

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 451 699**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2011 E 11703722 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2523967**

54 Título: **Nuevos péptidos anti-envejecimiento modulares de la survivina y composiciones que los comprenden**

30 Prioridad:

14.01.2010 FR 1000134

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.03.2014

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)
1101 Centre Road, Suite 315
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**DAL FARRA, CLAUDE;
DOMLOGE, NOUHA y
BOTTO, JEAN-MARIE**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 451 699 T3

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

Nuevos péptidos anti-envejecimiento moduladores de la survivina y composiciones que los comprenden

[0001] La presente invención se sitúa en los campos de la cosmética y la farmacia. La presente invención se refiere a compuestos peptídicos de fórmula general (I) $R_1-(AA)_n-X_1-X_2-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-X_3-(AA)_p-R_2$, moduladores de la proteína Survivina, así como sus usos en cosmética y/o farmacia para (i) evitar y/o corregir los signos cutáneos del envejecimiento y fotoenvejecimiento en la piel y anexos cutáneos, y (ii) evitar y/o limitar la caída de los cabellos y/o estimular su crecimiento, y (iii) proteger la piel contra las agresiones externas, notablemente las causadas por la radiación UV.

[0002] El envejecimiento es el conjunto de procesos fisiológicos y psicológicos que alteran la estructura y funciones del organismo a partir de una cierta edad. Hay dos tipos de envejecimiento, por una parte el envejecimiento intrínseco y, por otra parte, el envejecimiento extrínseco. El envejecimiento intrínseco es debido a factores genéticos, cambios bioquímicos que se producen durante los estados de fatiga, estrés, cambios hormonales como durante el embarazo etc. El envejecimiento extrínseco, por su parte, se debe a factores ambientales a los que el cuerpo está sometido a lo largo de su vida, tales como la contaminación, el sol, las enfermedades, etc. Se trata de un proceso lento y gradual que alcanza todas las células del cuerpo en diferentes formas y se manifiesta de diferentes maneras. Por ejemplo, a nivel de la piel, el aspecto de ésta se modifica por los diversos tipos de agresiones, internas o externas y se ve entonces aparecer arrugas, manchas de hiper o hipo-pigmentación, piel seca o deshidratada, adelgazamiento de la epidermis, elastosis, imperfecciones, manchas de la edad.... En términos de cabello, el envejecimiento se manifiesta principalmente por un blanqueamiento del cabello (canas), pero igualmente por una pérdida de densidad de los cabellos, una rarefacción de los mismos, lo que lleva entre otras cosas a una caída más general todavía se llama alopecia. En los mamíferos, y especialmente en el hombre, la piel y los anexos cutáneos son órganos sometidos a una continua renovación. Por ejemplo, el fenómeno de descamación de las células en la superficie de la piel debe ser compensado por la renovación de la epidermis asegurada por los queratinocitos de la capa basal que se dividen activamente y se diferencian en células del estrato córneo. Los cabellos también tienen un ciclo de renovación dividido en 3 fases distintas llamadas anágena, catágena y telógena. Es durante la fase telógena que se forma un nuevo bulbo piloso y se inicia un nuevo ciclo de crecimiento del cabello. Estas actividades de renovación, pero también de reparación de la piel o los anexos cutáneos en el caso de daños tales como la radiación UV o las heridas, implican la existencia de células madre somáticas llamadas células madre adultas epidérmicas de la piel y células madre adultas foliculares en el caso de los cabellos. Estas células son bastante particulares, en el sentido de que presentan capacidades de autorrenovación y diferenciación importantes. Han sido identificadas dentro de la capa basal gracias a un conjunto de marcadores moleculares tales como la integrina $\beta 1$, la integrina $\alpha 6$, la queratina K15, la queratina K19... La proliferación así como la diferenciación celular son procesos que son dependientes del ciclo celular. Los mecanismos de control de la progresión correcta del ciclo celular se basan principalmente en un conjunto de estructuras de proteínas complementarias, tales como el complejo cromosómico pasajero también llamado "chromosomal passenger complex" (CPC). El CPC juega un papel clave tanto en la progresión mitótica como en la etapa de citocinesis. El CPC consiste en un conjunto de cuatro proteínas que son: INCENP (Proteína Centrómérica Interna) Borealina, la quinasa Aurora B y Survivina. La Survivina se expresa en el punto G2/M de manera dependiente del ciclo celular. Se ha mostrado que la invalidación de la Survivina o de la quinasa Aurora B por ARNsi induce entre otros defectos mitóticos importantes (Lens SM et al, EMBO J. 2003, 22 (12):.. 2934-47). Otros experimentos han demostrado el papel clave de la Survivina, de su portador Crm-1 (o exportina 1) y de sus socios del CPC durante el control de la mitosis. Finalmente, otros estudios han permitido clasificar la Survivina entre las moléculas de la familia de las proteínas inhibitoras de la apoptosis aún llamadas "inhibitor of apoptosis protein" (IAP). De hecho, la Survivina protegería a la célula de la apoptosis mediante la inhibición de la vía de señalización de la caspasa-9. Sin embargo, parecería que la actividad mitótica de la Survivina prevalezca sobre su actividad anti-apoptótica. Se ha establecido la presencia de mayores niveles de Survivina en células madre adultas situadas en la capa basal de la epidermis de sujetos jóvenes en comparación con la epidermis de sujetos de edad avanzada. Además, se ha demostrado que los tejidos fetales contienen abundantes cantidades de Survivina, mientras que ésta estaba prácticamente ausente en los tejidos diferenciados (Adida et al, Am. J. Pathol 1998;.. 152:43-49). Por lo tanto, así se ha hecho la correlación entre la cantidad de Survivina en dichas células madre y el envejecimiento de la piel (Marconi et al, Stem Cells 2007;. 25: 149-55). Y es partiendo de estas conclusiones que, sorprendentemente, el solicitante ha demostrado que compuestos peptídicos de fórmula general (I) siguiente:



eran muy buenos moduladores de la Survivina y por lo tanto del complejo CPC, y tenían un efecto significativo en el tratamiento y/o prevención de los signos cutáneos del envejecimiento sobre la protección de la piel contra las agresiones externas como la radiación UV, y sobre la pérdida de cabello.

