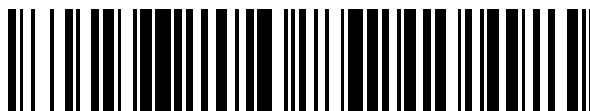


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 093**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

C12Q 1/25 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2009 PCT/IB2009/055181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009 E 09761019 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 2349319**

54 Título: **Uso de proteínas de tipo DJ-1 para caracterizar la sequedad de la piel**

30 Prioridad:

21.11.2008 FR 0857916
03.12.2008 US 193486 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2018

73 Titular/es:

L'Oreal (100.0%)
14 rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

BERNARD, DOMINIQUE;
SIMONETTI, LUCIE y
CASTIEL, ISABELLE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 662 093 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 proteínas de tipo DJ-1 para caracterizar la sequedad de la piel

5 [0001] La invención se refiere al uso de la proteína DJ-1, de polipéptidos derivados de esta proteína o de análogos de la misma, o de una secuencia de ácido nucleico que codifica tal polipéptido, como un marcador para la evaluación del estado de sequedad de un epitelio, y especialmente de la epidermis.

10 [0002] La epidermis es un epitelio, convencionalmente dividido en una capa basal de queratinocitos que contiene especialmente células madre cutáneas y que constituye la capa germinativa de la epidermis, una capa "espinosa" formada por varias capas de células poliédricas dispuestas en la capa basal, una capa "granular" que comprende de una a tres capas de "células aplanadas" que contienen diferentes inclusiones citoplásmicas, granos de queratohialina, y finalmente un conjunto de capas superiores, conocido como la capa córnea (o *stratum corneum*) y formado a partir de queratinocitos en la fase final de su diferenciación, conocidos como corneocitos.

20 [0003] Como resultado de su robustez y de su estructura estratificada compacta, el *stratum corneum* proporciona una función de barrera: se opone especialmente a la pérdida de agua transcutánea, conocida también como "pérdida de agua transepidérmica".

[0004] Así, una de las funciones del *stratum corneum* es tomar y retener el agua contenida en la epidermis, y cualquier disfunción de su estructura y/o función se puede reflejar mediante cambios en la hidratación de la piel.

25 [0005] La piel se hidrata mediante el agua de las capas profundas y mediante el sudor.

[0006] Un desequilibrio en la hidratación de la piel se puede reflejar mediante profundas consecuencias, tanto fisiológicas como cosméticas.

30 [0007] Los trastornos de hidratación de la piel, y en especial la sequedad de la piel, se observan frecuentemente con la edad. Sin embargo, tales estados también se pueden manifestar en el caso de individuos jóvenes.

[0008] El estado de piel seca puede ser de origen constitucional adquirido o no patológico o puede tener un origen constitucional patológico.

35 [0009] Muchos factores externos pueden dar lugar a la sequedad de la piel o agravar este estado. Entre estos factores, cabe mencionar las condiciones climáticas tales como el frío o el viento, la luz del sol y la exposición a ciertas sustancias químicas o agentes terapéuticos.

40 [0010] Desde un punto de vista fisiológico, la piel seca se asocia frecuentemente a una reducción del grado de hidratación de la piel y también a una modificación del proceso de maduración del *stratum corneum*, el síntoma más visible del cual es la aparición de escamas en la superficie de la piel.

45 [0011] Desde un punto de vista sensorial, la piel seca se puede caracterizar por una sensación de tirantez y/o tensión de la piel.

[0012] Existen varios métodos para la evaluación de la piel seca.

50 [0013] Un primer tipo de evaluación, realizado desde un punto de vista estrictamente visual, se basa en un atlas fotográfico y usa una escala de 0 a 4 para anotar la puntuación. El valor 0 corresponde a una piel totalmente normal, mientras que el valor 4 corresponde a una piel muy seca. Este método, que es de naturaleza subjetiva, tiene el inconveniente de requerir la presencia de síntomas cutáneos visibles.

[0014] Un segundo tipo de evaluación se basa en mediciones biofísicas.

55 [0015] Estos métodos se basan en la mayoría en las propiedades eléctricas de la piel, es decir la capacitancia, la conductancia y la impedancia de la piel. Este es el caso, por ejemplo, para medir el índice de hidratación de la capa córnea mediante corneometría, que se basa en la capacidad de la piel para conducir una corriente eléctrica. Esto se puede realizar utilizando diversas máquinas comercializadas, tales como el corneometro de la empresa Courage & Khazaka.

60 [0016] Finalmente, otras formas de evaluación, denominadas de forma ocasional técnicas "morfométricas", se refieren al análisis del microrrelieve cutáneo o del estado de las células en la superficie de la piel, tales como la evaluación de la "descamación" tomando muestras vía "decapado" usando adhesivo de tipo "D'squam" de la empresa Cu-Derm.

65

[0017] Estos métodos tienen el inconveniente de que necesitan combinarse entre ellos con el objetivo de dar una medición fiable del estado de sequedad de la piel.

[0018] Además, también tienen el inconveniente de que no dan ninguna indicación con respecto al origen de la piel seca y, por lo tanto, de los medios para corregirla.

[0019] En consecuencia, hay una necesidad de un marcador nuevo, especialmente un marcador biológico, que sea capaz de dar una medición fiable del estado de un epitelio, y especialmente de un estado de sequedad.

[0020] Hay también una necesidad de nuevas herramientas para la promoción de la integridad y la maduración del *stratum corneum* y también para la evaluación de su estado.

[0021] Hay también una necesidad de nuevas herramientas y/o nuevos objetivos cosméticos y/o dermatológicos que se puedan usar para los fines de prevenir y/o aliviar los síntomas fisiológicos y/o sensoriales asociados a la sequedad de un epitelio, y especialmente de una epidermis.

[0022] Hay también una necesidad de nuevos objetivos cosméticos o dermatológicos para tratar el estado de sequedad de un epitelio y especialmente de una epidermis.

[0023] Hay también una necesidad de nuevas herramientas, especialmente moléculas nuevas, para el tratamiento y/o la prevención de un estado de sequedad de un epitelio, y especialmente de la epidermis.

[0024] El objeto de la presente invención es la caracterización por los inventores de un aumento en el nivel de expresión de la proteína DJ-1 en el *stratum corneum* de una epidermis humana seca, en comparación con el nivel de expresión de esta proteína en un *stratum corneum* de epidermis normal. Más particularmente, la invención surge de la observación de una expresión aumentada de la proteína DJ-1 en la epidermis humana envejecida y seca, comparada con una epidermis joven o envejecida que muestra hidratación normal.

[0025] La proteína DJ-1 (o PARK 7) es una proteína de 189 aminoácidos cuyo peso molecular es de aproximadamente 20 kDa. Parece que esta ejerce sus funciones en la forma de un homodímero.

[0026] Está implicada en muchos procesos, tales como la proliferación celular, la unión a ARN, la fertilidad masculina o la respuesta al estrés oxidativo.

[0027] Desde un punto de vista patológico, se conoce que la proteína DJ-1 está implicada principalmente en dos tipos de patología, a saber, algunos cánceres y enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson.

[0028] En concreto, como un oncogénico, se ha observado que la proteína DJ-1 se libera en cánceres de pecho y de próstata. Se ha mostrado también que esta puede colaborar con otro oncogén celular, el oncogén Ras.

