

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 226**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C12Q 1/34 (2006.01)

C12N 9/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2011 PCT/IB2011/055600**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2011 E 11805225 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 2652512**

54 Título: **Uso de IDE como biomarcador de un estado del cuero cabelludo**

30 Prioridad:

13.12.2010 FR 1060429

23.12.2010 US 201061457083 P

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

05.06.2018

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

DELATTRE, CAROLINE;

SIRVEN, PHILÉMON y

BERNARD, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 671 226 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 IDE como biomarcador de un estado del cuero cabelludo

5 [0001] La presente invención se refiere al dominio de los biomarcadores y las dianas cosméticas y/o terapéuticas de la piel, en particular de un estado descamativo del cuero cabelludo, así como a su uso como agentes activos.

10 [0002] En el contexto de la invención, se entiende que "piel" designa el conjunto de la epidermis de un cuerpo humano, incluyendo las mucosas y las zonas cutáneas cubiertas de vello o de cabello. De forma más particular, la piel considerada en la presente invención es preferiblemente los labios, la piel de la cara, del escote o del cuero cabelludo, y de manera aún más preferida, la piel del cuero cabelludo.

15 [0003] La piel es un tejido cuyas células están unidas y conectadas unas a otras. Forma un revestimiento externo que incluye glándulas sebáceas o sudoríparas, y los folículos pilosos. La piel, y particularmente el cuero cabelludo, son epitelios en continua renovación. La renovación, o descamación, es un proceso coordinado y cuidadosamente regulado que finalmente conduce a la eliminación de las células superficiales, de manera imperceptible e invisible.

20 [0004] Sin embargo, una descamación anormal o irregular de las células del estrato córneo, por diversas razones, puede llevar a la formación de cúmulos de células de gran tamaño, grosor, visibles a simple vista y denominados "escamas", o "caspa" en el contexto del cuero cabelludo o, en otras situaciones, a un adelgazamiento del estrato córneo. Los trastornos de la descamación, resultantes de una descamación anormal o irregular, pueden acabar en una fragilidad e incluso un mal funcionamiento de las propiedades de barrera de la epidermis.

25 [0005] Como ejemplo de factores que favorecen la aparición de escamas o de caspa se pueden mencionar el estrés, el período invernal, un exceso de sebo, una falta de hidratación o la colonización de la piel o de los folículos pilosos por la levadura *Malassezia sp.* Estos factores, particularmente, tienen como característica común que provocan y/o favorecen un estado inflamatorio de la piel. Tal inflamación refuerza la aparición, incluso aumenta la presencia, de escamas o de caspa. En particular, las levaduras de tipo *Malassezia sp.*, que constituyen una parte de la flora comensal normal en la superficie del cuero cabelludo en sujetos sin caspa, sufren un aumento sustancial en su proporción en el caso de la caspa, o en el caso de la dermatitis seborreica asociada. El desequilibrio de la ecoflora del cuero cabelludo es un factor que favorece, e incluso fortalece, la presencia de caspa.

30 [0006] La presencia de escamas o los estados descamativos pueden ser estados crónicos, frecuentes, recidivantes y socialmente invalidantes a causa de su evidente carácter antiestético. Por otra parte, los estados descamativos del cuero cabelludo o la descamación anormal de la piel pueden traducirse en una alteración de la función de barrera de la epidermis, o generar sensaciones de comezón o prurito, lo que lleva a comportamientos de rascado que amplifican el fenómeno de aparición de escamas o de caspa y, a su vez, la irritación del cuero cabelludo o de la piel.

35 [0007] Los estados descamativos del cuero cabelludo pueden ser de tipo graso o de tipo seco. Los estados descamativos secos del cuero cabelludo se manifiestan con mayor frecuencia, y se ven amplificados por trastornos de la hidratación de la piel, y particularmente cuando hay una sequedad considerable de la epidermis del cuero cabelludo. Igualmente, al ser el cuero cabelludo rico en glándulas sebáceas, un estado descamativo puede desarrollarse más fácilmente en presencia excesiva de sebo y ser pruriginoso más fácilmente. De este modo, una secreción excesiva de sebo, o hiperseborrea, favorece la aparición de un estado descamativo graso del cuero cabelludo, o caspa grasa, habitualmente asociado a molestias, sensaciones de incomodidad, trastornos estéticos e incluso una patología cutánea.