[0003] Hasta ahora, ningún compuesto que tiene una acción de este tipo había sido propuesto en el ámbito del tratamiento del envejecimiento o la pérdida de cabello. Algunos tipos de compuestos peptídicos se han propuesto como tratamientos anti-tumorales por modulación de la expresión de la Survivina (patentes EP1913947, EP1931376). Otros tratamientos con ayuda de inhibidores peptídicos la Survivina se han dado a conocer, por ejemplo, para inhibir la brotación crecimiento de pelos (patente EP1841401), o bien, para ayudar a la identificación de tumores (patente EP2119726), etc. La solicitud de patente FR 2932086 describe por su parte agentes cosméticos seleccionados a partir de extractos de *Coleus Forskolii*, de *Lepechinia caulescens*, de *Limnophila conferta*, de *Daniellia oliveri*, de *Nostoc commune*, de *Scenedesmus dimorphus*, de *Curcuma longa* o incluso de *Crocus sativus* como agentes activadores de la Survivina para evitar o retrasar la aparición de signos de envejecimiento cutáneo o activar la brotación de cabellos. Sin embargo, ningún tratamiento utilizando compuestos moduladores de la Survivina (y proteínas del CPC) se ha propuesto para (i) luchar contra los signos cutáneos del envejecimiento, (ii) para proteger la piel contra las agresiones externas, principalmente las debidas a los rayos UV, y (iii) limitar la pérdida de cabello o activar su brotación. Sin embargo, existe una necesidad real de tratamientos innovadores en este campo. Así, los compuestos peptídicos como los descritos en la presente invención permiten proponer un nuevo tipo de tratamiento eficaz para luchar contra el envejecimiento, actuando directamente sobre el entorno cercano de las células madre epidérmicas adultas, para protegerlas y permitirles asegurar mejor su papel en los procesos de renovación y protección de las células de la piel. Estos compuestos peptídicos tienen la ventaja de proteger el entorno de las células madre epidérmicas adultas y modular la cantidad de Survivina presente en estas células, sin aumentar por tanto su clonogenicidad. En general, los péptidos de la invención permiten preservar sus "potenciales" de células madre ("Stemness Potencial") protegiendo el entorno próximo que les rodea y limitando un posible agotamiento de dichas células. Al tener una acción protectora de células madre adultas epidérmicas y foliculares, el compuesto de la invención también puede evitar la caída de cabellos y puede estimular la brotación de cabellos.

[0004] En consecuencia, la presente invención tiene por primer objeto un compuesto peptídico de fórmula general siguiente (I):



X₁ representa una leucina, una alanina, o algún aminoácido,

X₂ representa una lisina, una prolina, o algún aminoácido,

X₃ representa una leucina, un ácido aspártico, una tirosina, una fenilalanina, o algún aminoácido,

AA representa cualquier aminoácido, y n y p son números enteros entre 0 y 2,

R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, saturada o insaturada, que puede ser seleccionada entre un grupo acetilo o un grupo aromático, este último pudiendo ser seleccionado entre un grupo del tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo,

R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo que puede ser seleccionado entre una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y representando una cadena alquilo de C₁-C₄,

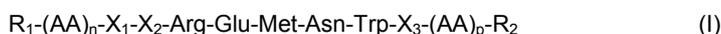
dicha secuencia de fórmula general (I) estando constituida por 5 a 12 residuos de aminoácidos, dicha secuencia de fórmula general (I) pudiendo comprender derivados o sustituciones de los aminoácidos AA, X₁, X₂ o X₃ por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

[0005] La presente invención tiene por segundo objeto una composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico de fórmula (I).

[0006] Además, la presente invención tiene por tercer objeto la utilización de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico de fórmula (I) para (i) evitar y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento y favorecer la regeneración tisular, (ii) proteger la piel contra las agresiones externas, especialmente las causadas por la radiación UV, (iii) recuperar un nivel óptimo en Survivina y asegurar un mejor funcionamiento del "Chromosomal Passenger Complex", y (iv) evitar y/o limitar la caída de los cabellos y/o estimular su crecimiento.

[0007] Finalmente, la presente invención tiene por cuarto objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel o de los anexos cutáneos a tratar, con ayuda de la composición que comprende dicho compuesto peptídico de fórmula (I).

[0008] El primer objeto de la presente invención se refiere a un compuesto péptido de fórmula general (I):



en la que,

X₁ representa una leucina, una alanina, o algún aminoácido,

X₂ representa una lisina, una prolina, o algún aminoácido,

X₃ representa una leucina, un ácido aspártico, una tirosina, una fenilalanina, o algún aminoácido,

5 AA representa cualquier aminoácido, y n y p son números enteros entre 0 y 2,

R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, saturada o insaturada, que puede seleccionarse entre un grupo acetilo o un grupo aromático, este último pudiendo ser seleccionado entre un grupo del tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo,

10 R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo que puede ser seleccionado entre una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y representando una cadena alquilo de C₁-C₄,

dicha secuencia de fórmula general (I) estando constituida por 5 a 12 residuos de aminoácidos, dicha secuencia de fórmula general (I) pudiendo comprender derivados o sustituciones de los aminoácidos AA, X₁, X₂ o X₃ por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

15 **[0009]** El término "compuesto peptídico" o "péptido" significa una cadena de dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados.

