

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 781**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 5/08</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/10</b>	(2006.01)
<b>C07K 7/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/07</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/64</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2010 PCT/FR2010/000277**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2010 WO10112710**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10715912 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2414381**

54 Título: **Péptidos antienvjecimiento activadores del proteasoma y composiciones que los contienen**

30 Prioridad:

**02.04.2009 FR 0901614**

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

**03.02.2017**

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)  
1011 Centre Road, Suite 315  
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**RIZZO, Sergio**

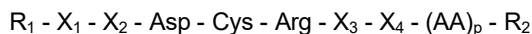
ES 2 599 781 T3

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

Péptidos antienvjecimiento activadores del proteasoma y composiciones que los contienen

5 **[0001]** La presente invención se refiere al campo de los activos antienvjecimiento y sus usos en cosmética principalmente. Más en concreto, la presente invención se refiere a compuestos peptídicos de la siguiente fórmula general (I):



así como a sus usos en cosmética y/o farmacéutica con el fin de prevenir y/o corregir los efectos del envjecimiento y del fotoenvjecimiento de la piel y las faneras, y proteger la piel contra las agresiones debidas a los rayos UV.

15 **[0002]** El envjecimiento corresponde al conjunto de procesos fisiológicos y psicológicos que modifican la estructura y las funciones del organismo a partir de una determinada edad. Se distinguen dos tipos de envjecimiento, por un lado, el envjecimiento intrínseco y, por otro lado, el envjecimiento extrínseco. El envjecimiento intrínseco es debido a factores genéticos, a modificaciones bioquímicas que tienen lugar tras estados de fatiga, de estrés, de cambios hormonales como en el embarazo... En cuanto al envjecimiento  
20 extrínseco, es debido a factores medioambientales a los cuales está sometido el organismo a lo largo de la vida, como la contaminación, el sol, las enfermedades, etc. Se trata de un proceso lento y progresivo al que llegan todas las células del organismo por diferentes medios y se manifiesta de diferentes maneras. Por ejemplo, al nivel de la piel, el aspecto de esta se modifica por los diversos tipos de agresiones internas o externas y aparecen entonces arrugas, pequeñas arrugas, manchas de hiper o hipopigmentación, sequedades e incluso  
25 deshidratación de la piel, adelgazamiento de la epidermis, elastosis, imperfecciones, manchas de vejez.. Todos estos cambios no afectan únicamente a la piel, sino también a las faneras como las uñas y el cabello. Estas modificaciones se deben, entre otras, a la alteración de las funciones de renovación celular, de cohesión celular, de síntesis de colágeno, de elastina y otras proteínas y conducen finalmente a una disminución de las cualidades de barrera protectora de la piel y a un aspecto poco estético de esta. Sin embargo, uno de los procesos  
30 principales responsables del envjecimiento de las células es, sin lugar a dudas, la acumulación de proteínas dañadas en estas últimas. En efecto, las proteínas son el blanco de diversas modificaciones postraduccionales anómalas como la oxidación, la glucación, la conjugación con productos procedentes de la peroxidación lipídica, fenómenos cuya incidencia aumenta en gran medida con la edad.

35 **[0003]** Se conoce que los radicales libres desempeñan un papel clave en el proceso de envjecimiento y, más en concreto, en la formación de proteínas oxidadas y dañadas (Harman *et al.* «Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry» *J. Gerontol.*, 11, 298-300). Por ello, la acumulación de proteínas dañadas plantea el problema de la eficacia de los sistemas proteolíticos encargados de la eliminación de dichas proteínas, y en concreto la del sistema proteosomal, implicado no solo en la eliminación de las proteínas alteradas,  
40 principalmente por oxidación, sino también en la renovación continua de las proteínas intracelulares.

**[0004]** La vía de la ubiquitina-proteasoma desempeña un papel fundamental en un gran número de procesos biológicos. En efecto, los mecanismos de degradación de las proteínas por medio del proteasoma están implicados en mecanismos celulares importantes como la reparación del ADN, el control de la expresión génica,  
45 la regulación de la progresión del ciclo celular, el control de la calidad de las proteínas neosintetizadas, la apoptosis o la respuesta inmunitaria (Glickman and Ciechanover, 2002).

**[0005]** El proteasoma presente en las células humanas es un complejo multiproteico de muy gran tamaño presente en el citoplasma y el núcleo. Las formas purificadas del proteasoma comprenden 2 grandes subunidades; por un lado, un corazón proteolítico denominado proteasoma 20S y, por otro lado, un complejo regulador 19S que está unido a cada uno de los dos extremos del proteasoma 20S (Coux *et al.*, 1996; Glickman y Coux, 2001). El proteasoma 20S es una partícula en forma de cilindro hueco, compuesta por 28 subunidades alfa y beta, distribuidas en 4 anillos heptaméricos. Las actividades peptidasa están presentes en la superficie interna del cilindro y se influyen de forma alostérica. Tres actividades proteolíticas («de tipo tripsina, quimotripsina y caspasa») se han asociado al proteasoma 20S y contribuyen a la destrucción de las proteínas en péptidos inactivos de 3 a 20 aminoácidos. Además del proteasoma 20S, el proteasoma 26S comprende el complejo regulador 19S de 0,7 MDa que está constituido por aproximadamente 20 subunidades. Estudios recientes de inmunopurificación han demostrado que otras proteínas podrían estar asociadas al proteasoma 20S y 19S (por ejemplo, el complejo regulador 11S).  
50  
55  
60

**[0006]** En vista de la diversidad de procesos celulares controlados a través de la degradación de las proteínas, no es sorprendente constatar que las alteraciones de la vía de la ubiquitina-proteasoma se encuentran en el origen o están estrechamente ligadas a multitud de enfermedades genéticas y a numerosas patologías humanas

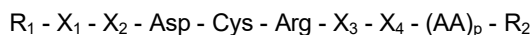
como el cáncer colorrectal, los linfomas, los síndromes inflamatorios, las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer...

