo (vista en planta): el agua corre de manera continua por el canal. Mediante una manguera plástica, el agua es conducida de la pecera donde están los machos al acceso superior e inferior, respectivamente. Una rejilla impide que la hembra nade a través de los accesos: sólo puede decidirse por uno de los lados, teniendo que permanecer sobre éste.



© style-kueste, Rostock

→ también pueden realizar una "lectura" desde afuera, porque influye en el olor corporal.

"De manera inconsciente captamos cómo está configurado el propio sistema inmune y podemos reconocer el de una pareja potencial en su olor", explica Manfred Milinski. De hecho, en el experimento descrito, las mujeres realmente prefirieron las camisetas con el olor de aquellos hombres cuyos inmunogenes se diferenciaban claramente de los suyos. Los hombres con los aromas favoritos disponían, evidentemente, del "programa inmunogenético complementario" adecuado para la potencial descendencia.

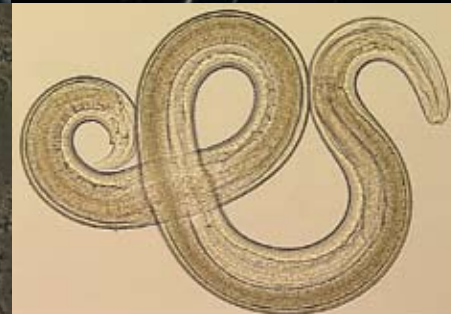
EL CONTEO DE VARIANTES GENÉTICAS

Tales "preferencias" influidas por el MHC para escoger una determinada pareja, también pueden probarse en otros animales vertebrados, como por ejemplo, los peces espinosos. Manfred Milinski, que actualmente es director del Instituto Max-Planck de Biología Evolutiva de la ciudad de Plön y sus colaboradores, han estudiado el comportamiento reproductivo de las hembras de peces espinosos e intentaron determinar si la elección de pareja constituye realmente una ventaja para la descendencia.

Para descubrir cuál es el aroma preferido por las hembras, los investigadores derivaron agua de las peceras de dos diferentes machos a un canal de flujo con dos accesos paralelos, donde nadaba una hembra a punto de desovar (Fig. B). El agua de cada pecera portaba el aroma MHC particular de cada macho. En los experimentos, a la hembra se le permitía elegir entre el olor de un macho

con gran cantidad y otro con poca cantidad de alelos MHC. Una vez decidida, ella se estacionaba sobre el lado correspondiente del canal. Los ensayos con diferentes individuos tuvieron un resultado coincidente: las hembras que tenían pocos alelos MHC preferían machos con gran cantidad de alelos MHC y viceversa.

La selección de aromas que realizan las hembras lleva a que los espinosos que viven en poblaciones naturales, dispongan de un número intermedio de alelos MHC. Los científicos del Instituto Max Planck ahora se preguntan si esta dotación inmunogenética realmente representa el nivel óptimo. Si éste fuera el caso, los peces jóvenes (alevines) así dotados estarían mejor protegidos del ataque de parásitos (Fig. C). Por eso, los científicos criaron en el laboratorio más de cien alevines nacidos de seis parejas diferentes, exponiéndolos finalmente a tres de las especies de parásitos más comunes, provenientes de las aguas de sus progenitores.

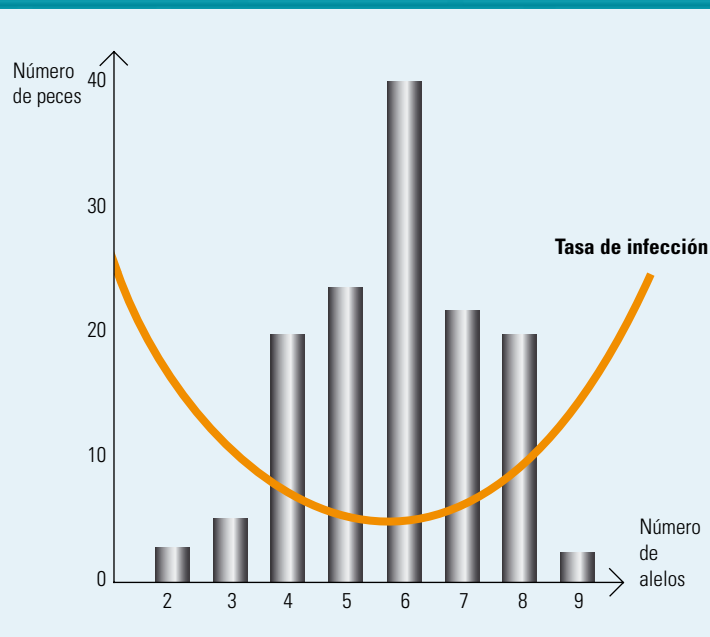
C

Semanas después, los peces jóvenes fueron sometidos a un control sanitario: efectivamente, los especímenes más frecuentes en la población, que tenían un número intermedio de moléculas MHC, eran los que presentaban la tasa de infección más baja. En tanto que aquellos con menos o incluso más variantes de MHC habían sido más atacados por los parásitos (Fig. D). Además, los peces con el número óptimo de alelos, no sólo fueron capaces de repeler mejor a los parásitos, sino que también tenían el mejor estado general. Los investigadores presumen que, en condiciones naturales, también generarían una mayor descendencia. De esta forma tendrían una verdadera ventaja adaptativa. Por lo tanto, la elección de pareja vale la pena.