[0029] Además, varios estudios sugieren la implicación de la proteína DJ-1 en una forma recesiva autosómica de la enfermedad de Parkinson, conocida como "Enfermedad de Parkinson 7".

[0030] Se ha mostrado especialmente que diversas personas que sufren esta enfermedad tienen una mutación idéntica en el gen que codifica la DJ-1, la consecuencia de lo cual es la pérdida de la función de la proteína DJ-1. Ya que la enfermedad de Parkinson se manifiesta mediante la muerte gradual de las neuronas dopaminérgicas, este estudio sugiere así que la proteína DJ-1 está implicada en la supervivencia de estas neuronas. Es a causa de este papel en la enfermedad de Parkinson que también se hace referencia a la proteína DJ-1 frecuentemente por el nombre de PARK7.

[0031] Según el conocimiento de los inventores, nunca se ha identificado hasta ahora la proteína DJ-1 como una proteína cuya expresión varía en función de la tipología de la piel, es decir, un nivel aumentado de expresión en el *stratum corneum* humano seco con respecto al presente en un *stratum corneum* humano normal.

[0032] Así, a diferencia de toda expectativa, la proteína DJ-1 también demuestra ser un marcador potencial del estado fisiológico de la piel, especialmente en cuanto a la sequedad. En concreto, como se desprende de las pruebas representadas a continuación, los inventores han descubierto, de forma imprevista, en primer lugar, una expresión de esta proteína en el *stratum corneum* y, en segundo lugar, un aumento significativo en su expresión en el *stratum corneum* muestreado a partir de una piel seca, en comparación con un *stratum corneum* muestreado a partir de una piel normal.

[0033] El término "síntomas de sequedad de la piel" significa no solo todas las modificaciones de la apariencia externa de la piel debidas especialmente a la deshidratación de la epidermis, tales como la apariencia áspera y desconchada, además de la flexibilidad disminuida, sino también las sensaciones asociadas al fenómeno de sequedad, tales como el picor y/o la tirantez. De hecho, puede ocurrir que estas sensaciones sean sentidas por

una persona sin que ningún síntoma visual sea necesariamente perceptible. La presente invención, por lo tanto, se refiere al uso de al menos un polipéptido conforme a la invención, o de al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, como una herramienta para la caracterización *in vitro* o *ex vivo* del estado de un epitelio, y especialmente de una epidermis, donde el dicho estado en particular es un estado de sequedad.

[0034] Más específicamente, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un proceso, especialmente un proceso no invasivo cosmético, para caracterizar el estado de sequedad de un epitelio, especialmente de una epidermis, que comprende al menos la caracterización cualitativa o cuantitativa de la expresión y/o actividad biológica de un polipéptido conforme a la invención, es decir, la proteína DJ-1 o un derivado o fragmento de la misma.

[0035] Según otra variante de una forma de realización, el dato o valor obtenido se puede evaluar en comparación con un dato o valor de referencia, obtenido, por ejemplo, a partir de al menos un epitelio, especialmente una epidermis, diferente del que se está sometiendo a la caracterización, y cuyo estado es conocido. A modo de ejemplo de epidermis de referencia, esta puede ser o una epidermis de un segundo individuo que tiene una piel normal y diferente de un primer individuo en el que se está realizando la caracterización, o una región de la epidermis del mismo individuo en el que se está realizando la caracterización, pero elegida de un área de piel que muestra hidratación fisiológica.

[0036] Según otro de sus aspectos, la presente invención se dirige también hacia un proceso, especialmente un proceso no invasivo cosmético, que comprende al menos la caracterización cualitativa o cuantitativa de la expresión y/o actividad biológica de un polipéptido conforme a la invención, es decir, de la proteína DJ-1 o un derivado o fragmento de la misma.

[0037] Según una variante de una forma de realización, el dato obtenido después de la caracterización también se puede examinar en comparación con un valor o dato de referencia. Este valor o dato de referencia puede ser un dato obtenido a partir del epitelio, especialmente de la epidermis, que se va a someter al tratamiento, antes de la administración de dicho tratamiento o en un plazo cronológico más corto con respecto a la fecha de inicio del tratamiento.

[0038] Como se desprende de la descripción que sigue, los procesos según la invención son particularmente ventajosos en la medida en que su implementación no requiere una operación invasiva.

[0039] Los procesos de la invención se pueden realizar *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

[0040] En concreto, la localización por los inventores del nuevo biomarcador de sequedad, es decir, la proteína DJ-1, en el *stratum corneum* permite una caracterización cuantitativa o cualitativa de la expresión de esta proteína mediante muestreo tópico simple. El método de muestreo puede ser, por ejemplo, una técnica de tipo "decapado" que consiste en aplicar al epitelio bajo consideración, tal como una epidermis, una porción de cinta adhesiva. Al despegar esta cinta adhesiva, se extrae una fracción del epitelio, por ejemplo, una fracción epidérmica. Después de la extracción de la proteína, se analiza vía métodos convencionales, tales como el ensayo inmunoenzimático o, más particularmente, un análisis Western Blot.

Piel seca

[0041] Una piel seca tiene una sensación áspera, aparece cubierta con escamas y se manifiesta esencialmente mediante una sensación de tirantez y/o de tensión.

[0042] La piel seca, de hecho, va acompañada por un trastorno de descamación y presenta etapas diferentes en función de la gravedad de esta descamación. Cuando la piel está ligeramente seca, estas escamas son abundantes, pero moderadamente visibles a simple vista, y la eliminación tiene lugar corneocito a corneocito. Son cada vez más infrecuentes, pero cada vez más visibles a simple vista, cuando este trastorno empeora, y los parches pueden comprender varios cientos de corneocitos, que representan así parches más o menos grandes, conocidos como escamas.

[0043] El origen de esta sequedad de la piel puede ser de tipo constitucional o adquirido.

[0044] En el caso de la piel seca constitucional, se pueden distinguir dos categorías: piel patológica y piel no patológica.

[0045] La piel seca constitucional patológica se representa esencialmente por la dermatitis atópica e ictiosis. Es prácticamente independiente de las condiciones externas y surge de modificaciones genéticas conocidas o desconocidas. Entre las modificaciones genéticas conocidas que afectan la hidratación cutánea, ejemplos que se pueden mencionar incluyen modificaciones del gen de transglutaminasa 1 o las del gen de filagrina.

[0046] En el caso de la piel seca constitucional no patológica, la gravedad del estado de sequedad puede, por su parte, depender de factores externos. La piel senil (caracterizada por una reducción general en el metabolismo cutáneo con la edad), la piel frágil (muy sensible a los factores externos y a menudo acompañada por eritema y rosácea) y la xerosis vulgar (de origen genético probable y que se manifiesta principalmente en la cara, los brazos y el dorso de las manos) se incluyen en esta categoría cutánea.

[0047] En el caso de la piel seca adquirida, la intervención de parámetros externos tales como la exposición a agentes químicos, condiciones climáticas duras, luz del sol o determinados tratamientos terapéuticos (por ejemplo, retinoides) es un factor determinante. Bajo estas influencias externas, la epidermis se puede volver entonces momentáneamente y localmente seca. Esto puede afectar a cualquier tipo de epidermis.

[0048] Sin tener en cuenta su origen, una piel que sufre sequedad de la piel presenta generalmente los siguientes síntomas, a saber, una sensación áspera y desconchada, y también flexibilidad y elasticidad disminuidas.