5 **[0007]** Los trabajos llevados a cabo en estos últimos años han permitido correlacionar el envejecimiento con la actividad del proteasoma. En efecto, mientras que con la edad hay un aumento de la acumulación de las proteínas oxidadas, se ha constatado una disminución en la eficacia del sistema proteasomal (Petropoulos *et al.*, *J. Gerontol. A. Biol. Sci.*, 2000, 55A: B220-7). Esta disminución de la eficacia del sistema proteasomal se debía de hecho a una disminución de la cantidad de proteasoma. Estos resultados han sido confirmados por los de un estudio sobre la cantidad y la actividad del proteasoma en células de individuos centenarios frente a individuos jóvenes (Chondrogianni *et al.*, *Exp Gerontol* 2000; 35: 721-8). Estos estudios, así como muchos otros, demuestran claramente la relación entre envejecimiento y actividad del proteasoma y se puede pensar que la inducción de la expresión del proteasoma en células de la piel o las faneras podría tener una influencia positiva en el envejecimiento, o incluso retrasarlo.

15 **[0008]** Con el fin de prevenir o retrasar el envejecimiento, se han propuesto composiciones cosméticas «naturales»: por ejemplo, la patente FR 2822701 da a conocer una composición a base de un extracto de alga *Phaeodactylum* para favorecer la actividad del proteasoma. Asimismo, la solicitud de patente FR 2898808 describe el uso de una composición que comprende un extracto de microalga y ferrulato de arginina, siempre para activar el proteasoma. Otras composiciones para ello comprenden compuestos químicos, capaces de modular la actividad del proteasoma para tener un efecto antienvjecimiento. Estas composiciones se describen en las solicitudes de patente WO 2006/105811 o incluso WO 2005/061530. Sin embargo, los compuestos de tipo peptídico propuestos presentan un tamaño importante y es difícil utilizarlos en el campo de la cosmética como tales. Existe entonces una necesidad, principalmente en la industria cosmética, de nuevos compuestos que presenten un tamaño reducido y sean eficaces en lo que respecta a su uso como activador del proteasoma.

25 **[0009]** Es así que el solicitante ha descubierto que unos compuestos de fórmula  $R_1 - X_1 - X_2 - Asp - Cys - Arg - X_3 - X_4 - (AA)_p - R_2$  fueron capaces de activar el proteasoma y podían ser así útiles para prevenir o tratar los signos cutáneos del envejecimiento así como las agresiones debidas a los rayos UV.

30 **[0010]** Por consiguiente, la presente invención tiene como primer objeto un compuesto peptídico de la siguiente fórmula general (I):



35 En la cual,

$X_1$  representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

$X_2$  representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

$X_3$  representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

$X_4$  representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

40 AA representa un aminoácido cualquiera salvo cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

$R_1$  representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

45  $R_2$  representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_{20}$ , o un grupo  $NH_2$ ,  $NH_Y$  o  $NYY$  en el que Y representa una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos,

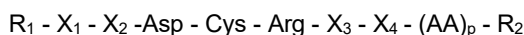
50 pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  por otros aminoácidos químicamente equivalentes, donde se excluye el péptido EDCR.

**[0011]** La presente invención tiene como segundo objeto una composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico de fórmula (I).

5 **[0012]** Asimismo, la presente invención tiene como tercer objeto el uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico de fórmula (I) para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y el fotoenvejecimiento y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas.

**[0013]** Por último, la presente invención tiene como cuarto objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel o las faneras a tratar con ayuda de la composición que comprende dicho compuesto peptídico de fórmula (I).

10 **[0014]** La presente invención tiene como objeto un compuesto peptídico de la siguiente fórmula general (I):



En la cual,

$X_1$  representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

15  $X_2$  representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

$X_3$  representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

$X_4$  representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

AA representa un aminoácido cualquiera salvo cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

20  $R_1$  representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

25  $R_2$  representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_{20}$ , o un grupo  $NH_2$ ,  $NHY$  o  $NY Y$  en el que Y representa una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos,

pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

30 **[0015]** El compuesto peptídico según la invención se caracteriza por que permite aumentar la actividad del proteasoma.

**[0016]** Se entiende por compuesto peptídico que «permite aumentar la actividad del proteasoma» todo péptido o derivado biológicamente activo capaz de aumentar la actividad del proteasoma, bien por aumento de la síntesis proteica de las subunidades del proteasoma (por modulación directa o indirecta de la expresión génica), o por medio de otros procesos biológicos como la estabilización de las subunidades que constituyen el proteasoma o incluso la estabilización de las transcripciones de ARN mensajero.

**[0017]** El compuesto peptídico según la invención se caracteriza por que permite activar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas. Por «proteínas dañadas» se entienden aquellas proteínas que han sufrido reacciones de oxidación debidas a las especies reactivas del oxígeno (radicales libres), proteínas glicadas o conjugadas con productos procedentes de la peroxidación lipídica, etc.