SENTIDO POR LOS PÉPTIDOS

¿En qué podría consistir el "racimo de aromas" naturales con el que los machos, al igual que las hembras, señalizan la información acerca de su MHC particular? Las moléculas MHC se diferencian por sus puntos de enlace: sólo pueden "acoplarse" a péptidos que poseen determinados aminoácidos en regiones de anclaje específicas, y así transportarlos fuera de la célula. Con lo cual, los péptidos que logran llegar al "exterior" deberían reflejar unívocamente el espectro de moléculas MHC. Los científicos del equipo de Thomas Boehm, director del Instituto Max Planck de Inmunobiología de Friburgo, pudie-

▼ En la naturaleza, los peces espinosos están expuestos a un sinnúmero de parásitos: aquí vemos cuatro ejemplos (desde la izquierda): *Acanthocephalus*, *Argulus*, *Gyrodactylus* y *Contracaecum*.



Los peces espinosos con un número promedio de alelos MHC son los menos afectados por los parásitos. Los investigadores lo llaman óptimo inmunogenético. ¿Pero por qué un número máximo de alelos MHC no desarrolla la mejor resistencia a los parásitos? Las bases moleculares del desarrollo de las células T trazan el límite. Las células T sólo pueden reconocer fracciones proteicas extrañas (péptidos desconocidos) en combinación con las propias proteínas MHC. Este es el resultado de una selección positiva de células T en el tino. En oposición, las células T, que reconocen los péptidos del propio cuerpo en combinación con las propias proteínas MHC, deben ser descartadas para conservar la autotolerancia inmunológica. De lo contrario, se producirían enfermedades autoinmunes con consecuencias fatales. Por lo tanto, cada vez que se agrega una nueva proteína MHC, deben ser eliminadas todas las células T que son capaces de reconocer los péptidos propios. La renuncia forzada a esta importante proporción de células T arruinaría la ventaja de una nueva proteína MHC. Una persona que tuviera 50 alelos MHC diferentes, casi no tendría problemas con la presentación de los péptidos de muchos agentes patógenos mediante sus moléculas del MHC. Sólo que casi todas sus líneas celulares T habrían sido eliminadas y los agentes patógenos no podrían ser combatidos. Por eso, no deberíamos tener ni demasiada ni muy poca cantidad de alelos MHC. Martin Nowak, hoy profesor de teoría de la evolución en la Universidad de Harvard, ya había calculado este óptimo en la década de 1990.

ron demostrar que células sensoriales especiales en la mucosa olfativa de los ratones realmente reconocen como sustancias de señal a los péptidos con los aminoácidos adecuados, que actúan como "ancla" para las moléculas MHC.

Según las reflexiones de los científicos de Plön, si estos péptidos también fueran el "perfume natural" de los espinosos, se debería poder manipular el aroma del macho agregando diversos péptidos sintéticos. En tal caso, que la "perfumación" con péptidos sintéticos produzca que un macho sea atractivo o repulsivo para una determinada hembra, debería depender exclusivamente del número de variantes del MHC. En ese sentido, un macho que ofrezca muy pocas variantes de MHC para una hembra en particular podría ganar atractivo si se le adicionasen péptidos sintéticos. Por otra parte, el aroma de un macho de por sí atractivo, que ya es portador del suplemento óptimo, debería generar repulsión si se le adicionara la misma mezcla de péptidos. Los experimentos de los biólogos confirmaron esta hipótesis.

Pero si con el cuerpo transmitimos un mensaje aromático tan importante ¿qué efecto tienen los perfumes? "Y no obstante... había un tema perfumístico fundamental en el olor humano [...] Este aura, sin embargo, la clave enormemente complicada e intransferible del olor "personal", no era percibida por la

