

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 941**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2005** **E 05731868 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014** **EP 1741421**

54 Título: **Uso de péptidos XIKVAV en preparación de composiciones cosméticas para mejorar la firmeza de la piel mediante el aumento de la adhesión celular**

30 Prioridad:

28.04.2004 ES 200401018

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

02.10.2014

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A.
ISAAC PERAL, 15 POL. IND. CAMI RAL
08550 GAVÀ (BARCELONA), ES

72 Inventor/es:

ALMIÑANA DOMENECH, NURIA;
GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA;
CEBRIÁN PUCHE, JUAN y
PUIG MONTIEL, ARTURO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 501 941 T3

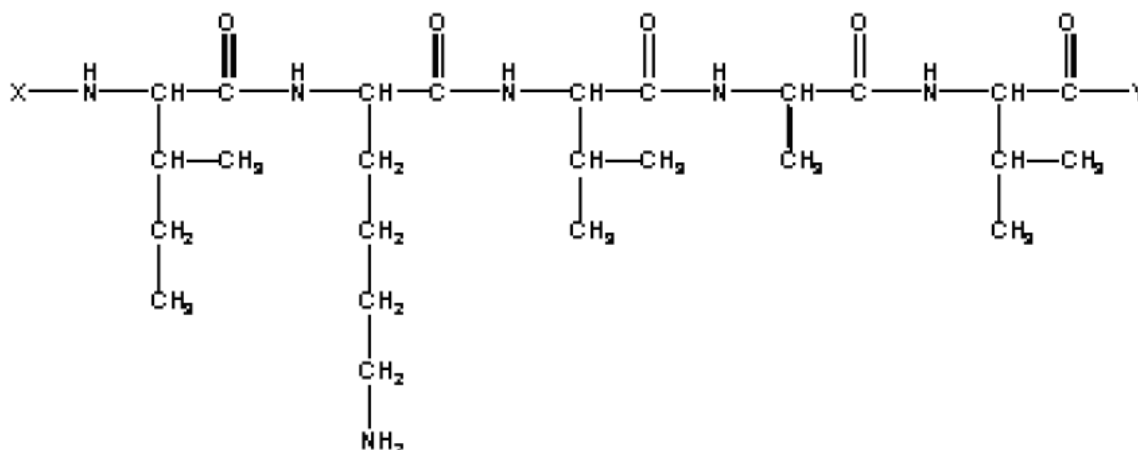
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Uso de péptidos XIKVAV en preparación de composiciones cosméticas para mejorar la firmeza de la piel mediante el aumento de la adhesión celular.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones cosméticas para mejorar la firmeza de la piel, aumentando la adhesión de las células cutáneas entre sí y con la lámina basal. Dichas composiciones comprenden una cantidad cosméticamente eficaz de péptidos de fórmula general X-isoleucil-lisil-valil-alanil-valina-Y (de ahora en adelante denominado XIKVAV), de fórmula I, donde X puede ser H, un aminoácido, o un grupo acilo de cadena lineal o ramificada (ver figura 1) e Y puede ser amino, hidroxilo o tior, todos ellos sustituidos o no con ácidos grasos:



Estado de la técnica

- 15 La piel es el mayor órgano del cuerpo humano. Se pueden diferenciar dos capas: la epidermis y la dermis. Estas dos capas se encuentran unidas a través de la membrana basal, matriz formada por distintas macromoléculas (colágeno, laminina, proteoglicanos, etc.).

La lámina basal es rica en colágeno de tipo IV, proteoglicanos y en las glicoproteínas entactina y laminina.

- 20 Estas moléculas suministran una red estructural así como propiedades bioadhesivas para la unión celular. La secuencia de laminina contiene varios dominios de enlace: para el colágeno tipo IV, para el perlecan (proteoglicano heparan sulfato), para la entactina y para los receptores que se encuentran en la superficie de las células.

Esta membrana basal es una matriz extracelular especializada formada por tres capas:

- Lámina lúcida: esta capa está directamente en contacto con los queratinocitos basales, y su principal componente es la laminina.
- 25 - Lámina densa: se halla situada por debajo de la lámina lúcida y se extiende paralelamente a ella con un grosor parecido. Se trata de un material amorfo, en el que predomina el colágeno IV, responsable de la gran resistencia a la tracción y de la flexibilidad de la membrana basal.
- Lámina reticular: se encuentra por debajo de las capas anteriores, pero su ubicación es más imprecisa, y se origina por los fibroblastos de la dermis. Está formada por fibrillas de anclaje y microfibrillas elásticas que se introducen en la lámina densa, con lo cual sujetan a la membrana basal y aportan cohesión al tejido cutáneo. Las fibrillas de anclaje son estructuras formadas por colágeno VII.
- 30

En la primera de las láminas mencionadas, la lámina lúcida, se encuentra la laminina, componente principal de la misma.