40 [0008] Los estados descamativos responden, en general, a diferentes tratamientos locales o sistémicos. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos solo es suspensiva e implica un seguimiento riguroso por parte del usuario (frecuencia de uso y tiempo de aplicación suficientes). Sin embargo, un uso cotidiano y a largo plazo de estos tratamientos puede conllevar un fenómeno de tolerancia que reduce su eficacia, y que habitualmente está asociado a un fenómeno de rebote que ocurre al interrumpir el tratamiento. Este fenómeno se manifiesta en una hiperseborrea, que agrava el estado descamativo y altera la función de barrera del cuero cabelludo. Además, la agresividad de ciertos activos antidescamativos respecto a las células epidérmicas o la ecoflora del cuero cabelludo también puede afectar a las funciones de barrera de este último y provocar un agravamiento del estado descamativo. Finalmente, la eficacia de los tratamientos antidescamativos a menudo es de desarrollo lento y requiere una aplicación rigurosa a largo plazo. Este tiempo de latencia lleva frecuentemente a una falta de seguimiento del tratamiento. En consecuencia, se dan muchos fracasos en la aplicación de estos tratamientos.

45 [0009] Se sabe que numerosos factores epidérmicos, cuya expresión, actividad biológica o maduración sufren alteraciones, disminuciones o aumentos, están implicados, directamente o indirectamente, en el proceso de renovación o de descamación de la piel, y particularmente del cuero cabelludo.

[0010] Estos factores se pueden utilizar como biomarcadores de la piel, como dianas de cribado e incluso como activos cosméticos.

5 [0011] Sin embargo, sigue habiendo numerosas incógnitas en cuanto al mecanismo íntimo y los factores implicados en la descamación de la piel, y en particular en la aparición de caspa.

[0012] Existe, por lo tanto, una necesidad de disponer de nuevos biomarcadores que permitan caracterizar la descamación de la piel y, más particularmente, un estado descamativo del cuero cabelludo.

10 [0013] También existe una necesidad de disponer de nuevas dianas para el cribado de agentes activos o de tratamientos físicos para el cuidado de la piel, en particular para prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

15 [0014] También existe una necesidad de disponer de nuevos activos o de nuevos tratamientos para prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0015] También existe una necesidad de disponer de nuevas dianas cosméticas para el cuidado de la piel, en particular para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno de descamación de la piel, y más particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

20 [0016] También sigue habiendo una necesidad de disponer de nuevos tratamientos cosméticos para prevenir, reducir y/o tratar los estados descamativos del cuero cabelludo que sea eficaces y estén desprovistos de efectos secundarios susceptibles de afectar a una buena observancia del tratamiento.

25 [0017] También existe una necesidad de disponer de un tratamiento de los estados descamativos del cuero cabelludo que no afecte a la ecoflora del cuero cabelludo, incluso que fortalezca la presencia de una ecoflora sana.

30 [0018] También existe una necesidad de disponer de un tratamiento de los estados descamativos que sea capaz de mantener, incluso de reforzar, la hidratación del cuero cabelludo.

[0019] Existe una necesidad de disponer de un tratamiento de los estados descamativos capaz de mantener, incluso de reforzar, las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

35 [0020] Existe una necesidad de disponer de tratamientos de los estados descamativos que estén desprovistos de los efectos secundarios citados anteriormente y, en particular, que no induzcan hiperseborreas, dermatitis seborreicas o estados pruriginosos.

40 [0021] También existe una necesidad de disponer de un tratamiento de los estados descamativos que no induzca estados inflamatorios.

[0022] La presente invención tiene como objetivo satisfacer estas necesidades.

45 [0023] El presente texto describe el uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos representada por la SEQ ID N°: 1, un análogo o un fragmento de la SEQ ID N°: 1, o (ii) por lo menos de dicha secuencia de ácidos nucleicos, para cribar agentes activos o tratamientos físicos susceptibles de modular la actividad, la expresión o la maduración de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos para prevenir y/o tratar una descamación anormal de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo.