40 **[0018]** En una primera forma de realización preferida, el compuesto peptídico está protegido por una acilación o por una acetilación del extremo amino terminal.

**[0019]** En una segunda forma de realización preferida, el compuesto peptídico corresponde a una de las fórmulas siguientes:

- (SEQ ID n.º1) Asp -Cys -Arg - NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID n.º2) Asp - Cys -Arg - Lys  
 (SEQ ID n.º3) Glu -Leu - Asp -Cys -Arg - Lys - NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID n.º4) Ser - Asp -Cys -Arg - His - Pro  
 (SEQ ID n.º5) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg - Phe - NH<sub>2</sub>

**[0020]** Preferiblemente, el compuesto peptídico según la invención corresponde a la secuencia ID n.º1, es decir, Asp -Cys -Arg - NH<sub>2</sub>.

**[0021]** En otra forma de realización preferida, el compuesto peptídico según la invención corresponde a la secuencia ID n.º4, es decir, Ser - Asp -Cys -Arg - His - Pro.

**[0022]** La invención se refiere también a formas homólogas de dichas secuencias. El término «homólogo» designa, según la invención, toda secuencia peptídica idéntica en al menos un 50 %, o preferiblemente al menos un 80 %, y todavía más preferiblemente en al menos un 90 % de dicha secuencia peptídica, seleccionada entre las secuencias SEQ ID n.º 1 a SEQ ID n.º 5. Por «secuencia peptídica idéntica en al menos un X %» se entiende que se designa un porcentaje de identidad entre los residuos de aminoácidos de las dos secuencias que se comparan, obtenido tras el alineamiento óptimo de las dos secuencias. El alineamiento óptimo se obtiene por medio de algoritmos de homologías locales como los utilizados por el programa informático BLAST P disponible en el sitio web de la NCBI.

**[0023]** Del mismo modo, el término «homólogo» puede designar un péptido que difiere de la secuencia de un péptido de secuencia SEQ ID n.º 1 a SEQ ID n.º 5 en la sustitución de aminoácidos químicamente equivalentes, es decir, en la sustitución de un residuo por otro que posea las mismas características. Así, las sustituciones clásicas se realizan entre Ala, Val, Leu e Ile; entre Ser y Thr; entre los 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.

**[0024]** Los aminoácidos que constituyen el péptido según la invención pueden estar en una configuración levógira, es decir, L- y/o dextrógira, es decir, D-. El péptido según la invención puede estar entonces en forma L-, D- o DL-.

**[0025]** El término «péptido» o «compuesto peptídico» designa un encadenamiento de dos o varios aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o por enlaces peptídicos modificados.

**[0026]** Por «péptido» o «compuesto peptídico» cabe entender el péptido natural o sintético de la invención del modo descrito anteriormente, o al menos uno de sus fragmentos, que se obtenga por proteólisis o de forma sintética, o incluso todo péptido natural o sintético cuya secuencia está total o parcialmente constituida por la secuencia del péptido anteriormente descrito.

**[0027]** Con el fin de mejorar la resistencia a la degradación, puede ser necesario utilizar una forma protegida del péptido según la invención. Evidentemente, la forma de protección debe ser una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con un uso en el campo de los cosméticos o la farmacia.

**[0028]** Pueden contemplarse numerosas formas de protección biológicamente compatibles. Estas son ampliamente conocidas por el experto en la materia, como por ejemplo la acilación o acetilación de los extremos amino y/o carboxi terminales. Así, la invención se refiere a una composición como la definida anteriormente, caracterizada por el hecho de que el péptido de secuencia SEQ ID n.º a SEQ ID n.º5 está en forma protegida de forma simple o doble. Preferiblemente, para la protección de la función hidroxilo del extremo carboxi terminal, se utiliza una amidación por un grupo NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o la esterificación por un grupo alquilo. También es posible proteger los dos extremos del péptido.

**[0029]** El péptido de fórmula general (I) según la invención puede obtenerse o bien por síntesis química clásica (en fase sólida o en fase homogénea líquida) o por síntesis enzimática (Kullman *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1980, 225, 8234), a partir de aminoácidos constitutivos o de sus derivados.

**[0030]** El péptido según la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferiblemente según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

**[0031]** Por último, el principio activo puede ser un péptido único, una mezcla de péptidos o de derivados peptídicos y/o estar constituido por derivados de aminoácidos.

**[0032]** El compuesto peptídico según la invención puede utilizarse como medicamento.

**[0033]** 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). De forma preferida, las composiciones según la invención se presentan en una forma adaptada a la aplicación por vía tópica que comprende un medio cosméticamente aceptable. Por «cosméticamente aceptable» se entiende aquellos medios que sirven para utilizarse en contacto con la piel o las faneras humanas, sin riesgo de toxicidad, de incompatibilidad, de inestabilidad, de respuesta alérgica y otros. Preferiblemente, dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración comprendida entre alrededor de 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5 ppm. En las composiciones según la invención, el compuesto peptídico se solubiliza en uno o varios disolventes como el agua, glicerol, etanol, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, diglicoles etoxilados o propoxilados, polioles cíclicos, vaselina, un aceite vegetal o toda mezcla de dichos disolventes.

**[0034]** Según incluso otra forma de realización ventajosa, el principio activo según la invención se solubiliza en un vector cosmético o farmacéutico como los liposomas, o se absorbe sobre polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como talcos y bentonitas, y más generalmente se solubiliza en, o se fija sobre, todo vector fisiológicamente aceptable.