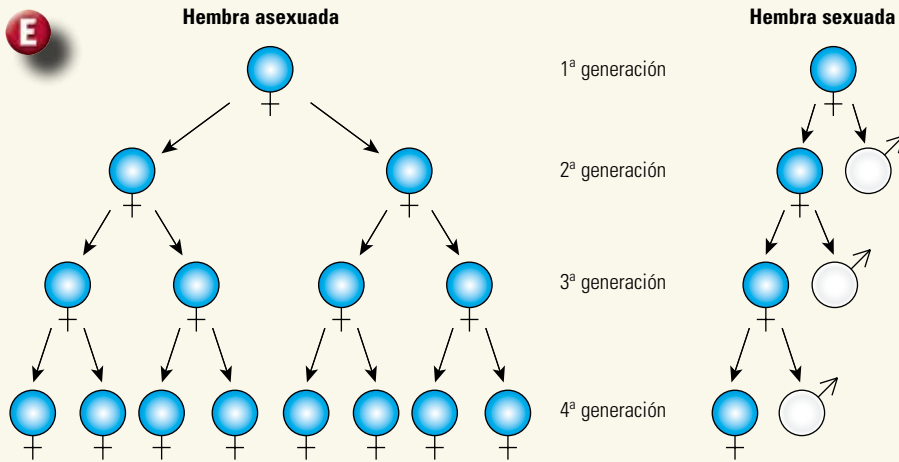
mayoría de los hombres, los cuales ignoraban que la poseían y por añadidura hacían todo lo posible por ocultarla bajo la ropa o los perfumes de moda..." medita Grenouille en la novela de Süskind. ¿Sucede entonces que un perfume enmascara el olor del cuerpo de cada individuo?

ELEGIR LA FRAGANCIA "CORRECTA"

Los seres humanos somos capaces de percibir aproximadamente diez mil aromas diferentes. Por eso, los investigadores parten del supuesto que no sólo la percepción de los aromas corporales juega un papel importante en la comunicación sexual, sino también la percepción de perfumes. Tengamos en cuenta que los perfumes se utilizan desde hace ya 5.000 años. Si enmascarasen y modificaran la señal natural, la selección ya habría evitado su uso hace rato; nos parecería que "apestan". En este contexto se plantean las siguientes preguntas: ¿qué señal transmitimos cuando usamos cierto perfume? ¿A quién queremos seducir? ¿Y qué implicancia biológica tiene la preferencia por ciertos componentes? Para contestar estas preguntas, a mediados de la década de 1990, Milinski y Wedekind evaluaron las preferencias de 137 estudiantes masculinos y femeninos con respecto a diferentes ingredientes naturales de perfumes. A cada voluntario le entregaron 36 tiras de papel sobre las que habían colocado dos gotas de sustancias aromáticas de jazmín, heliotropo, palo rosa, almizcle, entre

otros. Los voluntarios tenían que imaginarse cada aroma como si fuera un perfume para ellos mismos, y luego clasificarlo en una escala de agradable a desagradable. Además, a cada participante se le tomó una muestra de sangre para establecer su dotación del MHC.

Las personas que reunían inmunogenes similares, en efecto, también compartían su predilección por ciertas fragancias. "Casi no podíamos creer que el resultado fuera tan contundente", dice Milinski. Por eso, se repitió el ensayo dos años después para establecer si las preferencias de los participantes por cierto perfume no habían cambiado. Esta vez, los participantes tuvieron que oler 18 muestras de perfume para determinar cuál prefería cada uno. Luego, con las otras 18, tenían que decidir si les gustaría que su pareja oliera así. De nuevo, los participantes escogieron el mismo perfume como el preferido. Pero en lo que se refiere al aroma elegido para la pareja, en cambio, no se vio para nada reflejado en la composición del MHC de quien lo había elegido. Los científicos tienen una explicación muy plausible para esto: cuando elegimos nuestro perfume, nos decidimos por un "maquillaje genéticamente adecuado" que refuerza los mensajes de nuestro olor corporal (deben señalarse precisamente los doce alelos MHC que llevamos). A nuestra pareja, en cambio, la elegimos en función de su óptima complementariedad: →



▲ Una hembra que procrea asexualmente, sólo tiene hijas, que a su vez tienen descendencia. Por el contrario, el 50% de la descendencia de una hembra que se reproduce sexualmente será masculina, y estos descendientes no podrán desovar.

→ debe llevar genes que nosotros mismos no tenemos (y, en consecuencia, está sujeta a otro aroma).

Y en ello también radica todo el sentido de la reproducción sexual: la recombinación de genes en la descendencia. Si se tratara nada más que de números, el sexo ya hace rato habría desaparecido de la faz de la Tierra, o ni siquiera hubiese aparecido en el transcurso de la evolución. Porque una hembra que se reproduce exclusivamente de manera asexual produce el doble de descendientes que una que se reproduce sexualmente (Fig. E). Entonces ¿cuál es la razón de este complejo método para la procreación, que requiere de dos individuos en lugar de uno? ¿Por qué el sexo se preserva en casi todas las especies a pesar de su alto costo (la mitad de la descendencia)?