Por "compuesto peptídico" o "péptido" debe entenderse el péptido natural o sintético de la invención como se describe anteriormente, o al menos uno de sus fragmentos, ya sea obtenido por proteólisis o de forma sintética, o cualquier péptido natural o sintético cuya secuencia está constituida total o parcialmente por la secuencia de péptido descrito previamente.

20 Los aminoácidos que constituyen el compuesto peptídico de la invención pueden estar en configuración levógira, es decir L- y/o dextrógira es decir D-. El péptido de la invención puede ser por tanto de forma L-, D- o DL-.

[0010] Con el fin de mejorar la resistencia a la degradación, puede ser necesario el uso de una forma protegida del péptido de la invención. El tipo de protección debe, obviamente, ser una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con un uso en los campos de la cosmética y la farmacia. Se usa preferiblemente para proteger la función amina primaria del aminoácido N-terminal, una sustitución por un grupo R₁ de tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C₁ a C₃₀ saturada o insaturada, pudiendo seleccionarse de un grupo acetilo o un grupo aromático. Preferiblemente, se usa para proteger la función carboxilo del aminoácido C-terminal, una sustitución por un grupo R₂ del tipo de cadena de alquilo C₁ a C₃₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y representando una cadena de alquilo de C₁ a C₄.

El péptido de la invención puede estar protegido en el extremo N-terminal, C-terminal o en ambos extremos.

30 **[0011]** En un primer modo de realización preferido, en la fórmula (I),

X₁ representa una leucina, o algún aminoácido,

X₂ representa una lisina, o algún aminoácido,

X₃ representa una tirosina, o algún aminoácido,

En AA, los números enteros n y p son iguales a 0,

35 R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, saturada o insaturada, que puede seleccionarse entre un grupo acetilo o un grupo aromático, este último pudiendo ser seleccionado entre un grupo del tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo,

R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo que puede ser seleccionado entre una cadena alquilo de C₁ a C₃₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y representando una cadena alquilo de C₁ a C₄

40 **[0012]** En un segundo modo de realización preferido, el compuesto peptídico corresponde a una de las fórmulas siguientes:

(SEC ID n°1) Ile-Leu-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Gly-NH₂

(SEC ID n°2) Arg-Glu-Met-Asn-Trp-NH₂

(SEC ID n°3) Asp-Ala-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Asp-Thr

(SEC ID n°4) Leu-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Tyr-NH₂

(SEC ID n°5) Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Phe-Met-Val

5 (SEC ID n°6) Leu-Lys-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Tyr-NH₂

10 **[0013]** La invención también se refiere a formas homólogas de estas secuencias. El término "homólogas" designa, según la invención, toda secuencia peptídica idéntica a al menos 50%, o preferiblemente al menos 80%, y aún más preferiblemente a al menos 90% de dicha secuencia peptídica, elegida entre las secuencias SEC ID n° 1 a SEC ID n° 6. Por "secuencia peptídica idéntica a al menos X %" se pretende designar un porcentaje de identidad entre los residuos de aminoácidos de las dos secuencias a comparar, obtenido después de la alineación óptima de las dos secuencias. La alineación óptima se consigue utilizando algoritmos de homologías locales tales como los utilizados por el programa informático BLAST P disponible en el sitio web NCBI.

15 El término "homólogo" puede también significar un péptido que difiere de la secuencia de un péptido de secuencia SEC ID n° 1 a SEC ID n° 6 por la sustitución de aminoácidos químicamente equivalentes, es decir, por la sustitución de un residuo por otro que posee las mismas características. Por lo tanto, sustituciones clásicas tienen lugar entre Ala, Val, Leu e Ile, entre Ser y Thr, entre residuos ácidos Asp y Glu, entre Asn y Gln, y entre los residuos básicos Lys y Arg, o entre los residuos aromáticos Phe y Tyr.

20 El péptido de fórmula general (I) según la invención se puede obtener bien por síntesis química clásica (fase sólida o en fase líquida homogénea), o por síntesis enzimática (Kullman et al. J. Biol. Chem. 1980 225, 8234), a partir de aminoácidos constituyentes o sus derivados.

El péptido de la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferentemente según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

Por último, el principio activo puede ser un péptido único, una mezcla de péptidos o de derivados de péptidos y/o constituido de derivados de aminoácidos.

25 **[0014]** El compuesto peptídico de la invención puede ser utilizado como un medicamento.

30 **[0015]** De acuerdo con una forma de realización ventajosa de la invención, el compuesto peptídico de la invención se disuelve en uno o más disolventes fisiológicamente adecuados, convencionalmente usados por los expertos en la técnica, como agua, glicerol, etanol, propanodiol, butilenglicol, dipropilenglicol, diglicoles etoxilados o propoxilados, polioles cíclicos, o cualquier mezcla de estos disolventes. De acuerdo con aún otra forma de realización ventajosa de la invención, el compuesto peptídico según la invención se solubiliza en un vector cosmético o farmacéutico como los liposomas o se adsorbe en polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como talcos y bentonitas, y más en general es solubilizado en, o fijado sobre, cualquier vector fisiológicamente adaptado.

35 **[0016]** El compuesto peptídico de acuerdo con la invención se caracteriza porque permite modular la cantidad de proteína Survivina y/o la actividad del CPC. Se entiende por compuesto peptídico que "permite modular la cantidad de proteína Survivina", cualquier péptido o derivado biológicamente activo capaz de aumentar o disminuir la actividad del complejo CPC y/o de la Survivina, sea por aumento o disminución de la síntesis proteínica de las proteínas del CPC y/o de la Survivina (por modulación directa o indirecta de la expresión génica), o por otros procesos biológicos tales como la estabilización o no de los transcritos de ARN mensajero.

40 **[0017]** El segundo objeto de la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico de fórmula general (I).