**[0035]** Las composiciones destinadas a su aplicación sobre la piel pueden presentarse en forma de solución acuosa o hidroalcohólica, emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, microemulsión, gel acuoso o anhidro, sérum, o incluso de dispersión de gotas, de parche, crema, pulverizador, ungüento, pomada, loción, coloide, solución, suspensión u otras. Las composiciones también pueden aplicarse sobre las faneras en forma de champú, tinte o rímel para aplicarse con pincel o peine, en concreto sobre las pestañas, cejas o cabello, o incluso en forma de cuidados para las uñas como los esmaltes de uñas.

**[0036]** En una forma de realización concreta, la composición según la invención contiene además al menos otro principio activo que favorece la acción de dicho compuesto peptídico. Se puede citar, de forma no limitante, las siguientes clases de ingredientes: otros agentes activos peptídicos, extractos de vegetales, agentes cicatrizantes, antienvjecimiento, antiarrugas, calmantes, antirradicales, anti-UV, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o el metabolismo energético, agentes hidratantes, antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, anestésicos, agentes que modulan la diferenciación, la pigmentación o la despigmentación cutánea, agentes que estimulan el crecimiento de las uñas o el cabello... Preferiblemente, se utilizará un agente que presente una actividad en el campo de las antiarrugas, como un agente antirradicales o antioxidante, o un agente que estimule la síntesis de macromoléculas dérmicas, o incluso un agente que estimule el metabolismo energético. Más en concreto, el principio activo se elige entre las vitaminas, los fitoesteroles, 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. Además, se pueden añadir a la composición aditivos tales como agentes espesantes, emulsionantes, humectantes, emolientes, perfumes, antioxidantes, agentes filmógenos, quelantes, secuestrantes, acondicionadores...

**[0037]** En todos los casos, el experto en la materia cuidará por que dichos adyuvantes así como sus proporciones se seleccionen de modo que no resulten perjudiciales para las propiedades ventajosas investigadas de la composición según la invención. Dichos 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 de 5 a 80 % en peso, y preferiblemente de 5 a 50 % en peso con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y coemulsionantes utilizados en la composición se seleccionarán de entre aquellos clásicamente utilizados en el campo considerado. Por ejemplo, pueden utilizarse en una proporción que vaya de 0,3 a 30 % en peso con respecto al peso total de la composición.

**[0038]** Por último, la invención se refiere a una composición que comprende dicho compuesto peptídico con el fin de aumentar la actividad del proteasoma y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas.

**[0039]** Un tercer objeto de la invención se refiere al uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico y un medio cosméticamente aceptable para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento.

**[0040]** Los «signos cutáneos del envejecimiento» incluyen, pero no se limitan a, todas las manifestaciones visibles sobre la piel causadas por el envejecimiento. Se entienden en concreto las arrugas, las arrugas profundas y gruesas, las pequeñas arrugas, las grietas, la distensión de los tejidos cutáneos y subcutáneos, la pérdida de elasticidad cutánea y la atonía, la pérdida de firmeza y tonicidad y la atrofia dérmica. Asimismo, también se entiende por «signos cutáneos del envejecimiento» los poros dilatados, las imperfecciones, la decoloración, las manchas de vejez, la queratosis, la pérdida de colágeno y otros cambios de la dermis y la epidermis, así como toda modificación del aspecto exterior de la piel y las faneras debida al envejecimiento

como, por ejemplo, las rugosidades superficiales de la capa córnea, además de toda modificación interna de la piel que no se traduce sistemáticamente en un aspecto exterior modificado 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.

**[0041]** Por tanto, la presente invención se refiere al uso de una composición para tratar o prevenir las arrugas, las arrugas profundas y gruesas, las pequeñas arrugas, las grietas, la distensión de los tejidos cutáneos y subcutáneos, la pérdida de elasticidad cutánea y la atonía, la pérdida de firmeza y tonicidad y la atrofia dérmica. Asimismo, dicha composición según la invención permite activar la renovación celular y limpiar las células en profundidad.

**[0042]** Otro objeto de la invención se refiere al uso de una composición según la invención para proteger la piel contra las agresiones debidas a los rayos UV. Por último, la invención se refiere al uso de una composición que comprende el compuesto peptídico para aumentar la actividad del proteasoma y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas.

**[0043]** Un último objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético caracterizado por que se aplica tópicamente en la piel o las faneras a tratar, una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico según la invención para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento. Asimismo, dicho procedimiento de tratamiento cosmético se caracteriza por que la composición se aplica antes de dormir de modo que se limpien las células y la piel durante el ciclo de renovación celular. En efecto, durante la noche, la piel favorece las funciones de renovación así como los procesos metabólicos de síntesis. En consecuencia, la aplicación de la composición tal como se reivindica, al respetar el ritmo biológico de la piel permite obtener un efecto rejuvenecedor, estimulando la renovación celular, y regenerador.

**[0044]** Los siguientes ejemplos describen y demuestran la eficacia de compuestos peptídicos tal y como se describen según la invención, pero no deben interpretarse como una limitación de la presente invención.