- 35 La laminina es una glicoproteína de aproximadamente 850 kDa y, después del colágeno, es la proteína más abundante en la matriz extracelular (MEC). La laminina se encuentra exclusivamente en las

membranas basales y está formada por tres largas cadenas de polipéptidos (alfa, beta y gamma) distribuidas en forma de cruz y unidas por puentes disulfuro.

Las tres cadenas existen en distintos subtipos de laminina y sus combinaciones dan como resultado una docena de distintas isoformas de laminina, de las que la laminina-1 es la más estudiada.

5 Entre los receptores involucrados en el reconocimiento de la laminina, los más importantes son las integrinas, los primeros receptores de la MEC que se descubrieron. Se trata de un grupo de receptores transmembránicos de la superficie celular, que se encargan de las interacciones célula-célula y célula-MEC.

10 Las células reconocen los dominios de enlace en la laminina a través de las integrinas receptoras, lo que resulta en la unión de éstas a la membrana basal, rica en lamininas. Asimismo, las integrinas receptoras median en uniones entre células a través de ligandos específicos.

Dentro de los procesos dérmicos que sufre la piel está el envejecimiento cutáneo que es un proceso biológico común a todos los seres vivos.

15 En general, cuando tiene lugar este proceso de envejecimiento cutáneo, se observa una pérdida de la capacidad funcional de la piel y un incremento de la vulnerabilidad, caracterizándose por una piel seca, arrugada, amarillenta y con manchas, cabello grisáceo, así como laxitud y relajación de los tejidos, etc.

20 Se ha observado que la adhesión de las células de la epidermis a la membrana basal empieza a disminuir a partir de los 30 años. Esta pérdida de contacto entre la dermis y la epidermis produce los cambios estructurales y funcionales de la piel que forman parte del proceso de envejecimiento [J. *Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1998; 3 (2):172-9].

Por lo tanto, aumentando la adhesión entre las células y la membrana basal es posible prevenir y mejorar la relajación y la pérdida de firmeza de la piel, retrasándose así su envejecimiento.

25 En este sentido, en el estado del arte aún no se han descrito invenciones referentes al uso de péptidos de fórmula general XIKVAV en composiciones cosméticas para aumentar la firmeza de la piel y retrasar el envejecimiento de la misma.

30 La patente US 5,744,515 [*Method and implantable article for promoting endothelialization*] se refiere a implantes de materiales poliméricos, cerámicos, metálicos, con una superficie recubierta de moléculas adhesivas, como las proteínas fibronectina, laminina, colágeno y dominios de éstas. Entre esos dominios, uno de los descritos es el SIKVAV, concretamente se describe como dominio de la proteína fibronectina. Las moléculas adhesivas se incluyen para promover endotelización del implante y su adhesión a las células y el implante se realiza de biomaterial poroso que permite el crecimiento de capilares a través del material.

35 Por otro lado, la patente US 6,428,579 [*Implantable prosthetic devices coated with bioactive molecules*], se refiere a un implante recubierto de oro sobre el cual se adhieren péptidos bioactivos con propiedades de diferentes tipo: moduladores celulares, quimiotácticos, anticoagulantes, antitrombóticos, antitumorales, antiinfecciosos, potenciadores del crecimiento, antiinflamatorios, etc. Como ejemplo de péptido modulador celular se menciona, entre otros, el SIKVAV dentro del grupo de péptidos que se enlazan a la integrina. Un uso preferido de estos implantes es para acelerar el crecimiento óseo tras cirugía traumatológica y se utilizan péptidos sustrato de la integrina para mejorar la adhesión del péptido al tejido óseo, por ejemplo, el SIKVAV.

40 La patente US 6,673,108 [*Transmural concentric multilayer ingrowth matrix within well-defined porosity*], se refiere a una matriz con diversas capas sintéticas o proteicas. Cada capa tiene una función específica. Como ejemplo de capa proteica se nombra una capa de fibrina derivatizada con péptidos o factores de crecimiento, y concretamente, una capa de fibrina con péptidos derivados de la laminina como el SIKVAV.