[0049] La piel seca, conocida también como "xerosis", puede aparecer a cualquier edad y puede no estar vinculada a una condición patológica. Será referida en este caso como sequedad "adquirida".

[0050] Sin embargo, la xerosis se vuelve más frecuente y debilitadora con la edad, especialmente en las mujeres. Esto se conoce como xerosis senil. Además, las mujeres generalmente padecen un empeoramiento de la sequedad de la piel durante la menopausia, probablemente debido a la desregulación hormonal característica de este fenómeno. Las áreas más afectadas son las partes inferiores de las piernas, el dorso de los antebrazos y las manos.

[0051] Tal y como se ha mencionado previamente, la sequedad adquirida puede someterse a la influencia de factores externos. Por ejemplo, la aparición de la piel seca se puede promover por el tiempo invernal, seco y frío. Esto se conoce como xerosis invernal. La sequedad de la piel también se puede inducir por un estrés exógeno, de origen químico, por ejemplo, de tipo de detergente aniónico, o alternativamente de origen mecánico (roce o afeitado).

[0052] Según una forma de realización, una piel seca bajo consideración en la invención puede ser en particular una piel joven.

[0053] Además, aunque ningún estudio ha demostrado una incidencia de la sequedad en el origen y la formación de arrugas y líneas finas, que son esencialmente atribuibles al envejecimiento, en términos visuales una piel seca hace las arrugas y líneas finas más aparentes.

[0054] Según otro aspecto, la invención se refiere a piel envejecida y seca.

[0055] Además, desde un punto de vista sensorial, la sequedad de la piel se caracteriza por una sensación de tirantez y/o de picor. Por cuestiones obvias, estas manifestaciones no son solo fuentes de incomodidad, o incluso de dolor, sino que también son antiestéticas.

[0056] Así pues, hay una necesidad de agentes activos nuevos capaces de ejercer una acción beneficiosa en el tratamiento de la sequedad de la piel, no solo desde un punto de vista terapéutico, sino también desde un punto de vista estético.

Polipéptido

[0057] Según una forma de realización, un polipéptido que es adecuado en la invención puede tener una secuencia de aminoácidos representada completamente o parcialmente por una secuencia representada por la SEQ ID N° 2, un análogo de la misma o un fragmento de la misma.

[0058] Para los fines de la presente invención, a menos que se indique lo contrario, el término "proteína DJ-1" se destina generalmente para indicar la secuencia (SEQ ID N° 2) de la proteína, que puede haber sufrido o no modificaciones postraduccionales.

[0059] Entre estas modificaciones postraduccionales, se puede hacer mención en particular a la sumoilación del residuo de lisina en la posición 130 de la proteína.

[0060] Se conoce además que la secuencia primaria de un polipéptido, es decir, la secuencia de aminoácidos, determina sitios reconocidos específicamente por enzimas de tipo proteasa, tales como la tripsina, que, una vez que se han reconocido estos sitios, inducirán la escisión del polipéptido por proteólisis. Esta proteólisis produce la generación de varios péptidos, o fragmentos de proteólisis, de la proteína DJ-1.

[0061] Los inventores han detectado la presencia de tales péptidos en el *stratum corneum*.

[0062] En consecuencia, la invención también cubre los fragmentos de proteólisis de la proteína DJ-1.

[0063] Así, según una forma de realización particular, un polipéptido que es adecuado en la invención puede tener una secuencia de aminoácidos elegida entre las SEQ ID N° 3, SEQ ID N° 4, SEQ ID N° 5, SEQ ID N° 6, SEQ ID N° 7, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 9, SEQ ID N° 10, SEQ ID N° 11, SEQ ID N° 12, SEQ ID N° 13 y SEQ ID N° 14.

[0064] El término "análogo de polipéptido" se destina para indicar cualquier polipéptido que tenga una homología secuencial, en particular respecto a una de las secuencias características de dicho polipéptido, y también actividad biológica de la misma naturaleza.

[0065] Este compuesto puede ser un agente de péptido mimético.

[0066] La homología puede ser de al menos el 85 %, por ejemplo, al menos el 90 %, y por ejemplo al menos el 95 %. La homología se puede determinar por comparación visual o mediante cualquier herramienta de software usada generalmente en el campo, tales como los programas BLAST disponibles en www.ncbi.nlm.nih.gov y usados con los parámetros configurados por defecto.

[0067] La homología secuencial puede resultar de las modificaciones derivadas de mutación o variación en las secuencias de los péptidos según la invención, que se originan bien a partir de la delección o inserción de uno o más aminoácidos, o bien a partir de la sustitución de uno o más aminoácidos en las secuencias características de un polipéptido según la invención.

[0068] Para los fines de la invención, el término "fragmento de polipéptido" se destina para indicar cualquier porción de un polipéptido conforme a la invención que comprenda al menos 4, al menos 6, en particular al menos 8 y más particularmente al menos 12 aminoácidos consecutivos de dicho polipéptido, y actividad biológica sustancialmente similar.

[0069] El término "secuencia característica del polipéptido" se destina para indicar, especialmente con respecto a la proteína DJ-1, la secuencia representada por la SEQ ID N° 2.

[0070] En general, los análogos de polipéptido pueden comprender sustituciones conservadoras con relación a la secuencia de aminoácidos del polipéptido natural.

[0071] Se pueden combinar varias de estas modificaciones.

[0072] Como ejemplos de mutaciones que se pueden considerar en la presente invención, se puede hacer mención, de una manera no exhaustiva, a la sustitución de uno o más residuos de aminoácidos con residuos de aminoácidos con un índice hidropático similar, sin, sin embargo, afectar sustancialmente las propiedades biológicas del polipéptido, y especialmente su actividad biológica, tal como su actividad en la estimulación de la proliferación y/o migración y/o diferenciación terminal de queratinocitos.

[0073] El índice hidropático es un índice atribuido a los aminoácidos en función de su hidrofobicidad y su carga (Kyte et al. (1982), J. Mol. Biol., 157: 105).

[0074] Un polipéptido o análogo objetivo también de la presente invención puede ser un polipéptido que ha experimentado una o más modificaciones postraduccionales.

[0075] El término "modificación (modificaciones) postraduccional(es)" se destina para cubrir todas las modificaciones que tiende a experimentar un péptido o una proteína después de su síntesis en una célula, por ejemplo, una o más fosforilaciones, una o más tiolaciones, una o más acetilaciones, una o más glicosilaciones, una o más lipidaciones, tal como una farnesilación o una palmitoilación, o un reordenamiento estructural del tipo para la formación de puentes de disulfuro y/o de tipo escisión en la secuencia peptídica.

[0076] Un análogo según la invención además tiene sustancialmente la misma actividad biológica que el polipéptido natural.

[0077] Según una forma de realización, un polipéptido que es adecuado para usar en la invención también puede ser un polipéptido natural o sintético, que se puede obtener, cuando proceda, después de la lisis enzimática o química de la proteína DJ-1 o vía síntesis química o biológica o vía extracción a partir de un tejido biológico, por ejemplo la piel, que expresa de forma natural este polipéptido o después de la transfección del mismo, y también las diversas formas postraduccionales del mismo, o cualquier polipéptido natural o sintético cuya secuencia totalmente o parcialmente comprenda (en su totalidad o en parte) una secuencia de aminoácidos anteriormente mencionada, por ejemplo las variantes y análogos.