#### **Ejemplo 1: Validación del modelo de los queratinocitos envejecidos: inmunoblot de las proteínas ubiquitinadas y del proteasoma 20S en queratinocitos envejecidos**

##### Proceso de envejecimiento de queratinocitos en cultivo

**[0045]** Células NHK, Normal Human Keratinocytes o queratinocitos humanos normales, se aíslan a partir de biopsias de piel humana. Estas células se mantienen en cultivo en un medio especial queratinocito-SFM (Invitrogen) a 37 °C en una atmósfera húmeda de 5 % CO<sub>2</sub>. Se obtienen células NHK envejecidas efectuando una serie de subcultivos repetidos. En resumen, las células se siembran en matraces de 75 cm<sup>2</sup>, de baja densidad y se ponen en cultivo de 5 a 10 días entre dos pases. Las células se tratan, o no, con el principio activo mediante la adición del activo directamente en el medio de cultivo 3 veces por semana. A continuación, estas células se mantienen en dichas condiciones durante 45 días.

##### Inmunoblot de las proteínas ubiquitinadas y del proteasoma 20S en queratinocitos envejecidos

**[0046]** Con el fin de validar nuestro modelo, es conveniente demostrar primero que en queratinocitos en cultivo envejecidos experimentalmente, la tasa de expresión de las proteínas ubiquitinadas, así como la tasa de proteasoma 20S, conforme a la literatura, disminuían con el paso del tiempo. La tasa de expresión de dichas proteínas se ha evaluado por medio de la técnica del inmunoblot. La técnica del inmunoblot (o *western blotting*) es un método semicuantitativo que permite calcular la tasa de proteínas estudiadas en las células, es decir, la tasa de las proteínas ubiquitinadas por un anticuerpo específico de la ubiquitina (DAKO), así como la tasa de proteasoma 20S por un anticuerpo específico del proteasoma (CALBIOCHEM).

##### Protocolo

**[0047]** Los queratinocitos envejecidos se ponen en cultivo en matraces de 75 cm<sup>2</sup> a 37 °C en una atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO<sub>2</sub> durante 10, 20, 30 y 40 días. Las células no son tratadas el día del experimento. Se enjuagan y después se separan del soporte con ayuda de un tampón de extracción (20 mM TRIS, 150 mM NaCl, 10 mM EDTA, 0,2 % Triton X10) en presencia de una mezcla de inhibidores de proteasas (Sigma). Las proteínas extraídas de este modo se centrifugan a 4 °C a 10 000 rpm durante 10 minutos antes de cuantificarse por medio del kit de cuantificación de proteínas por BCA (Pierce). Los lisados celulares se mezclan con un tampón de desnaturalización y se someten a una electroforesis SDS PAGE. El gel utilizado es un Nupage 4-12 % (Invitrogen). Las proteínas se transfieren finalmente a una membrana de nitrocelulosa (Pal corporation). Las membranas se saturan en PBS 5 % leche, 0,1 % Tween 20, 2 horas a temperatura ambiente, y después se incuban a 4 °C toda la noche con un anticuerpo primario.

[0048] Para el estudio de las proteínas ubiquitinadas, el anticuerpo primario es un anticuerpo de conejo anti-ubiquitina utilizado a una dilución 1/500 (DAKO).

[0049] Para el estudio del proteasoma 20S, el anticuerpo primario es un anticuerpo de ratón anti-proteasoma 20S utilizado a una dilución 1/1000 (CALBIOCHEM).

[0050] La incubación con el anticuerpo primario viene seguida de una incubación con un anticuerpo secundario anti-conejo IgG-peroxidasa (IMMUNOTECH) diluido 1/1000 en el caso de las proteínas ubiquitinadas, o con un anticuerpo secundario anti-ratón IgG-peroxidasa (IMMUNOTECH) diluido 1/1000 en el caso del proteasoma. La revelación se efectúa por medio de un sustrato quimioluminiscente. La evaluación de las proteínas expresadas en las células se efectúa gracias al programa informático Chemimager (Alpha Innotech Corporation USA). La cantidad de las proteínas estudiadas se expresa en porcentaje de intensidad luminosa en comparación con la condición control en el tiempo 0 del experimento.

**Resultados:**

**[0051]**

Inmunoblot de las proteínas ubiquitinadas en queratinocitos en el transcurso del envejecimiento:

Intensidad (%)	Experimento 1
No tratadas 10 días	100 %
No tratadas 20 días	71 %
No tratadas 30 días	64 %
No tratadas 50 días	56 %

Inmunoblot del proteasoma 20S en queratinocitos en el transcurso del envejecimiento

Intensidad (%)	Experimento 1
No tratadas 10 días	100 %
No tratadas 20 días	94 %
No tratadas 30 días	47 %
No tratadas 50 días	54 %

Conclusión:

[0052] Por tanto, hemos demostrado en nuestro sistema de envejecimiento experimental que la tasa de proteínas ubiquitinadas disminuía con el tiempo y, de manera proporcional al tiempo de cultivo, al cabo de 40 días se registra una disminución de en torno al 56 % con respecto al tiempo 0. Del mismo modo, hemos demostrado en nuestro sistema de envejecimiento experimental que la tasa de proteasoma 20S disminuía con el tiempo y, de manera proporcional al tiempo de cultivo, al cabo de 40 días se registra una disminución de en torno al 54 % con respecto al tiempo 0.

[0053] Estos 2 experimentos nos permiten concluir que el envejecimiento experimental llevado a cabo en el laboratorio es un buen modelo de estudio del envejecimiento en las células en cultivo. Este modelo podrá ser utilizado, pues, en experimentos posteriores para demostrar la actividad y la eficacia de nuestro activo.