50 [0024] De manera inesperada, en el transcurso de un estudio de proteómica diferencial por método de electroforesis en 2D, los inventores observaron a partir de tomas no invasivas de cuero cabelludo que la enzima degradadora de insulina, o insulinasas o IDE, resultó ser un biomarcador sensible y específico de un estado descamativo del cuero cabelludo.

55 [0025] Más precisamente, los inventores observaron que los índices de expresión de la IDE, y particularmente de péptidos resultantes de la IDE e identificados por las secuencias SEQ ID N°: 8 a SEQ ID N°: 14, aumentaban sistemáticamente en los cueros cabelludos que presentaban un estado descamativo respecto a los cueros cabelludos no descamativos. Es la primera vez que se relaciona una variación de la expresión de la IDE con una descamación anormal de una piel. Así, hasta donde saben los inventores, esta enzima nunca se ha identificado como marcador de una descamación anormal, y menos aún de un estado descamativo.

60 [0026] Esta observación valida la aplicación de la IDE o de fragmentos peptídicos resultantes de ésta, o de ácidos nucleicos que codifican estos polipéptidos, como biomarcador de la piel o para cribar nuevos agentes activos con respecto a la descamación anormal de la piel, y particularmente los estados descamativos, así como

el uso de agentes moduladores de la actividad de esta enzima para la prevención y/o el tratamiento de un estado descamativo del cuero cabelludo.

5 [0027] En el sentido de la invención, por "expresión" con respecto a una secuencia de aminoácidos, por ejemplo una proteína o un péptido, o con respecto a una secuencia de ácidos nucleicos, por ejemplo un ARNm, se entiende su contenido o la variación de su contenido con respecto a una referencia.

10 [0028] En el sentido de la invención, por "maduración" con respecto a una secuencia de aminoácidos, por ejemplo una proteína o un péptido, o con respecto a una secuencia de ácidos nucleicos, por ejemplo un ARNm, se entiende las modificaciones que siguen su síntesis en un ambiente celular. Por ejemplo, en el caso de una secuencia de aminoácidos, por "maduración" se entiende las modificaciones postraduccionales, tales como la glicosilación, la farnesilación o la acetilación de ciertos aminoácidos, o las etapas proteolíticas que conducen a la eliminación de secuencias denominadas "señal" o "secretora" o a la liberación de secuencias que presentan propiedades biológicas particulares. En el caso de una secuencia de ácidos nucleicos, por "maduración" se entiende, por ejemplo, el corte y empalme alternativo de un pre-ARNm.

20 [0029] En el sentido de la invención, por "actividad" con respecto a una secuencia de aminoácidos, por ejemplo una proteína o un péptido, se entiende la actividad biológica de la secuencia de aminoácidos, en su caso después de la maduración, tal como una actividad enzimática, una actividad de agonista o de antagonista con respecto a un receptor, o de activador o de inhibidor de una enzima, o una actividad denominada de "estructura".

25 [0030] De forma más particular, en el contexto de la invención, por "actividad" se entiende, con respecto a una secuencia de aminoácidos de la invención representada por la SEQ ID N° 8, su actividad proteolítica, particularmente respecto a sus substratos habituales, tales como la insulina, el glucagón, la bradisinina o la calidina.

[0031] En el sentido de la invención, por "actividad", con respecto a una secuencia de ácidos nucleicos, por ejemplo un ARNm, se entiende su traducción.

30 [0032] La IDE, también denominada insulinasina o insulinas, es una zinc-metaloproteasa (P14735; EC=3.4.24.56) de 1019 aminoácidos y de 110 kDa que pertenece a la familia de las proteasas M16A. Está implicada en la hidrólisis de pequeños péptidos bioactivos, tales como insulina, β -amiloide, amilina, glucagón, "factor de crecimiento insulínico de tipo II" (IGF-II), β -endorfina, somatostatina, y péptido natriurético auricular (Guo et al. 2009).