[0078] Una persona experta en la técnica puede obtener un polipéptido conforme a la invención mediante procesos basados en ADN recombinante, por ejemplo, aquellos descritos en el manual "Molecular Cloning - A Laboratory Manual" (2ª edición), Sambrook et al., 1989, Vol. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (Sambrook).

[0079] Según otra forma de realización, un polipéptido que es adecuado para usar en la invención también puede ser un polipéptido tal y como se ha definido previamente donde al menos un residuo se ha sustituido por un residuo de aminoácidos de índice hidropático similar, tal y como se ha definido previamente.

[0080] Según otra forma de realización, un polipéptido que es adecuado para usar en la invención también puede ser un polipéptido tal y como se ha definido previamente, fusionado con otro polipéptido, un agente hidrofílico o hidrofóbico objetivo, un precursor de bioconversión o un marcador luminiscente radiactivo o colorimétrico.

[0081] De una manera no limitativa, como ejemplos de compuestos que se pueden acoplar con un polipéptido conforme a la invención, cabe mencionar proteínas fluorescentes tales como la "proteína fluorescente verde", compuestos químicos fluorescentes tales como la rodamina, fluoresceína o Texas Red®, compuestos fosforescentes, elementos radiactivos, tales como ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I o ^{125}I , o marcadores colorimétricos, por ejemplo sustratos cromogénicos que son sensibles a la acción de la galactosidasa, peroxidasa, acetiltransferasa de cloranfenicol, luciferasa o fosfatasa alcalina.

[0082] Dependiendo de la naturaleza de los compuestos que se pueden acoplar con un polipéptido conforme a la invención, el acoplamiento se puede realizar vía procesos químicos, especialmente utilizando funciones químicas reactivas, o vía procesos de biología molecular conocidos por los expertos en la técnica.

Secuencias de ácido nucleico

[0083] Según una forma de realización, la presente invención también se refiere a secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido de la invención y a su implementación en los diversos usos y procesos conforme a la invención.

[0084] Así, la presente invención también se refiere al uso de secuencias de ácido nucleico, especialmente secuencias de ácido desoxirribonucleico o de ácido ribonucleico, que codifican un polipéptido conforme a la invención, especialmente las secuencias correspondientes a al menos una secuencia de ácido nucleico representada por la SEQ ID N° 1, análogos de la misma o un fragmento de la misma, para la caracterización *in vitro* o *ex vivo* de un estado de un epitelio, es decir, un estado de sequedad de dicho epitelio. Para los fines de la presente invención, el término "fragmento de una secuencia de ácido nucleico" significa una secuencia de ácido nucleico que codifica la totalidad o parte de un polipéptido conforme a la invención, o un análogo de la misma, y en particular una secuencia de ácido nucleico representada por la SEQ ID N° 1, o un análogo de la misma.

[0085] El término "análogo de una secuencia de ácido nucleico" se destina para indicar cualquier secuencia de ácido nucleico, posiblemente resultante de la degeneración del código de ácido nucleico, y que codifica un polipéptido cuya secuencia es idéntica o análoga a la del polipéptido codificado por la dicha secuencia de ácido nucleico.

[0086] Las secuencias de ácido nucleico se pueden derivar de cualquier origen posible, es decir, bien de origen animal, en particular de mamíferos e incluso más particularmente de seres humanos, o bien de origen vegetal, o de microorganismos (virus, fagos y bacterias, entre otros) o de hongos, sin perjuicio en cuanto a si están presentes o no de manera natural en el dicho organismo de origen.

[0087] En el presente caso, la invención también se refiere al uso de fragmentos de ácido nucleico aislados y purificados que codifican los polipéptidos bajo consideración según la invención.

[0088] Una secuencia de ácido nucleico puede comprender una secuencia sentido, antisentido o interferente que corresponde con una secuencia que codifica un polipéptido conforme a la invención.

[0089] Así, se pueden utilizar las secuencias de ácido nucleico, especialmente las secuencias de ácido desoxirribonucleico o de ácido ribonucleico, que codifican un polipéptido de la SEQ ID N° 1. Las secuencias de ácido nucleico se pueden usar especialmente para la preparación de las correspondientes secuencias de ácido ribonucleico sentido o antisentido. Se puede utilizar una secuencia de ácido desoxirribonucleico o ribonucleico, que comprende una secuencia sentido o antisentido, especialmente "ARN *interferente pequeño*" (ARNip) que corresponde al menos a la secuencia de ácido nucleico SEQ ID N° 1, o un análogo de la misma.

Modulador

[0090] Se podría preparar un modulador de la expresión y/o estabilidad y/o actividad de un polipéptido. El término "modular", con respecto a un efecto determinado, significa la acción de estimular o inhibir este efecto. El término

"modulador o compuesto químico o biológico capaz de modular la actividad biológica y/o la expresión" significa cualquier compuesto capaz de actuar, directa o indirectamente, en al menos un polipéptido conforme a la invención, o una secuencia de ácido nucleico codificante correspondiente, o en un elemento de vía de señalización intracelular o extracelular, o un elemento de vía metabólica, que implica al dicho polipéptido, o en un elemento implicado en la regulación de la transcripción y/o traducción de una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, y también en la regulación de su estabilidad.

[0091] El término "actividad biológica" se destina especialmente para indicar, con respecto a la proteína DJ-1, la actividad biológica de la proteína representada por la secuencia SEQ ID N° 2.

[0092] Este modulador puede ser un activador o un inhibidor de la expresión de un polipéptido de la invención, o de manera alternativa un regulador de la estabilidad de dicho polipéptido.

[0093] En particular, un modulador puede ser un inhibidor de la expresión de un polipéptido de la invención.

[0094] Como ilustraciones no limitativas, entre los reguladores de estabilidad, como agentes que reducen la estabilidad de un polipéptido, se puede hacer mención especialmente a compuestos que estimulan la degradación proteolítica, tales como proteasas, agentes quelantes de iones, derivados sulfónicos, derivados de urea, agentes de reducción, α - o β -hidroxiácidos, ácido ascórbico y nicotinamida, y mezclas de los mismos. El modulador es un agente que reduce la estabilidad de los polipéptidos estimulando su degradación proteolítica.

[0095] Se entiende que todas las composiciones cosméticas o terapéuticas bajo consideración se pueden preparar utilizando un medio fisiológicamente aceptable. El término "medio fisiológicamente aceptable" se destina para indicar un medio que es adecuado para la aplicación de una composición a un epitelio o un material queratínico, tales como la piel, el cuero cabelludo, los labios, las membranas mucosas y las fibras de queratina tales como el cabello, las uñas y el pelo corporal, o, cuando proceda, para la aplicación oral o parenteral. El término "terapéutico" se destina para indicar una composición que se puede usar en el contexto de un tratamiento profiláctico y/o curativo, o de un método para la evaluación del estado de sequedad de un epitelio, y especialmente de la epidermis. Un cosmético o composición terapéutica también puede comprender al menos un agente activo cosmético y/o terapéutico.

[0096] Como ejemplos de agentes activos que se pueden utilizar, cabe mencionar aceites cosméticos, tales como aceites de silicona, aceites vegetales de tipo triglicérido, aceites hidrocarbonados tales como aceite de Parleam, y ésteres de ácidos grasos y de alcoholes grasos.