**Ejemplo 2: Demostración del efecto activador del activo en la medida de la actividad enzimática del proteasoma 20S en queratinocitos envejecidos mantenidos en cultivo**

[0054] Queratinocitos envejecidos experimentalmente mantenidos en cultivo durante 15 días son tratados con 1 % de nuestro péptido SEQ ID n.º 1. Se estudian entonces las actividades enzimáticas del proteasoma 20S. En efecto, el proteasoma 20S es la subunidad responsable de la hidrólisis enzimática. Pueden estudiarse tres actividades enzimáticas: la actividad tipo tripsina, tipo quimotripsina y peptidilglutamil-péptido hidrolasa (PGPH). Nos proponemos estudiar estas actividades por una cuantificación enzimática específica de cada actividad.



Protocolo

**[0055]** Los queratinocitos envejecidos se mantienen en cultivo durante 15 días. El tratamiento de las células se efectúa mediante la adición de una solución al 1 % de nuestro péptido SEQ ID n°1 directamente en el medio, que se renueva 3 veces por semana durante el tiempo que dura el experimento.

5 **[0056]** La cuantificación de cada actividad se ha establecido usando sustratos específicos marcados con un compuesto fluorescente: el 7-amido-4-metilcumarina (AMC). Tras la escisión, el AMC cuya longitud de onda de excitación es de 350 nm, se realiza la lectura de la fluorescencia a 440 nm. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la cantidad de fluorocromo obtenido y, en consecuencia, esta cantidad es proporcional a la cantidad de sustrato hidrolizado.

10 **[0057]** El péptido sintético Boc-Leu-Arg-Arg-AMC es específico de la actividad tripsina. El péptido sintético Suc-Leu-Leu-Val-Try-AMC es específico de la actividad quimotripsina. El péptido sintético Z-Leu-Leu-Glu-AMC es específico de la actividad peptidilglutamilpéptido hidrolasa. Estos péptidos han sido suministrados y marcados por SIGMA ALDRICH, Saint-Louis, MI, EE. UU.

15 **[0058]** Las células se separan del soporte en un tampón de extracción. Después, son sonicadas durante 1 minuto a 4 °C, y después centrifugadas a 15 000 g durante 30 minutos a 4 °C. La cuantificación de las proteínas se lleva a cabo por el kit BCA (Pierce). Tras la incubación del lisado celular con el sustrato sintético específico de la actividad estudiada, se lee la fluorescencia en el espectrofotómetro Sinergy (BIOTEK, Vermont, EE. UU.) a 440 nm.

Resultados

20 **[0059]** Constatamos que para las 3 actividades estudiadas, el péptido SEQ ID n.º 1 ha permitido aumentar la actividad enzimática del proteasoma 20S. La actividad de tipo tripsina aumenta en un 155,3 % tras el tratamiento por el activo, la actividad de tipo quimotripsina aumenta en un 130 % y se registra un aumento de un 144,6 % para la actividad peptidilglutamil-péptido hidrolasa.

Conclusiones

25 **[0060]** El péptido SEQ ID n.º 1 utilizado a 1 % en queratinocitos envejecidos experimentalmente en cultivo permite aumentar las actividades enzimáticas específicas del proteasoma 20S.

30 **[0061]** El experimento se ha realizado varias veces, y ha podido realizarse una prueba estadística (prueba estadística t de Student). El aumento de las actividades es significativo para el estudio de la actividad de tipo tripsina, de tipo quimotripsina ( $p = 0,033$  y  $p = 0,0477$ , respectivamente) y altamente significativo para la actividad peptidilglutamil-péptido hidrolasa ( $p = 0,00053$ ).

**Ejemplo 3: Demostración del efecto antienvjecimiento del activo en queratinocitos envejecidos en cultivo**

35 **[0062]** Se ha realizado un estudio del efecto antienvjecimiento del activo mediante la evaluación de la expresión de la proteína beta-galactosidasa en queratinocitos envejecidos experimentalmente en cultivo. En efecto, la actividad beta-galactosidasa se conoce por estar presente en las células senescentes, mientras que no encontramos actividad galactosidasa en las células pre-senescentes, quiescentes o inmortales.

Protocolo

40 **[0063]** Queratinocitos envejecidos experimentalmente en Labteck 8 pocillos se ponen en cultivo y se mantienen durante 20 días en presencia o no de 1 % de péptido SEQ ID n.º 1. El tratamiento se lleva a cabo 3 veces por semana por adición directa en el medio.

45 **[0064]** Células no tratadas se mantienen en cultivo durante el mismo tiempo del experimento y sirven de control. El día del marcado, las células se lavan, se fijan en una mezcla de 2 % glutaraldehído - 2 % formaldehído durante 3 minutos. A continuación, las células se enjuagan y se aplica 300 µl de 5-bromo-4-cloro-3 indolil β-D-galactosidasa, comúnmente llamado X-gal (sustrato de la beta-galactosidasa). La incubación se efectúa durante 24 horas en la incubadora de CO<sub>2</sub>, y después las células se enjuagan y la Labteck se monta rápidamente en un medio adecuado. La observación se efectúa con microscopio de transmisión. El principio es simple: cuando las células son senescentes y contienen la beta-galactosidasa, el sustrato X-gal se escinde en un producto azul insoluble. La actividad beta-galactosidasa se evidencia por una coloración de las células azules. Cuantas más  
50  
55 células azules haya, mayor el número de células senescentes.