45 Se conoce también en el estado de la técnica que el péptido SIKVAV no muestra efecto en la proliferación celular de líneas celulares de carcinoma humano (mama, colon, o páncreas) ni en línea celular de melanoma murino. Además, la capacidad de este péptido en promover la adhesión celular mediante competencia de los sitios de reconocimiento de laminina sólo se ha identificado en células tumorales [Almiñana-Domenech, N. et al. *Journal of Peptide Science*, 2002, vol. 8, S146]. Sin embargo, ni se menciona ni se sugiere en ese documento la promoción de la adhesión celular en células cutáneas no cancerígenas.

50 El documento WO 98/43686 enseña una red de proteínas unidas covalentemente a un péptido que comprende un dominio de sustrato de transglutaminasa y un factor bioactivo. El péptido IKVAV, que se describe como un factor bioactivo en ese documento, es una secuencia de reconocimiento de células

neuronales. Además, se demuestra que el péptido IKVAV promueve el crecimiento de neuritas, lo que sugiere su potencial aplicación en regeneración tisular.

En ninguna de estas patentes se hace alusión al uso de péptidos de fórmula general XIKVAV en composiciones cosméticas.

- 5 Por lo tanto, el fundamento de la presente invención es proporcionar una composición cosmética capaz de aumentar la firmeza de la piel, retrasando de este modo el envejecimiento de la misma.

El documento WO 03/007905 describe el uso cosmético de péptidos de secuencias (GPN)_n en la promoción de la adhesión celular en células cutáneas. Sin embargo, no existe ninguna mención en ese documento de que péptidos XIKVAV promuevan la adhesión celular en células cutáneas o en la
10 preparación de una composición cosmética conteniendo péptidos XIKVAV.

Descripción de la invención

Péptidos de fórmula general XIKVAV forman una región quimiotáctica en la laminina, es decir, una región de atracción celular. Esta es la razón por la que estos péptidos promueven la adhesión, crecimiento y migración celular, regenerando así la lámina basal. Son conocidas también en estos péptidos las
15 propiedades de estimulación de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos), lo cual promueve la proliferación y la diferenciación de células endoteliales [*Journal of Cellular Physiol.* 1992 Dec; 153(3): 614-25].

Las interacciones entre péptidos de forma XIKVAV y las integrinas receptoras son conocidas y su uso está descrito en la patente número EP1325739 [*"Liposomes encapsulating anticancer drugs and the use thereof in the treatment of malignant tumors"*] donde se aprovechan la sobreexpresión de receptores de
20 laminina en las membranas de las células tumorales para dirigir hacia ellas liposomas recubiertos de los péptidos XIKVAV que contienen agentes antitumorales.

Se ha determinado ahora que los péptidos XIKVAV presentan diferentes funciones de aplicación cosmética, a nivel de células cutáneas, que son las siguientes:

- 25 - Estimulación de la adhesión de los queratinocitos (ver figura 8) en presencia de los péptidos XIKVAV, como IKVAV, SIKVAV o Pal-IKVAV, donde X es el radical H, seril o palmitoil, respectivamente.
- Estimulación de la expresión de integrina $\alpha 6$ en fibroblastos, como se observa en la figura 3, en la que se aprecia aparición de fluorescencia en presencia de XIKVAV, cuando se expresa la integrina $\alpha 6$ en contraposición con la figura 2 que ilustra lo que ocurre en relación a la firmeza.

30 Así, la utilización de los péptidos XIKVAV incorporados a una composición cosmética de aplicación tópica, tiene un efecto directo sobre la prevención del envejecimiento de la piel, retardando la pérdida de contacto entre la dermis y la epidermis y evitando los cambios estructurales y funcionales que forman parte del proceso de envejecimiento.

35 Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la invención, ésta se refiere al uso de péptidos de fórmula general XIKVAV (ver figura 1), donde X se selecciona del grupo formado por H, un aminoácido, o un grupo acilo de cadena lineal o ramificada, e Y puede ser amino, hidroxilo o tiol, todos ellos sustituidos o no con ácidos grasos, para la estimulación de la bioadhesión de células cutáneas mediante el incremento en la expresión de péptidos de bioadhesión.

40 De forma preferida, en los péptidos de fórmula general XIKVAV, X es hidrógeno, serina, palmitoil o decanoil e Y puede ser amino, hidroxilo o tiol, todos ellos sustituidos o no con ácidos grasos.

De forma preferida, en los péptidos de fórmula general XIKVAV, X es serina e Y es hidroxilo, es decir, el péptido SIKVAV.

De forma preferida, en los péptidos de fórmula general XIKVAV, X es hidrógeno e Y es hidroxilo, es decir el péptido IKVAV.