45 Preferiblemente, las composiciones según la invención se presentan bajo una forma adecuada a la aplicación por vía tópica que comprende un medio cosméticamente aceptable. Por "cosméticamente aceptable" se entiende medios que son adecuados para un uso en contacto con la piel o los anexos cutáneos humanos, sin riesgo de toxicidad, de incompatibilidad, de inestabilidad, de respuesta alérgica y otros. Las composiciones para aplicación a la piel pueden estar en forma de crema, de emulsión de aceite-en-agua o agua-en-aceite o emulsión múltiple, solución, suspensión, microemulsión, gel acuoso o anhidro, suero, o incluso de dispersión de vesículas, parche, aerosol, ungüento, pomada, loción, coloide, leche, loción, barra o incluso polvo, todos adaptados para una aplicación a la piel, los labios y/o los anexos cutáneos.

[0018] Preferiblemente, dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración comprendida entre unas 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente en una concentración entre 0,01 y 5 ppm. Incluso más preferiblemente, la composición de la invención contiene adicionalmente al menos otro principio activo que favorezca la acción de dicho compuesto peptídico. Se puede citar, sin limitación, las siguientes clases de ingredientes: otros agentes peptídicos activos, extractos de plantas, agentes cicatrizantes, anti-envejecimiento, anti-arrugas, calmantes, anti-radicales, anti-UV, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o el metabolismo energético, agentes hidratantes, anti-bacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, anestésicos, agentes moduladores de la diferenciación, la pigmentación o la despigmentación cutánea, agentes que estimulan el crecimiento de las uñas o de los cabellos, etc. Preferiblemente, se utiliza un agente con una actividad en el campo de las anti-arrugas, tal como un agente antiradicales o antioxidante, o un agente para estimular la síntesis de macromoléculas dérmicas, o incluso un agente para estimular el metabolismo energético. Más en particular, el principio activo se elige entre las vitaminas, los fitosteroles, los flavonoides, la DHEA y/o uno de sus precursores o uno de sus derivados químicos o biológicos, un inhibidor de metaloproteinasas, o un retinoide.

En una realización más particular, la composición según la invención comprenderá, además del compuesto peptídico de fórmula (I),

- 15 - un (o varios) compuesto activador del citocromo c, y/o;
- un (o varios) compuesto activador de las acuaporinas y/o;
- un (o varios) compuesto activador de las sirtuinas y/o;
- un (o varios) compuesto que aumenta la adhesión celular y/o;
- un (o varios) compuesto que aumenta la producción de proteínas matriciales de tipo colágeno, laminina, etc.;
- 20 - un (o varios) compuesto modulador de la actividad del proteasoma;
- un (o varios) compuesto modulador del ritmo circadiano;
- un (o varios) compuesto modulador de las proteínas hsp;
- un (o varios) compuesto que aumenta la energía celular;
- un (o varios) compuesto modulador de la pigmentación;
- 25 - un (o varios) compuesto inductor de la Coenzima Q10;
- un (o varios) compuesto que mejora la función de barrera de la piel;
- un (o varias) compuesto protector de la mitocondria.

Los compuestos anteriores pueden ser naturales, como los hidrolizados peptídicos de plantas, o incluso de origen sintético, como compuestos peptídicos.

- 30 Además, se pueden añadir a la composición aditivos tales como disolventes, diluyentes, colorantes, filtros solares, agentes autobronceadores, pigmentos, cargas, conservantes, absorbentes de olor, agentes espesantes, emulsionantes, humectantes, emolientes, perfumes, antioxidantes, agentes formadores de película, quelantes, sequestrantes, acondicionadores ..

- 35 En todos los casos, el experto en la materia se asegurará de que estos adyuvantes y las proporciones de los mismos se seleccionen de manera que no afecten a las propiedades ventajosas investigadas de la composición según la invención. Estos adyuvantes pueden, por ejemplo, estar comprendidos entre 0,01 y 20% del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar del 5 al 80% en peso y preferiblemente de 5 a 50% en peso con relación al peso total de la composición. Los emulsionantes y co-emulsionantes utilizados en la composición serán seleccionados entre los utilizados clásicamente en el campo considerado. Por ejemplo, se pueden utilizar en una proporción que va de 0,3 a 30% en peso, en base al peso total de la composición.

- 45 **[0019]** Un tercer objeto de la invención se refiere al uso de una composición que comprende un compuesto peptídico según la invención con el fin de restablecer un nivel óptimo en Survivina en las células de la piel y anexos cutáneos y un mejor funcionamiento del "Chromosomal Passenger Complex". Se entiende por "restablecer un nivel óptimo en Survivina", la capacidad del compuesto según la invención para aumentar o disminuir la cantidad de proteína Survivina presente en las células de la piel, en particular las células madre adultas epidérmicas y foliculares, de manera que éstas controlen lo mejor posible sus mitosis, y por lo tanto respondan mejor a las necesidades de renovación de las células epidérmicas.

[0020] Otro objeto de la invención se refiere al uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico y un medio cosméticamente aceptable, para evitar y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y fotoenvejecimiento, y favorecer la regeneración tisular. Los "signos cutáneos del envejecimiento" incluyen, pero no se limitan a, todas las manifestaciones visibles en la piel causadas por el envejecimiento. Significa, en particular, las arrugas, las arrugas gruesas y profundas, las líneas finas, grietas, la flacidez de tejidos cutáneos y subcutáneos, la pérdida de elasticidad cutánea y la atonía, la pérdida de firmeza y tonicidad y la atrofia dérmica. Además, se entiende también por "signos cutáneos de envejecimiento", los poros dilatados, las imperfecciones, la decoloración, las manchas de la edad, las queratosis, la pérdida de colágeno, y otros cambios en la dermis y la epidermis, pero también cualquier modificación de la apariencia externa de la piel, y anexos cutáneos debida al envejecimiento, como por ejemplo las rugosidades superficiales de la capa córnea, pero igualmente cualquier modificación interna en la piel que no se traduce necesariamente por una apariencia externa modificada como, por ejemplo, el adelgazamiento de la dermis. Por "fotoenvejecimiento" se entiende el envejecimiento prematuro de la piel causado por la exposición prolongada y acumulativa al sol.