[0097] También puede ser posible usar otros agentes activos que pueden mejorar el estado de la piel, tales como agentes activos hidratantes o humectantes, o agentes activos que pueden mejorar la barrera de lípidos natural, tales como ceramidas, sulfatos de colesterol y/o ácidos grasos, y mezclas de los mismos.

[0098] También puede ser posible usar enzimas que tienen actividad en la piel, tales como proteasas, lipasas, glucosidasas, amidasas, cerebrosidasas y/o melanasas, y mezclas de las mismas.

[0099] Otros ejemplos de agentes activos que son adecuados para el uso incluyen: agentes activos analgésicos, agentes activos antilevaduras, agentes activos antibacterianos, agentes activos antiparasitarios, agentes activos antifúngicos, agentes activos antivíricos, agentes activos antiinflamatorios esteroidales, agentes activos anestésicos, agentes activos antipruriginosos, agentes activos queratolíticos, agentes activos de eliminación de radicales libres, agentes activos antiseborreicos, agentes activos anticaspa, agentes activos antiacné, agentes activos para prevenir el envejecimiento de la piel y/o para mejorar su estado, agentes activos antidermatitis, agentes activos antiirritantes, agentes activos inmunomoduladores, agentes activos para tratar la piel seca, agentes activos antitranspirantes, agentes activos antisoriáticos, agentes activos anti-UV, agentes activos antihistamínicos, agentes activos cicatrizantes, agentes activos autobronceadores, antioxidantes tales como té verde o fracciones activas de los mismos, glicerol, laponita, cafeína, aceites esenciales aromáticos, colorantes, agentes activos despigmentantes, liporreguladores, agentes activos reblandecedores, refrescantes, desodorantes, desensibilizadores, blanqueadores o nutrientes, y agentes activos para la reducción de la diferenciación cutánea y/o la proliferación y/o pigmentación, y mezclas de los mismos.

[0100] En general, cualquier composición se puede aplicar a la piel (a cualquier área de piel corporal) o a membranas mucosas (oral, malar, gingival, genital, conjuntival, etc.).

[0101] De una manera conocida, una composición cosmética también puede contener adyuvantes que son comunes en cosméticos, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, aditivos hidrofílicos o lipofílicos, agentes conservantes, antioxidantes, solventes, fragancias, productos de relleno, agentes de filtración, absorbentes de olores y tintes.

[0102] Las cantidades de los diversos constituyentes de las composiciones son aquellas usadas de forma convencional en los campos bajo consideración.

[0103] La cantidad de compuesto químico o biológico o de polipéptido, secuencia de ácido nucleico o modulador contenida en una composición según la invención, conocida también como la "cantidad efectiva", depende, por supuesto, de la naturaleza del compuesto y del efecto deseado, y puede así variar dentro de un amplio rango.

[0104] Para dar un orden de magnitud, una composición puede contener un modulador conforme a la invención o un polipéptido en una cantidad que representa del 0,00001 % al 50 % del peso total de la composición, en particular en una cantidad que representa del 0,001 % al 10 % del peso total de la composición y más particularmente en una cantidad que representa del 0,1 % al 1 % del peso total de la composición.

[0105] Una composición se puede destinar más particularmente para reducir y/o tratar un defecto de hidratación, y especialmente la sequedad, que tiende a deteriorar el estado de un epitelio, y especialmente de una epidermis. La presente invención se refiere al uso de al menos un polipéptido conforme a la invención o de al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, como una herramienta para la caracterización *in vitro* o *ex vivo* del estado de un epitelio, y especialmente de una epidermis, donde el dicho estado es especialmente un estado de sequedad.

[0106] Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a procesos no invasivos para caracterizar el estado de sequedad de la superficie de una epidermis no patológica dirigidos para caracterizar cualitativamente o cuantitativamente la expresión de la proteína DJ-1 o un derivado o fragmento de la misma.

[0107] Estos procesos son particularmente ventajosos en la medida en que su implementación no requiere necesariamente el uso de una técnica operativa para ejecutar tal caracterización. Un extracto de la epidermis se puede obtener así por simple "decapado" y analizar directamente vía una técnica de análisis convencional especialmente como se ha descrito previamente.

[0108] Según una forma de realización, un proceso para caracterizar el estado de sequedad de un epitelio, por ejemplo, una epidermis, comprende al menos las etapas que consisten en:

- a) determinar, en una muestra de dicho epitelio, el contenido de un polipéptido conforme a la invención, o de una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, y
- b) comparar el dicho contenido determinado en la etapa a) con un valor de referencia.

[0109] Ventajosamente, un proceso de la invención es no invasivo.

[0110] Un proceso de la invención se realiza ventajosamente en una muestra aislada.

[0111] Según una forma de realización, un proceso según la invención se puede realizar en una muestra de epitelio, y especialmente de epidermis, tomada de un individuo.

[0112] Un proceso según la invención también se puede realizar en una muestra de epitelio, y especialmente de epidermis, tomada de un modelo celular epitelial y especialmente de un modelo celular epidérmico, o a partir de una piel aislada reconstruida para calificar su estado.

[0113] La toma de una muestra de epitelio se puede realizar vía cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

[0114] Un proceso según la invención se puede realizar *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo*.

[0115] Un valor de referencia puede ser, por ejemplo, un contenido de polipéptido o de secuencia de ácido nucleico determinado en una muestra de epidermis tomada de un epitelio, y especialmente una piel normal, es decir, piel que es satisfactoria fisiológicamente, tal como, por ejemplo, una piel hidratada.

[0116] La medición de un valor de referencia se puede realizar en paralelo o después de la determinación de dicho contenido de un polipéptido o de una secuencia de ácido nucleico.

[0117] La comparación de un contenido determinado con un valor de referencia puede permitir la evaluación de una desviación con respecto a este valor.

[0118] El análisis de la intensidad y/o la naturaleza de esta desviación (negativa o positiva) puede ser informativo en cuanto al estado de la epidermis.

[0119] La caracterización de un estado de sequedad de una epidermis puede ser indicativa de un posible trastorno cutáneo que se puede corregir usando compuestos capaces de modular la expresión de un polipéptido de la invención.

[0120] Según una forma de realización, un proceso según la invención se puede realizar en un proceso de diagnóstico *in vivo*, *in vitro* o *ex vivo* de la sequedad de un epitelio, y especialmente de la epidermis, en un individuo.

5 [0121] Un polipéptido que es adecuado para usar en un proceso según la invención puede ser ventajosamente la proteína DJ-1.

10 [0122] La determinación de un contenido de polipéptido conforme a la invención o de ácidos nucleicos conforme a la invención en una muestra de epidermis se puede realizar vía cualquier protocolo conocido por los expertos en la técnica.

[0123] La expresión de una secuencia de ácido nucleico se puede determinar, por ejemplo, mediante sondas de oligonucleótidos, vía cualquier protocolo conocido por los expertos en la técnica.

15 [0124] Como ejemplos de métodos para detectar secuencias de ácido nucleico, cabe mencionar la reacción de cadena de la polimerasa, en el modo cuantitativo (Q-PCR) o en el modo no cuantitativo (PCR), en presencia o ausencia de transcriptasa inversa (RT-PCR o Q-RT-PCR), Northern Blot, el método de "*ensayo de protección de ribonucleasa*", métodos con chips de ADN, métodos con chips de transcriptoma, métodos con chips de oligonucleótidos y métodos de hibridación *in situ*.