45 De forma preferida, las células cutáneas en las que se estimula la bioadhesión son queratinocitos y los péptidos de bioadhesión son Integrina $\alpha 6$ y Laminina V.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, ésta se refiere a una composición cosmética que comprende, en un medio cosméticamente aceptable, una cantidad cosméticamente eficaz de péptidos de fórmula general XIKVAV para la estimulación de la bioadhesión de células cutáneas mediante el
50 incremento en la expresión de péptidos de bioadhesión

De forma preferida, dicha composición es de aplicación dérmica.

De acuerdo con una realización preferida, dicha composición aumenta la firmeza de la piel y este efecto se produce por incremento de adhesión de las células cutáneas entre sí y con la lámina basal.

- 5 En la presente invención, de forma preferida, los péptidos XIKVAV (ver figura 1) son incorporados a una composición cosmética en una concentración de hasta el 12%.

En la presente invención, de forma preferida, los péptidos XIKVAV (ver figura 1) son incorporados a una composición cosmética en una concentración preferiblemente de 5%.

Excipientes preferidos son los comúnmente utilizados en cosmética: agua, alcoholes, lecitinas, polímeros naturales o artificiales, surfactantes y tensioactivos, conservantes, etc.

- 10 Las formas cosméticas preferidas son las comúnmente utilizadas: cremas, lociones, emulsiones, champús, sueros, geles, etc.

Según una realización preferida, la composición comprende los siguientes ingredientes en los siguientes porcentajes en peso:

INGREDIENTE	%
XIKVAV	0.001 -10
Petrolatum	0 - 10
Trietanolamina	0 - 10
BHT	0 - 10
Fenoxietanol, Metilparaben, Butilparaben, Etilparaben, Propilparaben, Isobutilparaben	0 - 10
Acido esteárico	0 - 10
Cera Alba	0 - 10
Carbómero	0 - 10
Dimeticonol	0 - 10
Ciclometicona	0 - 1
Glicerina	0 - 10
Alcohol Cetilesteárico	0 - 10
Perfume	0 - 10
Agua	Hasta 100

- 15 Otros ingredientes activos utilizados como parte de la composición cosmética pueden ser vitaminas, extractos naturales, fermentos, y otros ingredientes comunes para los diversos usos de formulaciones cosméticas: antienvjecimiento, anticelulíticos, hidratantes, regenerantes, revitalizantes, etc.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de péptidos de fórmula general XIKVAV en la preparación de una composición cosmética que aumenta la firmeza de piel.

- 20 Como las células utilizan integrinas para reconocer las lamininas, y las lamininas enlazan células a través de las integrinas, la composición cosmética según la presente invención, potenciará la adhesión celular y su unión a la membrana basal, ya que los péptidos XIKVAV son capaces de aumentar la producción de integrinas y de lamininas y son compatibles para poder ser utilizados como ingredientes en una composición cosmética.

Tal y como quedará reflejado más adelante en los ejemplos, se han realizado ensayos en los que se aprecia el efecto adhesivo, obtenido gracias a la presencia de los péptidos de fórmula general XIKVAV, en las células de la piel así como un incremento en la proliferación celular.

5 Por tanto, este aumento de proliferación celular junto con el efecto adhesivo obtenidos con el uso de péptidos de fórmula general XIKVAV permiten como resultado conseguir una epidermis más compacta, evitando la pérdida de firmeza que es tan característica del envejecimiento de la piel.

Otra característica de la piel envejecida es la pérdida de contacto entre las células, originando una falta de nutrición y cambios en la piel como la sequedad, complexión amarillenta y pérdida de funcionalidad.

10 Se puede luchar contra todos estos signos de envejecimiento utilizando la composición cosmética desarrollada de acuerdo con la presente invención que incluye los péptidos de fórmula general XIKVAV.

Ejemplos de realización:

Los experimentos que a continuación se presentan se describen como soporte de aspectos particulares de la presente invención y en ningún caso para limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1:

15 Se han llevado a cabo ensayos de inmunotinción en fibroblastos y queratinocitos humanos para determinar si SIKVAV tiene la capacidad de potenciar la expresión de la integrina $\alpha 6$, y de la Laminina V (Fig. 3, 4, 5 y 62, 3, 4 y 5).

20 Dado que las células utilizan las integrinas para reconocer las lamininas, y las lamininas enlazan células con la membrana basal a través de las integrinas, un péptido que sea capaz de incrementar la producción de integrinas y lamininas, potenciará la adhesión celular y su unión a la membrana basal.

El ensayo utiliza un anticuerpo primario (monoclonal) que se enlaza con la proteína que se pretende detectar (integrina o laminina), y un anticuerpo secundario (policlonal) que se liga al complejo entre la proteína y el anticuerpo primario. El anticuerpo secundario se acopla a un compuesto fluorescente (FITC – *Fluorescein Isothiocyanate*- Isotiocianato de fluoresceína).