Ya en 1980, el zoólogo William D. Hamilton, formuló por primera vez la idea según la cual los parásitos que viven poco tiempo y mutan

a gran velocidad (contrariamente a sus huéspedes), podrían ejercer una fuerte presión de selección que le permitiría a la reproducción sexual imponerse a la asexual, a pesar del costo doble que implica. Para prevenirse de las continuas mutaciones de los parásitos, la genética del sistema inmune también debe cambiar permanentemente. Si como especie no tuviésemos sexo, estaríamos entregados sin esperanzas ante este desafío. Pero el sexo es generador de diversidad o, en otras palabras, permite a los organismos recombinar genes selectivamente.

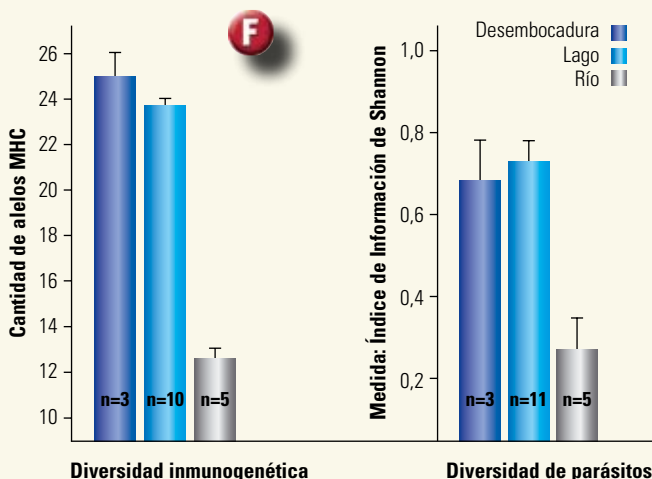
¿QUÉ IMPULSA LA DIVERSIDAD GENÉTICA?

Lo expuesto, naturalmente supone que también haya suficiente número de variantes genéticas - algo que para los inmunogenes sin embargo está determinado. Según las estimaciones hay aproximadamente 500 alelos MHC diferentes en las poblaciones de espinosos. ¿Pero cuáles son las fuerzas que impulsan el polimorfismo del MHC? Para responder a esta pregunta, los investigadores de Plön estudiaron diversas poblaciones naturales de espinosos que vivían en un lago, un río y en su desembocadura. Entre los diferentes hábitat se detectaron grandes

diferencias, en particular con vistas a dos criterios: el número de diferentes especies de parásitos, y la variación del MHC en las diversas poblaciones de peces. Entre los espinosos que viven en ríos, los científicos no sólo encontraron la menor cantidad de alelos MHC, sino también la menor cantidad de especies de parásitos. En forma inversa, la diversidad de parásitos en lagos era muy alta y proporcionalmente también lo era la diversidad inmunogenética. Estudios estadísticos permiten concluir con un alto grado de probabilidad, que la diversidad de parásitos probablemente sea la fuerza que impulsa el polimorfismo del MHC (Fig. F).

Sean ratones, peces o humanos, el sistema MHC es casi igual en todos los animales vertebrados. La pregunta acerca de si todos estos organismos también aplican las mismas moléculas de señal inmunogenéticas todavía se está analizando. Es decir, se estudia si también los seres humanos son capaces de reunir información sobre las variantes de MHC de individuos cercanos mediante los péptidos y, por ende, si se pueden sintetizar perfumes altamente eficaces. Los científicos están buscando los respectivos receptores odoríferos. En el ratón, estos receptores se detectaron en el órgano vomeronasal (o de Jacobson), que los humanos no poseemos. En estudios recientes también se logró comprobar la presencia de tales receptores en la pared interior de la nariz, donde se sospecha que también los tiene el hombre. Con eso, el experimento de las camisetas con los estudiantes finalmente tendría una base fisiológica.

Patrick Süskind estaba equivocado en un punto que, de haber sido tenido en cuenta, hubiera evitado que Grenouille fuera devorado: "el" perfume no puede existir, porque cada uno prefiere el olor que complementa su inmunogenética individual.



◀ Influencia del tipo de hábitat (desembocadura vs. lago vs. río) en la variedad de los parásitos (derecha) y en la diversidad inmunogenética de la población de peces espinosos (izquierda). Los estudios ofrecen primeros indicios acerca de que la variedad de parásitos realmente es la fuerza que impulsa la variedad de formas del MHC (polimorfismo) en estos peces.

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, Departamento de Información y Relaciones Públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de

Redacción y texto: Dra. Christina Beck

Traducción: Astrid Wenzel

Diseño: www.haak-nakat.de

La versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.



SIEMENS

DAAD

Deutscher Akademischer Austausch Dienst
Servicio Alemán de Intercambio Académico



200 AÑOS
BICENTENARIO
ARGENTINO



Ministerio de
Ciencia, Tecnología
e Innovación Productiva
Presidencia de la Nación