Resultados/Conclusiones:

[0065] Constatamos que, en presencia del activo, la actividad beta-galactosidasa se reduce en gran medida en las células tratadas en comparación con las células no tratadas.

5 [0066] En consecuencia, el activo permite demostrar un efecto antienviejimiento en queratinocitos en cultivo envejecidos experimentalmente durante 20 días de cultivo.

**Ejemplo 4: Evaluación de la carbonilación de las proteínas en fibroblastos tratados con el activo y sometidos a rayos ultravioleta (UVB)**Protocolo:

10 [0067] Fibroblastos humanos normales en cultivo se siembran en cajas de diámetro 100. Cuando las células alcanzan un 70 % de confluencia, las células se tratan 48 horas con el péptido de secuencia ID n.º 1 diluido a 1 % en el medio. Las células se someten a radiación UVB a 100 mJ/cm<sup>2</sup>, y después se vuelven a poner 48 horas adicionales en presencia del activo. Unas cajas de control con células no tratadas con el activo pero irradiadas sirven de testigo. Las células se lavan y después se separan del soporte con ayuda de un tampón de extracción adecuado. Las proteínas extraídas de este modo se centrifugan a 4 °C a 10 000 rpm durante 10 minutos antes  
15 de ser cuantificadas por el kit de cuantificación de proteínas por BCA (Pierce). La carbonilación de las proteínas se realiza por medio de una prueba basada en la inmunodetección de los grupos carbonilados previamente derivados por la 2, 4-dinitrofenilhidrazina (DNP) (SIGMA).

[0068] Según la reacción:



[0069] En resumen, se hacen reaccionar 15 µl de la muestra con 45 µl de DNP durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después, se diluye 5 µl de la mezcla en 1 ml de tampón fosfato salino y 200 µl de esta dilución se colocan en una placa de 96 pocillos durante la noche a 4 °C en presencia de 150 µl de BSA (fracción V).

25 [0070] Después de 3 lavados en tampón fosfato salino (PBS), el anticuerpo biotinilado de conejo anti-dinitrofenilo (CALBIOCHEM) se diluye 1/5000 en el tampón 0,1 % de albúmina de suero en presencia de 0,1 % de Tween 20 y se incuba en las microplacas durante 1 hora a 37 °C. Después de 3 lavados, se incuba el complejo estreptavidina-peroxidasa (DAKO) diluido 1/3000 en el tampón 0,1 % de albúmina de suero en presencia de 0,1 % de Tween 20 y se incuba en las microplacas durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 3  
30 lavados, el revelado se efectúa gracias a 200 µl de tetrametilbencidina (TMB, SIGMA) 25 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la adición de 100 µl de ácido sulfúrico 2,5 M permite detener la reacción. La lectura de la DO se realiza a 490 nm. Para convertir la DO obtenida en grupos carbonilados presentes en las muestras, se ha establecido una curva de referencia haciendo variar proporciones de 0 a 100 % de BSA oxidado.

35 Resultados:

[0071] En presencia de UVB las células no tratadas son fuertemente carboniladas y aumentan un 110 % en comparación con las células no irradiadas y no tratadas. En presencia del activo al 1 %, la tasa de carbonilación disminuye en un 34 %. El experimento se ha realizado varias veces, y ha podido realizarse una prueba estadística (prueba estadística t de Student). La disminución de la carbonilación es significativa y  
40 p = 0,0298.

[0072] En conclusión, el activo permite proteger las células contra los efectos nocivos de los UV, es decir, contra sus efectos oxidativos. El activo permite reducir más del 34 % la oxidación de las proteínas.

**Ejemplo 5: Ensayo clínico**Protocolo para la evaluación clínica

45 [0073] 12 voluntarios de 29 a 56 años se aplicaron o bien un placebo o el activo peptídico de secuencia ID n.º 1 dos veces al día, mañana y noche, en una dosis de 2 mg/cm<sup>2</sup> durante 24 días. Una evaluación clínica de los resultados ha permitido medir varios parámetros de arrugas y pequeñas arrugas.

La medida de arrugas y pequeñas arrugas se ha realizado gracias a QUANTIRIDE que es un método de evaluación que permite medir el número, longitud y profundidad de las arrugas haciendo una réplica de la piel  
50 antes y después del tratamiento con ayuda de un polímero de silicona.

Los resultados se recogen en las siguientes tablas:

Resultados de la cuantificación de arrugas

<u>Longitud de las arrugas</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Medida (mm)</u>	<u>Wilcoxon</u>	<u>% de voluntarios antes de una mejora</u>
<u>Péptido activo</u>	J 23-J 0	-0,104	0,017	83,3 %
<u>Placebo</u>	J 23-J 0	0,0029	N/A	N/A
<u>Número de arrugas</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Medida (mm)</u>	<u>Wilcoxon</u>	<u>% de voluntarios antes de una mejora</u>
<u>Péptido activo</u>	J 23-J 0	-9,5833	0,0249*	75 %
<u>Placebo</u>	J 23-J 0	5,8333	N/A	N/A
<u>Profundidad de las arrugas</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Medida (mm)</u>	<u>Wilcoxon</u>	<u>% de voluntarios antes de una mejora</u>
<u>Péptido activo</u>	J 23-J 0	-6,5557	0,0075	75 %
<u>Placebo</u>	J 23-J 0	3,6284	N/A	N/A

Conclusiones:

- 5 **[0074]** Tras 24 días de tratamiento, observamos una disminución estadística de la longitud total de las arrugas en un 83,3 % de los sujetos tratados, así como una disminución del número de arrugas en un 75 % de los sujetos tratados. En cuanto a la longitud de las arrugas, se constata una diferencia significativa entre el activo y el placebo ( $p = 0,017$ ). Para la profundidad de las arrugas, la diferencia entre el activo y el placebo también es significativa ( $p = 0,0075$ ) y se observa en un 75 % de los voluntarios.