Se entiende por "regeneración tisular", la reconstitución de un tejido a partir de una o varias células. El proceso de regeneración de tejidos interviene sobre todo en heridas y cicatrización. El compuesto peptídico de la invención puede favorecer ese proceso de regeneración notablemente a través de la protección del entorno de las células madre adultas epidérmicas y foliculares. Ensayos *in vitro* han mostrado un aumento de la expresión de las proteínas que forman el entorno próximo a las células madre. Las proteínas cuya expresión se incrementó son la integrina $\beta 1$, la integrina $\alpha 6$, la queratina K15 y la queratina K19 que es una queratina muy específica de las células madre adultas ubicadas en el bulbo piloso

[0021] Otro objeto de la invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para proteger la piel contra las agresiones exteriores, en particular las debidas a la radiación UV. Por "agresiones exteriores" se entiende las agresiones que puede producir el ambiente. Por ejemplo, se puede citar agresiones tales como la contaminación, la radiación UV, o también los productos irritantes, tales como los agentes tensioactivos, conservantes o fragancias, las agresiones mecánicas, tales como las abrasiones, el afeitado o la depilación. La sequedad de la atmósfera es también una causa importante de agresión cutánea. Todos estos fenómenos conducen a una reducción del espesor de la capa basal. Al ser ésta menos gruesa y contener menos células madre epidérmicas adultas, la regeneración de la piel se lleva a cabo cada vez menos bien y se acelera el envejecimiento. Ensayos *in vitro* han mostrado que la aplicación de una composición que comprende un compuesto peptídico según la invención permite limitar el impacto de las agresiones de la radiación UV sobre las células que componen la capa basal, de donde el papel protector de esos compuestos.

[0022] En una forma de realización particularmente preferida, la invención se refiere al uso de una composición que comprende dicho compuesto peptídico para evitar y/o limitar la pérdida de cabello y/o estimular su crecimiento. Ensayos realizados en biopsias de piel y folículos pilosos han mostrado que el activo según la invención tenía un efecto protector sobre los folículos, en particular, durante la exposición a radiaciones UVA y UVB. El compuesto según la invención por lo tanto tiene un efecto protector de las células foliculares contra las agresiones externas, en particular contra la radiación UV. Finalmente, un último objeto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento cosmético, caracterizado porque se aplica por vía tópica a la piel o los anexos cutáneos a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico según la invención para evitar y/o tratar los signos cutáneos de envejecimiento y fotoenvejecimiento y favorecer la regeneración del tejido.

[0023] Los siguientes ejemplos describen y demuestran la eficacia de los compuestos peptídicos como se describen según la invención, pero no deben interpretarse como una limitación de la presente invención.

[0024] La Figura 1 es un histograma que muestra los resultados de un ensayo cometa realizado sobre una fracción celular enriquecida en células madre adultas epidérmicas.

Ejemplo 1 Preparación de fracciones celulares y cuantificación de la proteína Survivina

[0025] Para estudiar el papel de las proteínas del CPC en el mantenimiento y la protección de las células madre adultas epidérmicas durante diferentes esfuerzos, se preparan varias fracciones de células primarias epidérmicas humanas. El fraccionamiento se basa en el tiempo de adherencia de las células sobre Colágeno IV: en menos de 20 minutos, adherencia rápida (fracción RA) en menos de 5 horas, adherencia lenta nº 1 (fracción SA1), en menos de 16 horas, adherencia lenta nº 2 (fracción SA2), y finalmente los queratinocitos no adherentes (fracciones NA). La fracción celular RA contiene las células que se adhieren más rápidamente y por lo tanto menos diferenciadas y, en consecuencia, RA es la fracción enriquecida en células madre adultas epidérmicas. En contraste, las fracciones SA1, SA2 y NA son las que contienen cada vez menos células madre. A continuación, los niveles de proteína Survivina se caracterizaron por Western Blot.

Resultados:

[0026] Después de esta caracterización, se constata que la Survivina está sobreexpresada en las células RA y que los niveles de expresión disminuyen progresivamente en las células SA1, SA2, para finalmente ser casi nulos en las células NA.

Ejemplo 2: Demostración del efecto activador del péptido de SEC ID nº 2 en la expresión de la proteína Survivina en fracciones celulares RA y SA1

5 [0027] Un estudio del efecto modulador del péptido SEC ID nº 2, se llevó a cabo evaluando la expresión de la proteína Survivina en Western Blot sobre las fracciones celulares RA y SA1 en cultivo. La técnica de Western Blot es un método semi-cuantitativo clásico que permite apreciar los niveles de proteínas en las células.

Protocolo

10 [0028] Las fracciones que RA y SA1 son cultivadas en cajas de 100 mm de diámetro a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO₂ durante 48 horas en presencia o no del compuesto, diluido al 3 % (a partir de una solución 10-4 M). Las células fueron lavadas y luego separadas del soporte usando un tampón de extracción (25 mM de Tris-HCl, pH 7,6, NaCl 150 mM, 1 % NP-40, 1 % de desoxicolato de sodio y 0,1 % de SDS) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasas (inhibidor de la proteasa Halt PIERCE). Las proteínas extraídas de este modo se centrifugan a 4°C a 10000 rpm durante 10 minutos antes de ser dosificadas por el kit de ensayo de proteínas BCA (Pierce). Los lisados celulares se mezclaron en un tampón de desnaturalización y se sometieron a SDS-PAGE. El gel utilizado fue un Nupage 4-12 % (Invitrogen). Las proteínas se transfieren seguidamente sobre una membrana con la máquina de transferencia Iblot (Invitrogen). Las membranas se saturan en una mezcla TBS-leche 5 % / 0,1 % de tween 20 durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se incuban a 4°C durante la noche con un anticuerpo primario anti-Survivina a 1/1000 (Señalización celular # 2808-conejo) seguido de 3 lavados en TBS, 0,1 % Tween y después de una incubación con un anticuerpo secundario anti-conejo acoplado a la peroxidasa diluida a 1/5000 (Immunotech). La revelación se realiza por un sustrato quimioluminiscente. La evaluación cuantitativa de las proteínas presentes en las células se lleva a cabo mediante software de representación química (Alpha Innotech Corporation EE.UU.). La cantidad de proteínas se expresa como un porcentaje de intensidad luminosa en comparación con la situación de control que no ha recibido tratamiento.