25 El FITC se ilumina con una luz filtrada a 495 nm (longitud de onda de absorción) y la luz emitida por el tinte se detecta a 528 nm (longitud de onda de emisión).

Estos aspectos se observan en las figuras 2, 3, 4 y 5.

30 En la figura 2 se aprecia, por emisión de inmunofluorescencia, la expresión de integrina $\alpha 6$ en fibroblastos humanos sin tratar con SIKVAV. Por el contrario, en la figura 3 se observa el aumento de expresión de integrina $\alpha 6$ en fibroblastos humanos tratados con SIKVAV, también por emisión de inmunofluorescencia.

En este mismo ensayo se ha identificado la diferencia en la expresión de laminina en presencia y en ausencia de SIKVAV.

35 Esta diferencia de expresión se puede observar en las figuras 4 y 5. En la figura 4 se aprecia por inmunofluorescencia la expresión de la laminina V en fibroblastos humanos sin tratar con SIKVAV y, en la figura 5 se observa el aumento de expresión de la laminina V en fibroblastos humanos tratados con SIKVAV, también por emisión de inmunofluorescencia.

Como conclusión, en los fibroblastos tratados con SIKVAV se observa un incremento significativo de laminina V y de la integrina $\alpha 6$, pero no en los queratinocitos. Tampoco se detectó variación en la producción de la integrina Beta 1.

Ejemplo 2:

En el segundo ensayo de realización se ha determinado el proceso de adhesión a nivel celular mediante cultivo *in vitro* de fibroblastos.

Este hecho se muestra en las figuras 6 y 7.

45 En la figura 6 se muestra la adhesión celular en fibroblastos humanos sin tratar y en la figura 7 se observa la adhesión celular en fibroblastos tratados con SIKVAV.

Las figuras 6 y 7, muestran un recubrimiento uniforme del micropozo de ensayo y el crecimiento y distribución de los fibroblastos que están relacionados con la adhesión celular más que con la proliferación celular.

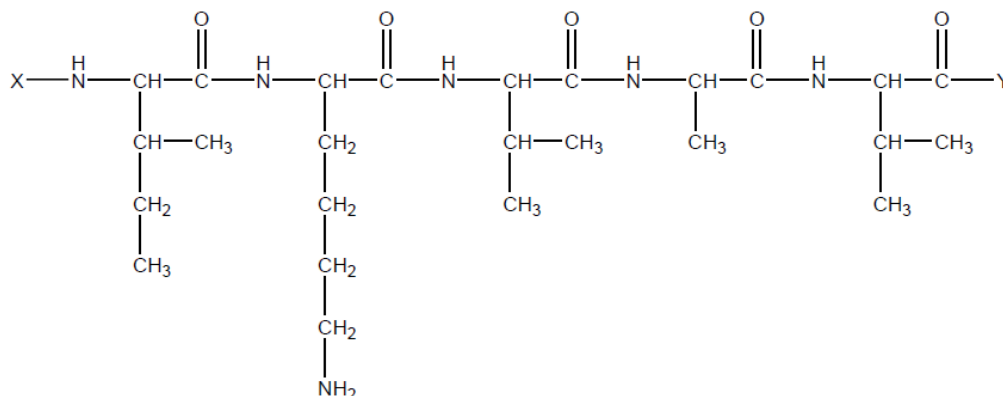
Además de promover la adhesión y la migración celular, el preparado cosmético con SIKVAV favorece la formación de vasos sanguíneos, mejorando la microcirculación.

Ejemplo 3:

- 5 En este ejemplo de realización se muestra la evaluación “*in vitro*” de la adhesión celular de queratinocitos a péptidos de fórmula general XIKVAV y comparativa entre ellos.
- En este ejemplo de realización se muestra cómo aumenta la adhesión de células cutáneas en presencia de péptidos XIKVAV y la comparación de las diferentes variantes de los mismos: SIKVAV, IKVAV, Pal-IKVAV, SIKVAV-OH y SIKVAV-NH₂ (ver figuras 8, 9 y 10).
- 10 Los cultivos celulares empleados en el siguiente ejemplo son de queratinocitos epiteliales humanos (HEKa: *Human Epidermal Keratinocytes*) en presencia de factores de crecimiento específicos de queratinocitos.
- Para comenzar se sitúan 96 micropozos en placa, se revisten con 50 µL de péptido de fórmula general XIKVAV (0,5-250 µg/ml por micropozo) en agua destilada, y se secan durante toda la noche a temperatura ambiente.
- 15 Por otro lado, se realizan ensayos control con micropozos recubiertos con 40 µM de BSA (albúmina sérica bovina) para evaluar la adhesión celular no específica.
- Todos los micropozos se han lavado con 200 µL de PBS (Tampón fosfato salino) y bloqueado durante 1 hora con 1% de BSA en PBS a 37°C.
- 20 A los queratinocitos cutáneos humanos se les añadió tripsina, se marcaron durante 30 minutos a 37 °C en Calceína-AM a una concentración de 5µM y finalmente se lavaron tres veces en el medio EpiLife® .
- Las células marcadas (4,5 x 10⁴/micropozo) fueron añadidas a la placa previamente revestida con el péptido XIKVAV y se incubaron durante 2 horas a 37°C en atmósfera humidificada con 5% de CO₂.
- La adhesión celular fue valorada por la medida de la fluorescencia de calceína antes y después del lavado.
- 25 El porcentaje de adhesión celular fue determinado dividiendo la fluorescencia de células adheridas entre la fluorescencia total de células añadidas a cada micropozo.
- La adhesión celular promovida por los péptidos XIKVAV se calculó respecto la adhesión no-específica de las células a BSA.
- Los resultados muestran que los péptidos XIKVAV son capaces de promover la adhesión de queratinocitos de manera dosis dependiente (ver Fig. 8, 9 y 10).
- 30 La fijación celular provocada por péptidos XIKVAV fue de 65% respecto a la adhesión no-específica en la concentración más alta estudiada.
- Estos resultados muestran que los péptidos XIKVAV son reconocidos por receptores especializados en la superficie celular.
- 35 Estos hallazgos sugieren que los péptidos de fórmula general XIKVAV son buenos candidatos para formar parte de formulaciones cosméticas para la reestructuración y aumento de la firmeza de la piel.
- Si se observan y comparan las figuras 8, 9 y 10 se observa un aumento de la adhesión celular a medida que se aumentan las dosis de péptido (dosis dependiente).
- Si se contrastan los resultados extrapolados de la figura 9, se observa que hay un gran aumento de la adhesión celular de queratinocitos en todos los casos, pero hay un péptido que produce mayor adhesión que es el péptido SIKVAV, es decir en el que X es igual a serina.
- 40 En la figura 10 se muestran los niveles de adhesión celular de los péptidos SIKVAV-OH y SIKVAV-NH₂ donde se aprecia como a pequeñas dosis (0,5 µg/ml) es mayor la adhesión producida por SIKVAV-NH₂ y a mayores dosis se genera mayor adhesión de los péptidos SIKVAV-OH.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición cosmética que comprende el péptido XIKVAV, de fórmula general I:



I

- 5 donde X se selecciona del grupo formado por hidrógeno, un aminoácido y un grupo acilo e Y se selecciona del grupo formado por amino, hidroxilo y tiol, para estimular la bioadhesión de células cutáneas mediante el incremento en la expresión de péptidos de bioadhesión.
2. Uso según la reivindicación 1, donde X es hidrógeno o serina.
3. Uso según la reivindicación 1, donde X es palmitoílo o decanoílo.
4. Uso según la reivindicación 1, donde Y es amino.
- 10 5. Uso según la reivindicación 1, donde Y es hidroxilo.
6. Uso según la reivindicación 1, donde Y es tiol.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición cosmética se presenta en forma de gel, emulsión, crema, loción, champú o suero.
- 15 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la cantidad de péptido XIKVAV en la composición cosmética es de hasta el 12% en peso.
9. Uso según la reivindicación 8, donde la cantidad de péptido XIKVAV en la composición cosmética es de hasta el 5% en peso.
10. Uso del péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de una composición cosmética que aumenta la firmeza de la piel.
- 20 11. Uso del péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de una composición cosmética que retrasa el envejecimiento de la piel.
12. Uso del péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la preparación de una composición cosmética que incrementa la expresión de péptidos de bioadhesión.
- 25 13. Uso del péptido según la reivindicación 12 donde los péptidos de bioadhesión son integrina alfa 6 y laminina V.