20 [0125] Como ejemplos de agentes que son adecuados para detectar una secuencia de ácido nucleico, y en particular una secuencia de ARNm, cabe mencionar sondas de ácido nucleico marcado que pueden hibridar a la dicha secuencia.

25 [0126] Tal sonda de ácido nucleico se puede obtener fácilmente vía cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

30 [0127] Así, las secuencias de ácido nucleico conforme a la invención se pueden utilizar para preparar cebadores de oligonucleótido sentido y/o antisentido, que hibridan bajo condiciones de alto rigor a la secuencia SEQ ID N° 1 o un análogo de la misma.

35 [0128] La expresión de una secuencia de ácido nucleico conforme a la invención se puede comparar con un valor de referencia obtenido, por ejemplo, mediante la realización de un proceso conforme a la invención en ausencia de compuesto de prueba.

[0129] La expresión de una secuencia de ácido nucleico también se puede determinar, indirectamente, determinando la expresión del polipéptido codificado por la dicha secuencia, mediante cualquier técnica conocida en el campo, tal como el método Western Blot, ELISA, el método de Bradford o de Lowry, o como se indica a continuación.

40 [0130] Una secuencia de ácido nucleico que es adecuada para usar en un proceso según la invención puede ser ventajosamente una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína DJ-1, por ejemplo, de tipo ARNm.

45 [0131] La determinación del contenido de un polipéptido conforme a la invención se puede realizar vía cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

[0132] Ejemplos de métodos de detección de polipéptidos que se pueden mencionar incluyen el método Western Blot, Slot Blot, Dot Blot, ELISA (*ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas*) métodos de tipo singleplex o multiplex, métodos proteómicos y glicómicos, coloración de polipéptidos en un gel de poliacrilamida con un colorante basado en plata, con azul Coomassie o con Sypro, inmunofluorescencia, absorción de UV, métodos inmunohistoquímicos con microscopía estándar, electrónica o confocal, FRET (*transferencia de energía por resonancia de fluorescencia*), métodos TR-fret (*FRET con resolución temporal*), métodos FLIM (*microscopía de tiempo de vida de imagen fluorescente*), métodos FSPIM (*microscopía de imagen espectral fluorescente*), métodos FRAP (*recuperación de fluorescencia posterior al fotoblanqueamiento*), métodos de gen indicador, métodos AFM (*microscopía de fuerza atómica*), métodos de resonancia plasmónica superficial, métodos de microcalorimetría, métodos de citometría de flujo, métodos biosensores, métodos de radioinmunoensayo (RIA), métodos de focalización isoelectrónica, y pruebas enzimáticas, métodos que usan chips de péptidos, chips de azúcar, chips de anticuerpos, métodos de espectrometría de masas, y métodos de espectrometría de tipo SELDI-TOF (Ciphergen).

60 [0133] Los procesos conforme a la invención se pueden realizar en una muestra, por ejemplo, una muestra aislada, de epitelio, especialmente de epidermis, obtenida a partir de una biopsia de la piel o a partir de un modelo celular epitelial, por ejemplo, un modelo celular epidérmico, o más ventajosamente a partir de un muestreo de superficie no invasivo, especialmente mediante "*decapado con cinta*" adhesiva del *stratum corneum* o por simple lavado.

65

[0134] Una muestra de epidermis se puede recoger vía cualquier método conocido por los expertos en la técnica.

[0135] Estos métodos se pueden realizar vía técnicas conocidas como "decapado".

[0136] Estos decapados se realizan usando superficies adhesivas aplicadas a la superficie de la epidermis, por ejemplo, Blenderm® de 3M, D'squam (adhesivo comercial de Cu-Derm), adhesivo de cianoacrilato o el método de "decapado" de barniz. Mediante estos "decapados", los corneocitos adherentes y el contenido de sus espacios intercelulares se pueden muestrear y someterse posteriormente a extracción para acceder al contenido de proteínas.

[0137] La recogida de una muestra adecuada para usar en el proceso también se puede realizar más directamente mediante "lavado" de la superficie de la piel, por ejemplo, usando accesorios de tipo de turbina de hojas, de tipo de célula de bobina (como se describe en la patente FR 2 667 778) asociada a un circuito de fluido, o sencillamente añadiendo/recogiendo una gota de tampón en la superficie de la piel.

[0138] Como una guía, se pueden mencionar otros métodos de muestreo adecuados para usar en la invención, tales como métodos que implican raspar la parte superior del *stratum corneum* utilizando un sistema de doble hoja. Esta técnica hace posible recoger escamas, que se pueden entonces analizar directamente vía diversas técnicas para determinar los contenidos de minerales, aminoácidos o grasas.

[0139] Adicionalmente, se puede pretender detectar la presencia de un polipéptido conforme a la invención mediante un anticuerpo, cuando proceda en una forma marcada.

[0140] Un anticuerpo que se puede utilizar como una herramienta para la evaluación del estado de una epidermis se puede obtener vía cualquier proceso conocido por los expertos en la técnica, como se describe en "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (1990). Ventajosamente, los anticuerpos usados pueden ser anticuerpos recombinantes, tales como los desarrollados por la empresa Antibodies-by-design. Un proceso no terapéutico para demostrar un efecto de un tratamiento capaz de causar la regresión de los síntomas de sequedad de un epitelio, especialmente las sensaciones de picor y/o de tirantez, en un individuo, puede comprender al menos las etapas que consisten en:

- a) realizar, antes del tratamiento, al menos una primera determinación, en una primera muestra de un epitelio tomada de dicho individuo, de una actividad biológica y/o de la expresión de un polipéptido conforme a la invención, o de la expresión de una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido,
- b) realizar, después del tratamiento, al menos una segunda determinación, en una segunda muestra de un epitelio tomada del dicho individuo, de la dicha actividad biológica y/o de la dicha expresión de dicho polipéptido o de la dicha expresión de la dicha secuencia de ácido nucleico determinada en la etapa a), y
- c) comparar las primeras y segundas determinaciones, especialmente para deducir a partir de ellas información relativa a al menos un efecto del tratamiento.

[0141] Tal tratamiento puede ser en particular un tratamiento cosmético.

[0142] En particular, el tratamiento cuyo efecto se destina para evaluar puede ser un tratamiento destinado para aliviar o reducir los síntomas de la sequedad de la piel.

[0143] La actividad biológica de un polipéptido se puede determinar vía cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, y de una manera no limitativa, cabe mencionar métodos de cultivo celular seguidos de una caracterización de marcadores de diferenciación, por ejemplo, queratina 10 o filagrina, o marcadores de proliferación, por ejemplo, KI 67 y PCNA.

[0144] Ventajosamente, un polipéptido usado en tal proceso según la presente invención puede ser la proteína DJ-1.

[0145] La expresión de un polipéptido se puede determinar tal y como se ha indicado previamente.

[0146] Para los fines de la presente invención, el término "un/uno" se debería entender, a menos que se mencione lo contrario, como que significa "al menos uno".

[0147] Los ejemplos representados a continuación se dan como ilustraciones de la invención.

Ejemplo I

Análisis de la expresión de la proteína DJ-1 en un stratum corneum seco frente a un stratum corneum normalmente hidratado

[0148] Los análisis se realizan usando las muestras recogidas por "decapado" de barniz realizado en las piernas de varios individuos.