Resultados:

[0029] El péptido de la SEC ID nº 2 permite aumentar la expresión de la proteína Survivina en las fracciones muy ricas en células madre adultas epidérmicas (RA), así como en fracciones menos ricas células madre adultas epidérmicas (SA1).

Ejemplo 3: Ensayo cometa sobre la fracción celular RA

30 [0030] El ensayo cometa es un ensayo para cuantificar los daños causados al ADN a nivel celular. Para este propósito, con el fin de verificar el efecto protector de un compuesto peptídico según la invención, las células de tipo RA se cultivan durante 24 horas con el compuesto peptídico de secuencia SEC ID nº 2 a una concentración de 1 %, a continuación se irradian con radiación UVB a 60 mJ/cm². Una condición de control se realiza sin activo peptídico. Las células son luego tripsinizadas de su soporte, y luego centrifugadas a 900 rev/min durante 5 minutos para concentrarlas y denominarlas.

35 Un número definido de células (25 000 células) se incluye después en un gel de agarosa Low Melting al 0,75 %, a continuación se deposita sobre una placa de vidrio previamente recubierta con agarosa al 1%. Las placas se sumergen entonces en una solución de lisis durante una hora:30 a 4°C y luego en una solución alcalina durante 20 minutos a 4°C. Así las células son lisadas y el ADN desnaturalizado. Las placas se sumergen en una solución de electroforesis antes de aplicar un campo eléctrico (20 V- 250 mA). El ADN así desnaturalizado se somete a una migración en el seno del gel de agarosa a 4°C. La aplicación de un colorante fluorescente del ADN en las placas (yoduro de propidio a 2 µg/ml) permite observar microscópicamente el ADN que aparece en forma de cometas en el caso que se haya dañado.

Un software de cuantificación permite determinar el Tail moment medio aplicado a cada condición ensayada. Este parámetro proporciona información sobre el nivel de daño del ADN.

Resultados :

[0031] Los resultados se presentan en la Figura 1. El Tail Moment disminuye 44,7% cuando se aplica el péptido, es decir, que las células han sufrido menos daños que en la condición de control con radiación UVB. Los resultados confirman bien el efecto protector del compuesto peptídico de secuencia SEC ID nº 2 sobre las células de fracciones enriquecidas en células madre adultas epidérmicas (RA).

Ejemplo 4: Ensayo MITOSOX

45 [0032] El Mitosox es un reactivo comercializado por Invitrogen (sondas moleculares M36008). Se utiliza en un estrés oxidativo UV y H₂O₂. Permite medir la producción mitocondrial de radicales libres (ROS) en las células en imágenes microscópicas. Más particularmente, el Mitosox es específico para el anión superóxido que es la forma predominante de ROS.

El Mitosox se aplica sobre célula viva: es permeante a la membrana, y una vez dentro de la célula, se difunde rápidamente y de forma específica en la mitocondria. Una vez dentro de la mitocondria, el Mitosox es oxidado por el anión superóxido en un compuesto que presenta una fluorescencia roja. Este reactivo se oxida fácilmente por el anión superóxido pero no por los otros radicales libres, ni por especies reactivas del nitrógeno (NOS).

5 Protocolo:

[0033] Queratinocitos RA y TOTAL (TOTAL significa una fracción celular completa) se tratan tres veces al día con el compuesto peptídico de secuencia SEC ID nº 3 en concentraciones de 1% y 3% durante 48 horas. En un segundo paso, las células se estresan:

- sea por un estrés con una solución de H₂O₂ a 5 mM durante 30 minutos

10 - sea por radiación UVB a 100 mJ/cm²

Después del estrés, las células se enjuagan y luego son devueltas a un medio adecuado durante una hora a 37°C en una incubadora de cultivo. Se siguen de dos lavados con medio de Hanks, la aplicación de la solución Mitosox durante 5 minutos, y finalmente se lavan de nuevo con el mismo medio. Las células se fijan con formaldehído durante 10 minutos y se aplica DAPI durante 5 minutos antes de dos lavados con PBS. Los resultados se leen por lectura en microscopía de fluorescencia.

15

Resultados:

[0034] En microscopía de fluorescencia, se constata que en la condición de control, el número de células con daños sea debido a la radiación UVB, o al H₂O₂, es muy importante. De hecho, la fluorescencia es muy significativa en esta condición lo que indica una alta producción de radicales libres. Por contra, cuando se añade el péptido a las células antes de la exposición al estrés, se constata que el número de células fluorescentes es extremadamente bajo. Esto implica así que el péptido ha protegido las células contra la producción excesiva de radicales libres.

20

Ejemplo 5: Acción del compuesto peptídico SEC ID nº 2 sobre folículos pilosos mantenidos en cultivo y etiquetado de la queratina K19

Cultivo de folículos pilosos e inclusiones:

[0035] Los folículos pilosos se toman de una biopsia con un escalpelo y pinzas finas, y después se cultivan en placas de 24 pocillos con medio William's E en presencia de antibióticos (Primocine 0,2%) de insulina 10 µg/ml, hidrocortisona 10 ng/ml y L-glutamina 2 mmol/L.