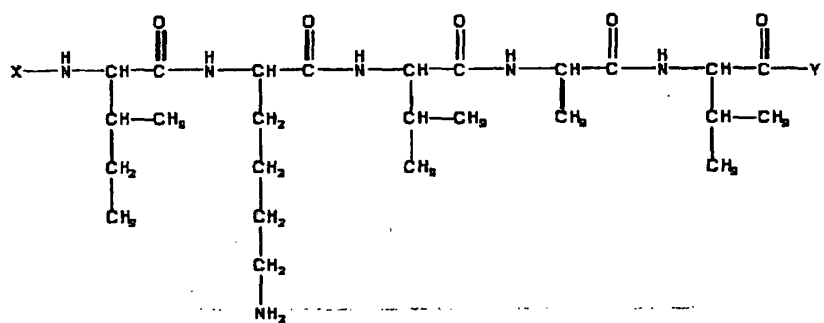


FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3



FIG. 4

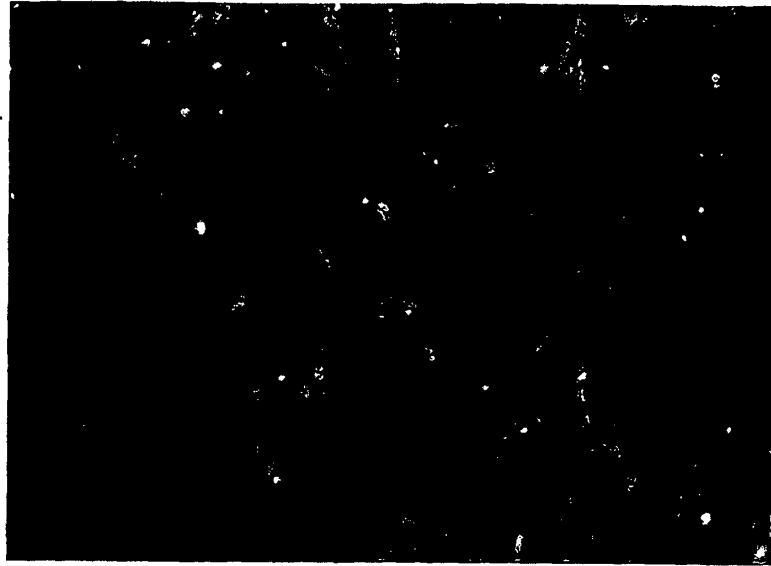


FIG. 5

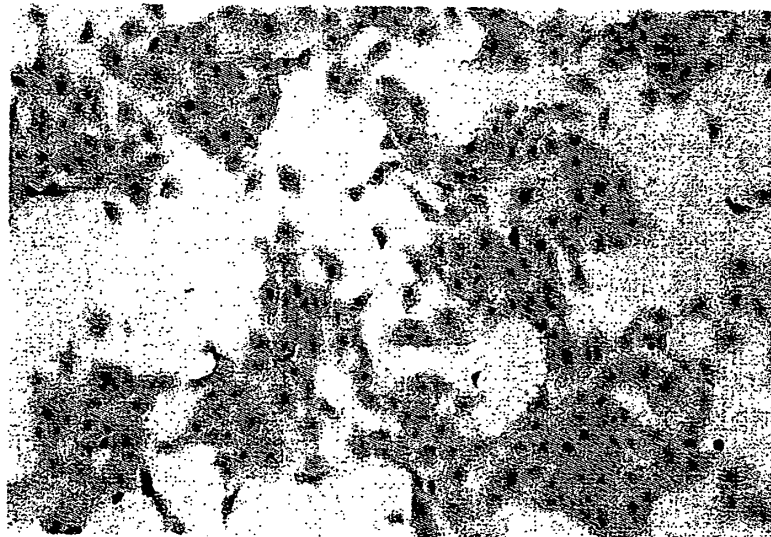