5 [0149] Los individuos incluidos en el estudio se dividen en cuatro grupos:

el grupo DA corresponde al grupo 1: menopáusica seca n = 15,
 el grupo NA corresponde al grupo 2: menopáusica normal n = 13,
 el grupo DY corresponde al grupo 3: joven seca n = 16,
 10 el grupo NY corresponde al grupo 4: joven normal n = 14.

[0150] La selección de los individuos de los grupos de "piel seca" (DA y DY) se realiza por un experto, basándose en una evaluación visual, por comparación con un atlas fotográfico, del estado de sequedad de la piel de cada individuo en las piernas.

15

1: Preparación de polvos de acetona

[0151] Dos "decapados" de barniz (B. Mehul et al., J. Biol. Chem., 2000, Apr. 28,275(17): 12841-7) de 10 cm² se colocan en 20 ml de acetona. Los corneocitos se separan. La mezcla se filtra a través de una membrana de nilón de 40 µm. Tres enjuagues sucesivos se realizan con el mismo volumen de acetona. La suspensión se filtra finalmente en una bomba de vacío. Se obtienen los polvos de acetona del *stratum corneum* en forma seca.

20

2: Extracción de las muestras

[0152] Una extracción se realiza bajo condiciones desnaturalizantes. Para hacer esto, se realiza un prelavado con un volumen (100 µl) de tampón PBS (*solución salina tamponada con fosfato*) + 0,1 % de Triton X100 que se añade por mg de polvo de acetona. La mezcla se muele en un triturador Potter y se centrifuga. Se recoge el granulado de corneocito. Se extraen con el mismo volumen (100 µl/mg) de tampón Laemmli 0,0625 mM de Tris pH 6,8, 200 mM de DTT, 2 % de SDS, 10 % de glicerol. La mezcla se hierve durante 10 minutos y luego se muele y se centrifuga durante 10 minutos a 10 000×g. Se recoge el sobrenadante. Un ensayo de proteínas se realiza según la técnica de Bradford con el reactivo de Bradford (*ensayo de proteína Bio-Rad*). Las muestras se ajustan a 1 mg/ml.

25

30

3: Análisis de las proteínas por Western blot

35

[0153] Las proteínas se separan por electroforesis SDS-PAGE. Después de la transferencia semiseca sobre una membrana PVDF (Immobilon-P de Millipore) según un protocolo estándar, las proteínas se incuban con el anticuerpo primario anti-DJ-1 (Abcam, ab 4150) durante toda la noche a 4 °C. La segunda incubación se realiza entonces con el anticuerpo secundario (conjugado IgG-HRP de cabra antirrón; Bio-Rad) dirigido contra el anticuerpo primario, durante 1 hora 30 minutos a temperatura ambiente. La presencia de la proteína DJ-1 en la membrana se revela por inmunodetección utilizando el equipo ECL plus (Amersham). La membrana se mancha entonces con Amidoblack para detectar las proteínas totales presentes en la membrana. La imagen se adquiere utilizando una máquina Fluor S Max (Bio-Rad) y las bandas se cuantifican utilizando el software Quantity-one (Bio-Rad).

40

45

4: Resultados

[0154] Los resultados se expresan en delta cnt*mm² de la proteína de interés/delta cnt*mm² de las proteínas totales.

50

[0155] Metodología:

- análisis de 2 factores de varianza, edad y tipo de piel, teniendo en cuenta la interacción de estos dos factores + análisis de 1 factor de varianza (grupo) y prueba de comparación múltiple de Tukey. Como las condiciones de normalidad y homocedasticidad no se verificaron, el análisis se realizó después de la transformación logarítmica.

55

[0156] El análisis estadístico se realizó con la versión de SAS 8.2 y paquetes de software de SPSS versión 12.

60

[0157] Todas las pruebas se realizaron en el umbral bilateral del 5 %.

[0158] La tabla siguiente recopila los resultados medios y su error estándar de la media (EEM).

Grupo	DJ-1	EEM DJ-1
DA	4189	518
NA	4485	658

DY	4521	558
NY	3644	352

[0159] Se observa una variación significativa en la expresión de la proteína DJ-1 según la tipología de la piel: en concreto, su expresión se aumenta significativamente en los grupos de "piel seca" (DY y DA), en comparación con los grupos de "piel normal" (NY y NA) ($p = 0,008$).

5

Listado de secuencias

[0160]

10 SEQ ID Nº 1

*atggcctcca aaagagctct ggtcatcctg gctaaaggag cagaggaaat ggagacggtc
atccctgtag atgtcatgag gcgagctggg attaagggtca ccgttgcagg cctggctgga
aaagacccag tacagtgtag ccgtgatgtg gtcatttgtc ctgatgccag ccttgaagat
gcaaaaaaag agggaccata tgatgtggtg gttctaccag gaggtaatct gggcgcacag
aatttatctg agtctgctgc tgtgaaggag atactgaagg agcaggaaaa ccggaagggc
ctgatagccg ccatctgtgc aggtcctact gctctgttgg ctcatgaaat aggctgtgga
agtaaagtta caacacacccc tcttgctaaa gacaaaatga tgaatggagg tcattacacc
tactctgaga atcgtgtgga aaaagacggc ctgattctta caagccgggg gcctgggacc
agcttcgagt ttgcgcttgc aattgttgaa gccctgaatg gcaaggaggt ggcggctcaa
gtgaaggctc cacttggttct taaagactag*

SEQ ID Nº 2

MASKRALVILAKGAEEMETVIPVDVMRRAGIKVTVAGLAGKDPVQCSR
DVVICPDASLEDAKKEGPYDVVLP
GGNLGAQNLSA AVKEILKEQENRKGLIAAICAGPTALLAHEIGFGSKVTTHPLAKDKMMNGGHYTYSEN RV
EKDGLILTSRGP GTSFEFALAIVEALNGKEVAAQVKAPLV LKD

15

SEQ ID Nº 3

ALVILAK

SEQ ID Nº 4

20

DGLILTSR

SEQ ID Nº 5

DPVQCSR

25

SEQ ID Nº 6

DVVICPDASLEDAK

SEQ ID Nº 7

GAEEMETVIPVDVMR

30

SEQ ID Nº 8

GLIAAICAGPTALLAHEIGFGSK

SEQ ID Nº 9

35

GPGTSFEFALAIVEALNGK

SEQ ID Nº 10

GPGTSFEFALAIVEALNGKEWAQVK

40

SEQ ID Nº 11

KGLIAAICAGPTALLAHEIGFGSK

SEQ ID Nº 12

VTTHPLAK

SEQ ID N° 13
VTVAGLAGK

5

SEQ ID N° 14
VTVAGLAGKDPVQCSR

Listado de secuencias

10

[0161]

<110> L'OREAL

15

<120> Utilización cosmética de proteínas de tipo DJ-1 para el tratamiento de la sequedad de la piel