25

Los folículos son tratados o no con el compuesto peptídico de SEC ID nº: 2 a 1% en medio William's y después se incuban durante 24 horas. Entonces se aplica radiación UV (5 J/cm² UVA y UVB 200 mJ/cm²), después los folículos se vuelven a poner en cultivo durante 24 horas. Al final del experimento, los folículos se incluyen en OCT y luego se congelan a -196°C (nitrógeno líquido). Los folículos se colocan entonces en un criostato para realizar cortes de 6 µm a una temperatura de -23 ° C. Las placas que contienen los cortes se colocan en un baño de acetona durante 10 minutos (fijación) y luego se enjuagan.

30

Inmunomarcado de la Queratina K19:

[0036] Las secciones fijadas se enjuagan una vez con PBS durante 5 minutos, a continuación se rodean de Pappen. Cada sección se incuba con 50 µl de BSA 5% durante 30 minutos. A continuación, se añaden 50 µl de anticuerpo primario anti-Citoqueratina K19 (Progen, ratón monoclonal) diluido a 1/50 y se incuban durante una hora con agitación en cámara húmeda. Después de enjuagar con PBS durante 30 minutos, se añaden y se dejan durante una hora 50 µl de un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia con agitación en la oscuridad en una cámara húmeda. Las placas se enjuagan entonces en el PBS, se montan entre portaobjetos y cubreobjetos en Fluoromount G, y la observación se realiza con microscopio de epifluorescencia.

35

40

Resultados:

[0037] La irradiación de los folículos por los UV ha llevado a una disminución de -48% de la intensidad de fluorescencia de la queratina K19 en dichos folículos pilosos (cuantificación por análisis de imagen). Los folículos que han recibido el tratamiento por el compuesto peptídico de SEC ID nº: 2 antes de la irradiación muestran valores de fluorescencia de la queratina K19 de + 102,7%. Esto significa que el compuesto peptídico de la invención ha permitido impedir y evitar la aparición de daños a las células, especialmente a nivel de producción de queratina K19.

45

Ejemplo 6: Composiciones

1. Composición de una crema solar

[0038]

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------|---|----------|
| | FASE A | |
| Agua desmineralizada | Aqua (agua) | c.p.s. |
| Pemulen TR1 | Acrilatos/C 10-30 Alquilo Crosopolímero de Acrilato | 0,40 |
| Glicerina | Glicerina | 3,00 |
| Nipastat Sodio | Metilparabeno sódico (y) Etilparabeno sódico (y) Butilparabeno sódico (y) Propilparabeno sódico (y) Isobutilparabeno sódico | 0,15 |
| | FASE B | |
| Parsol MCX | Metoxicinamato etilhexilo | 7,50 |
| Eusolex 4360 | Benzofenona-3 | 3,00 |
| Parsol 1789 | Butil metoxidibenzoil metano | 2,00 |
| Myritol 318 | Triglicérido caprílico/cáprico | 4,00 |
| Emulgade SEV | Glicéridos de palma hidrogenados (y) Ceteareto-20 (y) Ceteareto-12 (y) Alcohol Cetearílico | 5,00 |
| Propilparabeno | Propilparabeno | 0,15 |
| Nacol 16-98 | Alcohol cetílico | 1,00 |
| | FASE C | |
| TEA | Trietanolamina | 0,20 |
| | FASE D | |
| Péptido SEC nº 2 | | 3 ppm |
| Perfume | Perfume (fragancia) | c.p.s. |
| Colorante | | c.p.s. |

5 2. Serum para el crecimiento del cabello

[0039] Dispersar el Natrosol 250HHR y EDTA disódico en agua con agitación. Calentar a 50-60°C y agitar hasta obtener un aspecto uniforme. Añadir el Styleze ® CC-10 y agitar hasta obtener una apariencia uniforme. Dejar enfriar a temperatura

ES 2 451 699 T3

ambiente y agregar los ingredientes en el orden de la lista, agitando hasta obtener un aspecto uniforme entre cada uno de ellos.

| Nombre INCI | Nombre comercial | % másico | Proveedor |
|--|----------------------|----------|------------------|
| Agua | | c.p.s. | |
| Hidroxietilcelulosa | Natrosol 250HHR | 0,35 | Hercules/Aqualon |
| EDTA disódico | Dissolvine NA-2S | 0,05 | Akzo Nobel |
| Copolímeros Acrilatos VP/DMAPA | Styleze ® CC-10 | 5,00 | ISP |
| Quaternium-26 | Ceraphil® 65 | 1,00 | ISP |
| Panthénol | Ritapan DL | 0,15 | RITA |
| Propilenglicol, Diazolidinil urea, Iodopropinil butilcarbamato | Liquid Germall® Plus | 0,50 | ISP |
| Péptido SEC ID nº5 | | 2 ppm | ISP |
| Total | | 100,00 | |

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 **[0040]**
 <110> ISP Investments Inc
 <120> NUEVOS PÉPTIDOS ANTI-ENVEJECIMIENTO MODULADORES DE LA SURVIVINA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN
 <130> Bv PCT 10-136_148
- 10 <150> FR 10 00134
 <151> 2010-01-14
 <160> 6
 <170> PatentIn versión 3.3
 <210> 1
- 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
- 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 1

Ile Leu Arg Glu Met Asn Trp Gly
1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (5)..(5)

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

Arg Glu Met Asn Trp
1 5

<210> 3

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

20 <400> 3

Asp Ala Arg Glu Met Asn Trp Asp Thr
1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