10

SEQUENCE LISTING

**[0075]**

<110> ISP Investments Inc.

15

<120> PÉPTIDOS ANTIENVEJECIMIENTO ACTIVADORES DEL PROTEASOMA Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN

<130> Bv 09-118

<150> FR 0901614

<151> 2009-04-02

20

<160> 5

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 3

<212> PRT

25

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic peptide

<220>

<221> MOD-RES

30

<222> (3)..(3)

<223> AMIDATION

<400> 1

Asp cys Arg

1

35

<210> 2

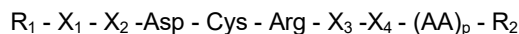
<211> 4

<212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Synthetic peptide  
  
 5 <400> 2  
 Asp Cys Arg Lys  
  
 1  
  
 <210> 3  
 <211> 6  
 10 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Synthetic peptide  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> AMIDATION  
 15  
  
 <400> 3  
 Glu Leu Asp Cys Arg Lys  
  
 20 1 5  
  
 <210> 4  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 25 <220>  
 <223> Synthetic peptide  
  
 <400> 4  
 Ser Asp Cys Arg His Pro  
  
 1 5  
  
 30 <210> 5  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Synthetic peptide  
 35  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (6)..(6)  
 <223> AMIDATION  
  
 40 <400> 5  
 Arg Asp Cys Arg Arg Phe  
  
 1 5

**REIVINDICACIONES**

1. Compuesto peptídico de la siguiente fórmula general (I):

5



En la cual,

$X_1$  representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

10

$X_2$  representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

$X_3$  representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

$X_4$  representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

AA representa un aminoácido cualquiera salvo cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

15

$R_1$  representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

20

$R_2$  representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de C1 a C20, o un grupo NH<sub>2</sub>, NHY o NY<sub>2</sub> en el que Y representa una cadena alquilo de C1 a C4,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos, pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ , y  $X_4$  por otros aminoácidos químicamente equivalentes, donde se excluye el péptido EDCR, Seq. ID. n.º 119 de WO 2007131774.

25

2. Compuesto peptídico según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se corresponde con una de las fórmulas siguientes:

(SEQ ID n.º1) Asp -Cys -Arg - NH<sub>2</sub>

(SEQ ID n.º2) Asp -Cys -Arg - Lys

(SEQ ID n.º3) Glu -Leu - Asp -Cys -Arg - Lys - NH<sub>2</sub>

(SEQ ID n.º4) Ser - Asp -Lys -Arg - His - Pro

(SEQ ID n.º5) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg - Phe - NH<sub>2</sub>

30

3. Compuesto peptídico según una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado por que** se utiliza como medicamento.

35

4. Composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico según una de las reivindicaciones 1 o 2.

5. Composición cosmética según la reivindicación 4, **caracterizada por que** se presenta en una forma adaptada para su aplicación por vía tópica, comprendiendo un medio cosméticamente aceptable.

40

6. Composición según una de las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizada por que** dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración comprendida entre alrededor de 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5 ppm.

45

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizada por que** contiene además al menos otro principio activo que favorece la acción de dicho compuesto peptídico.

50

8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada por que** dicho principio activo es un agente que presenta una actividad en el campo de los antiarrugas como un agente antirradicales o antioxidante, o un

agente que estimula la síntesis de macromoléculas dérmicas, o incluso un agente que estimula el metabolismo energético.

- 5
9. Composición según una de las reivindicaciones 7 u 8, **caracterizada por que** dicho principio activo se selecciona entre vitaminas, fitoesteroles, flavonoides, DHEA y/o uno de sus precursores o uno de sus derivados químicos o biológicos, un inhibidor de metaloproteínasa, o un retinoide.
- 10
10. Uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico del modo definido en una de las reivindicaciones 1 o 2 y un medio cosméticamente aceptable para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento como las arrugas, las arrugas profundas y gruesas, las pequeñas arrugas, las grietas, la distensión de los tejidos cutáneos y subcutáneos, la pérdida de elasticidad cutánea y la atonía, la pérdida de firmeza y tonicidad y la atrofia dérmica.
- 15
11. Uso según la reivindicación 10, **caracterizado por que** dicha composición permite activar la renovación celular y limpiar las células en profundidad.
- 20
12. Uso según la reivindicación 10, **caracterizado por que** dicha composición permite proteger la piel contra las agresiones debidas a los rayos UV.
- 25
13. Uso según la reivindicación 10 de una composición cosmética destinada a aumentar la actividad del proteasoma y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas.
- 30
14. Procedimiento de tratamiento cosmético **caracterizado por que** se aplica típicamente en la piel o las faneras a tratar, una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico del modo definido en una de las reivindicaciones 1 o 2, para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento.
15. Procedimiento de tratamiento cosmético, del modo definido en la reivindicación anterior, **caracterizado por que** la composición se aplica antes de dormir de modo que se limpie la piel durante el ciclo de renovación celular.