<130> BR83235

20

<140> 0857916

<141> 2008-11-21

<160> 14

25

<170> Versión de PatentIn 3.3

<210> 1

<211> 570

<212> ADN

<213> Homo sapiens

30

<400> 1

atggccttcca aaagagctct ggtcatcctg gctaaaggag cagaggaaat ggagacggtc	60
atccctgtag atgtcatgag gcgagctggg attaagggtca ccgttgccagg cctggctgga	120
aaagacccag tacagtgtag ccgtgatgtg gtcatttgtc ctgatgccag ccttgaagat	180
gcaaaaaaag agggaccata tgatgtggtg gttctaccag gaggtaatat gggcgccacag	240
aatttatctg agtctgctgc tgtgaaggag atactgaagg agcaggaaaa ccggaagggc	300
ctgatagccg ccatctgtgc aggtcctact gctctgttgg ctcatgaaat aggctgtgga	360
agtaaagtta caacacaccc tcttgctaaa gacaaaatga tgaatggagg tcattacacc	420
tactctgaga atcgtgtgga aaaagacggc ctgattctta caagccgggg gcctgggacc	480
agcttcgagt ttgcgcttgc aattgttgaa gccctgaatg gcaaggaggt ggcggctcaa	540
gtgaaggctc cacttgttct taaagactag	570

35

<210> 2

<211> 189

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

40

<400> 2

ES 2 662 093 T3

```

Met Ala Ser Lys Arg Ala Leu Val Ile Leu Ala Lys Gly Ala Glu Glu
1          5          10          15

Met Glu Thr Val Ile Pro Val Asp Val Met Arg Arg Ala Gly Ile Lys
          20          25          30

Val Thr Val Ala Gly Leu Ala Gly Lys Asp Pro Val Gln Cys Ser Arg
          35          40          45

Asp Val Val Ile Cys Pro Asp Ala Ser Leu Glu Asp Ala Lys Lys Glu
          50          55          60

Gly Pro Tyr Asp Val Val Val Leu Pro Gly Gly Asn Leu Gly Ala Gln
65          70          75          80

Asn Leu Ser Glu Ser Ala Ala Val Lys Glu Ile Leu Lys Glu Gln Glu
          85          90          95

Asn Arg Lys Gly Leu Ile Ala Ala Ile Cys Ala Gly Pro Thr Ala Leu
          100          105          110

Leu Ala His Glu Ile Gly Phe Gly Ser Lys Val Thr Thr His Pro Leu
          115          120          125

Ala Lys Asp Lys Met Met Asn Gly Gly His Tyr Thr Tyr Ser Glu Asn
          130          135          140

Arg Val Glu Lys Asp Gly Leu Ile Leu Thr Ser Arg Gly Pro Gly Thr
145          150          155          160

Ser Phe Glu Phe Ala Leu Ala Ile Val Glu Ala Leu Asn Gly Lys Glu
          165          170          175

Val Ala Ala Gln Val Lys Ala Pro Leu Val Leu Lys Asp
          180          185

```

<210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> HOMO SAPIENS

<400> 3

		Ala Leu Val Ile Leu Ala Lys
		1 5
5	<210> 4	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> HOMO SAPIENS	
	<400> 4	
10		Asp Gly Leu Ile Leu Thr Ser Arg
		1 5
	<210> 5	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> HOMO SAPIENS	
15	<400> 5	
		Asp Pro Val Gln Cys Ser Arg
		1 5
20	<210> 6	
	<211> 14	
	<212> PRT	
	<213> HOMO SAPIENS	
	<400> 6	
25		Asp Val Val Ile Cys Pro Asp Ala Ser Leu Glu Asp Ala Lys
		1 5 10
30	<210> 7	
	<211> 15	
	<212> PRT	
	<213> HOMO SAPIENS	
	<400> 7	
35		Gly Ala Glu Glu Met Glu Thr Val Ile Pro Val Asp Val Met Arg
		1 5 10 15
	<210> 8	
	<211> 23	
	<212> PRT	
	<213> HOMO SAPIENS	
40	<400> 8	
		Gly Leu Ile Ala Ala Ile Cys Ala Gly Pro Thr Ala Leu Leu Ala His
		1 5 10 15
		Glu Ile Gly Phe Gly Ser Lys
		20
	<210> 9	
	<211> 19	
	<212> PRT	

<213> HOMO SAPIENS

<400> 9

Gly Pro Gly Thr Ser Phe Glu Phe Ala Leu Ala Ile Val Glu Ala Leu
1 5 10 15

Asn Gly Lys

5

<210> 10

<211> 26

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

10

<400> 10

Gly Pro Gly Thr Ser Phe Glu Phe Ala Leu Ala Ile Val Glu Ala Leu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Glu Val Val Ala Gln Val Lys
20 25

<210> 11

<211> 47

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

15

<400> 11

20

Gly Leu Ile Ala Ala Ile Cys Ala Gly Pro Thr Ala Leu Leu Ala His
1 5 10 15

Glu Ile Gly Phe Gly Ser Lys Lys Gly Leu Ile Ala Ala Ile Cys Ala
20 25 30

Gly Pro Thr Ala Leu Leu Ala His Glu Ile Gly Phe Gly Ser Lys
35 40 45

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

25

<400> 12

Val Thr Thr His Pro Leu Ala Lys
1 5

30

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> HOMO SAPIENS

35

<400> 13

Val Thr Val Ala Gly Leu Ala Gly Lys
1 5

5
<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> HOMO SAPIENS

<400> 14

Val Thr Val Ala Gly Leu Ala Gly Lys Asp Pro Val Gln Cys Ser Arg
1 5 10 15

10

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un polipéptido con una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico representada completamente o parcialmente por una secuencia representada por la SEQ ID N° 1, un análogo de la misma, o un fragmento de la misma, o de al menos una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, como una herramienta para la caracterización *in vitro* o *ex vivo* del estado de un epitelio, donde el dicho estado del epitelio es un estado de sequedad, donde dicho análogo está **caracterizado por** un polipéptido que tiene una homología secuencial de al menos el 85 % determinada mediante programas BLAST con respecto a la secuencia representada por la SEQ ID N° 2, y una actividad biológica de la misma naturaleza, y donde dicho fragmento está **caracterizado por** un polipéptido que comprende al menos 4 aminoácidos consecutivos del polipéptido representado por la SEQ ID N° 2, y actividad biológica similar.
2. Proceso para caracterizar el estado de sequedad de un epitelio, que comprende al menos las etapas que consisten en:
 - a) determinar, en una muestra de dicho epitelio, el contenido de un polipéptido tal y como se define según la reivindicación 1 o de una secuencia de ácido nucleico que codifica el dicho polipéptido, y
 - b) comparar el dicho contenido determinado en la etapa a) con un valor de referencia.
3. Proceso según la reivindicación precedente, donde es no invasivo.
4. Uso según la reivindicación 1 o proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde el dicho polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos representada completamente o parcialmente por la secuencia representada por la SEQ ID N° 2, un análogo de la misma, o un fragmento de la misma, donde dicho análogo está **caracterizado por** un polipéptido que tiene una homología secuencial de al menos el 85 % determinada por programas BLAST con respecto a la secuencia representada por la SEQ ID N° 2, y una actividad biológica de la misma naturaleza, y donde dicho fragmento está **caracterizado por** un polipéptido que comprende al menos 4 aminoácidos consecutivos del polipéptido representado por la SEQ ID N° 2, y una actividad biológica similar.
5. Uso según la reivindicación 1 o 4, o proceso según cualquiera de las reivindicaciones 2-3, donde el dicho polipéptido tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre las SEQ ID N° 3, SEQ ID N° 4, SEQ ID N° 5, SEQ ID N° 6, SEQ ID N° 7, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 9, SEQ ID N° 10, SEQ ID N° 11, SEQ ID N° 12, SEQ ID N° 13 y SEQ ID N° 14.