FIG. 6

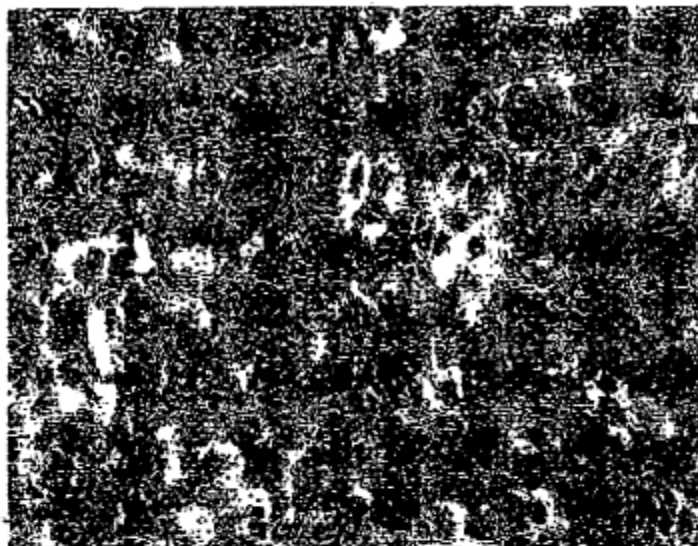


FIG. 7

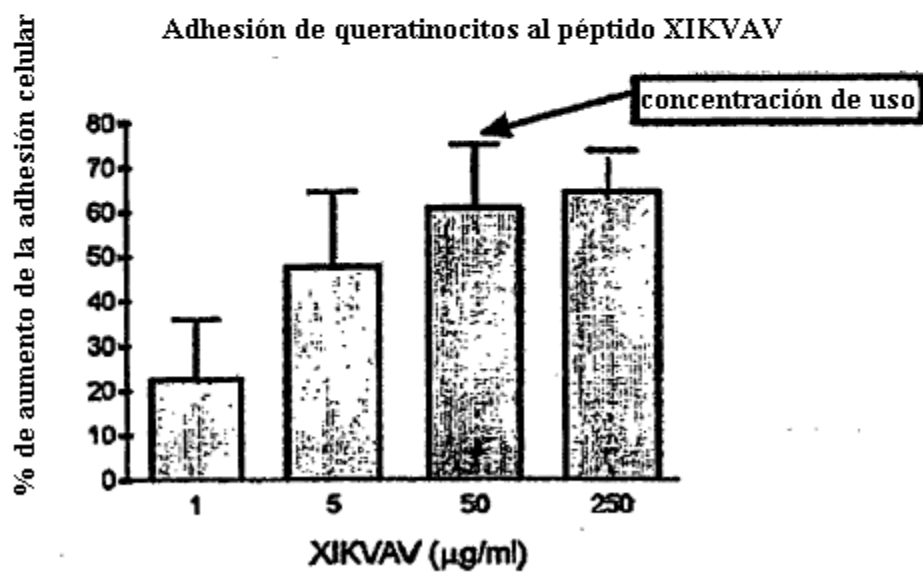


FIG. 8

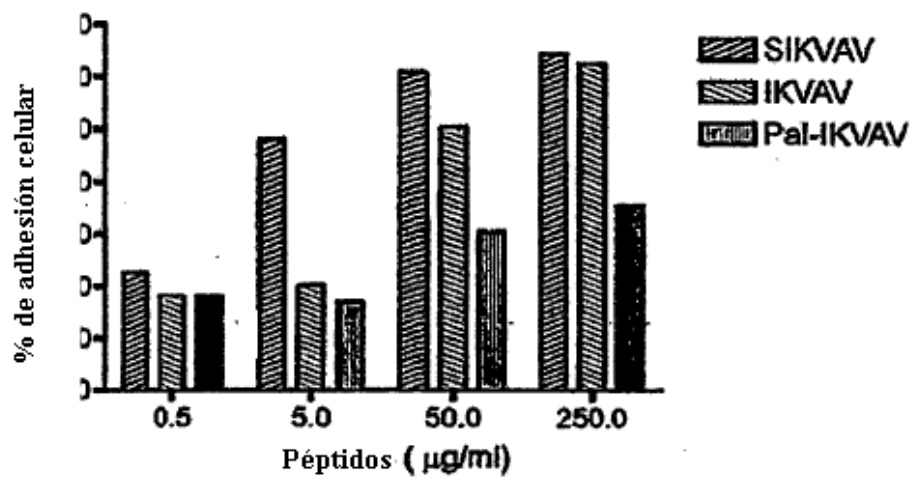


FIG. 9

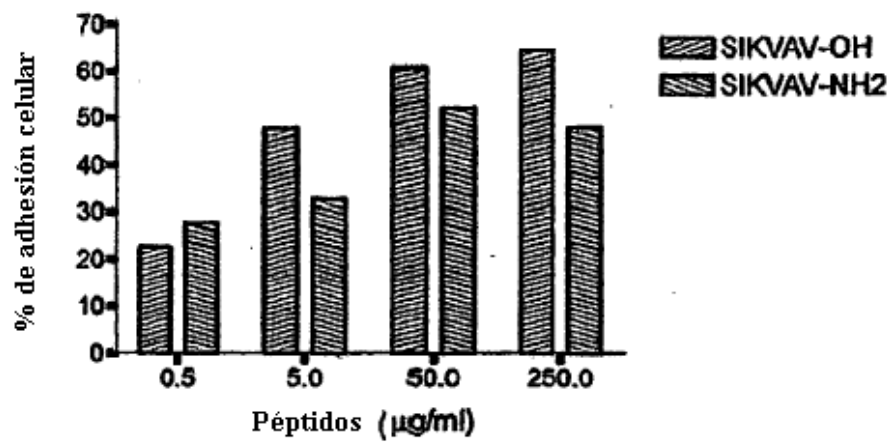


FIG. 10