<400> 4

Leu Arg Glu Met Asn Trp Tyr
1 5

<210> 5

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 5

Arg Glu Met Asn Trp Phe Met Val
1 5

15 <210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

20 <223> Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

25 <400> 6

Leu Lys Arg Glu Met Asn Trp Tyr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto peptídico de fórmula general (I):



en la que,

- 5 X_1 representa una leucina, una alanina, o algún aminoácido,
 X_2 representa una lisina, una prolina, o algún aminoácido,
 X_3 representa una leucina, un ácido aspártico, una tirosina, una fenilalanina, o algún aminoácido,
 AA representa cualquier aminoácido, y n y p son números enteros entre 0 y 2,
- 10 R_1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , saturada o insaturada, que puede ser seleccionada entre un grupo acetilo o un grupo aromático, este último pudiendo ser seleccionado entre un grupo del tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo,
 R_2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo que puede ser seleccionado entre una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , o un grupo NH_2 , NHY o $NY Y$ con Y representando una cadena alquilo de C_1-C_4 ,
- 15 dicha secuencia de fórmula general (I) estando constituida por 5 a 12 residuos de aminoácidos, dicha secuencia de fórmula general (I) pudiendo comprender derivados o sustituciones de los aminoácidos AA, X_1 , X_2 o X_3 por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

2. Compuesto peptídico según la reivindicación 1 **caracterizado porque** en la fórmula general (I)

- X_1 representa una leucina, o algún aminoácido,
- 20 X_2 representa una lisina, o algún aminoácido,
 X_3 representa una tirosina, o algún aminoácido,
 En AA, los números enteros n y p son iguales a 0,
- 25 R_1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo que tiene una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , saturada o insaturada, que puede seleccionarse entre un grupo acetilo o un grupo aromático, este último pudiendo ser seleccionado entre un grupo del tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo,
 R_2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo que puede ser seleccionado entre una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , o un grupo NH_2 , NHY o $NY Y$ con Y representando una cadena alquilo de C_1-C_4 .

3. Compuesto peptídico según la reivindicación 1 o 2 **caracterizado porque** corresponde a una de las fórmulas siguientes:

- 30 (SEC ID n°1) Ile-Leu-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Gly-NH₂
 (SEC ID n°2) Arg-Glu-Met-Asn-Trp-NH₂
 (SEC ID n°3) Asp-Ala-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Asp-Thr
 (SEC ID n°4) Leu-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Tyr-NH₂
 (SEC ID n°5) Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Phe-Met-Val
 35 (SEC ID n°6) Leu-Lys-Arg-Glu-Met-Asn-Trp-Tyr-NH₂

4. Compuesto peptídico según una de las reivindicaciones precedentes utilizado como un medicamento.

5. Composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Composición cosmética según la reivindicación 5, **caracterizada porque** se presenta bajo una forma adecuada para aplicación por vía tópica que comprende un medio cosméticamente aceptable.
- 5 7. Composición según una de las reivindicaciones 5 o 6, **caracterizada porque** dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración entre aproximadamente 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente a una concentración comprendida entre 0,01 y 5 ppm.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizada porque** contiene adicionalmente al menos otro ingrediente activo que favorece la acción de dicho compuesto peptídico.
- 10 9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada porque** dicho ingrediente activo es un agente que tiene una actividad en el campo de los anti-arrugas, tal como un agente anti-radicales o antioxidante, o un agente estimulante de la síntesis de macromoléculas dérmicas, o incluso un agente estimulante del metabolismo energético.
- 10 10. Uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 y un medio cosméticamente aceptable para restaurar un nivel óptimo de Survivina en las células de la piel y anexos cutáneos y asegurar un mejor funcionamiento del "Chromosomal Passenger Complex"
- 15 11. Uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto péptido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 y un medio cosméticamente aceptable para evitar y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento y favorecer la regeneración tisular.
12. Composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 y un medio cosméticamente aceptable para su uso para la protección de la piel contra las agresiones externas, en particular las debidas a las radiaciones UV.
- 20 13. Uso según la reivindicación 10 para evitar y/o limitar la caída de cabellos y/o estimular su crecimiento.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación precedente para estimular el crecimiento de las pestañas.
- 25 15. Procedimiento de tratamiento cosmético **caracterizado porque** se aplica por vía tópica sobre la piel o los anexos cutáneos a tratar, por la mañana y/o por la noche, una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto péptido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para evitar y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento, favorecer la regeneración tisular, evitar y/o limitar la caída de cabellos y/o activar su crecimiento.

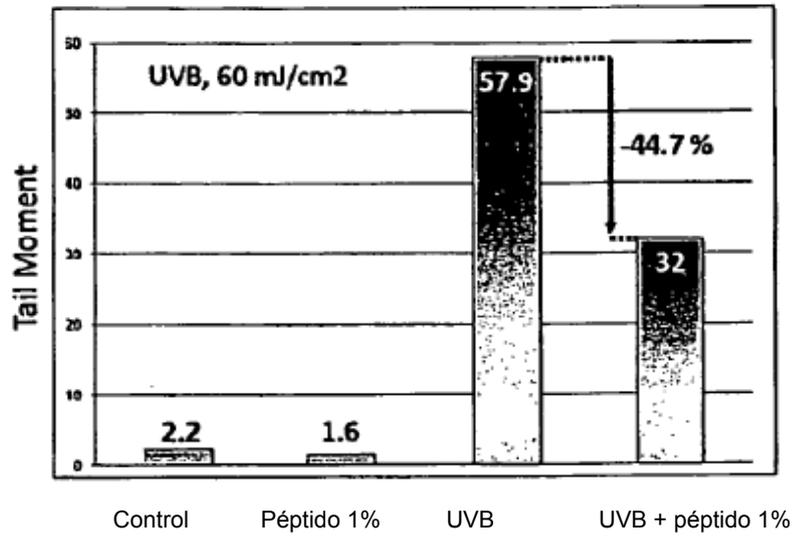


Figura 1: Efecto protector de un compuesto peptídico según la invención sobre queratinocitos (fracción RA enriquecida en células madre adultas epidérmicas) sometidos a rayos UVB