35 [0033] La expresión de la IDE es particularmente abundante en el cerebro, el hígado y los músculos, y particularmente se ha localizado en el estrato granuloso y se describe como presente en el estrato córneo (Radulescu et al., 2007). La IDE se ha implicado particularmente en el deterioro de los depósitos de β -amiloide característicos de la enfermedad de Alzheimer (Kim et al. 2007; Miners et al. 2009). También está implicada en la patología de la diabetes de tipo II y la hiperinsulinemia (Groves et al. 2003).

40 [0034] También se describe como asociada a defectos de cicatrización al nivel de los epitelios que se pueden compensar mediante la aportación de insulina y a través de inhibidores de la IDE (Shearer et al. 1997). La IDE también podría estar asociada a una sensibilidad vírica (Ali et al. 2009).

45 [0035] El presente texto describe el uso cosmético de una cantidad eficaz de por lo menos un agente modulador de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención, o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, como agente activo para prevenir y/o tratar un trastorno de las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

50 [0036] Preferiblemente, un agente modulador es un agente inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención.

55 [0037] También de manera preferida, un tal agente inhibidor se puede aplicar para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo.

60 [0038] En el sentido de la presente invención, por "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención se entiende una cantidad suficiente y necesaria de este compuesto para obtener un efecto deseado, y más particularmente un efecto cosmético o de cuidado con respecto a una descamación anormal o irregular de la piel, y preferiblemente con respecto a un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0039] En el contexto de la invención, por "prevenir" se entiende el hecho de reducir el riesgo de aparición o de ralentizar la aparición de un fenómeno dado, por ejemplo en la presente invención una descamación anormal o irregular de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

65

[0040] El presente texto describe el uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, como biomarcador de descamación de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

5 [0041] Según un primer objeto, la presente invención se refiere al uso *in vitro* o *ex vivo* (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID N°: 1, un análogo o un fragmento de la SEQ ID NO: 1, dicho análogo teniendo una identidad de secuencia de por lo menos un 85 % con la secuencia SEQ ID N°: 1 y que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia SEQ ID N°: 1, dicho fragmento
10 que comprende de 9 a 300 pares de bases consecutivos de la secuencia SEQ ID NO: 1 y que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia SEQ ID N°: 1, o (ii) de por lo menos de dicha secuencia de ácidos nucleicos, como biomarcador de un estado descamativo del cuero cabelludo.

15 [0042] En el contexto de la invención, por "biomarcador" se entiende una molécula o la actividad de una molécula cuya presencia o ausencia, contenido o grado de actividad, o una variación de estos parámetros, es característica de un proceso biológico, fisiológico o patológico, o del impacto o del efecto inducido por la administración de un agente activo o de un tratamiento físico sobre tal proceso.

20 [0043] El presente texto describe igualmente el uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de la piel.

25 [0044] Según una forma de realización preferida, un tratamiento cosmético cuya eficacia se caracteriza puede ser un tratamiento cosmético de una descamación anormal de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

30 [0045] Según otro de sus objetos, la presente invención se refiere al uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de un estado descamativo del cuero cabelludo.

35 [0046] El presente texto también describe el uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, para seleccionar entre un conjunto de agentes activos conocidos para prevenir y/o tratar una descamación anormal de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo, un agente activo del que se supone que ejerce un efecto beneficioso máximo en cuanto a dicha descamación o dicho estado descamativo.

40 [0047] Según otra forma de realización, la presente invención se refiere al uso (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, para seleccionar entre un conjunto de agentes activos conocidos para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo un agente activo del que se supone que ejerce un efecto beneficioso máximo con respecto a dicho estado descamativo.

45 [0048] El presente texto describe además el uso de una cantidad eficaz (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, o (iii) de por lo menos un agente modulador de la invención, para preparar una piel reconstruida aislada.

50 [0049] Ventajosamente, este modelo de piel aislada se puede utilizar para reproducir un trastorno de descamación de la piel, y particularmente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0050] El presente texto también describe un procedimiento para caracterizar una descamación anormal de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo, que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 55
- a) efectuar, en una muestra aislada de una piel, y preferiblemente de un cuero cabelludo, una medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y
 - b) comparar dicha medida efectuada en la etapa a) con una medida de referencia.

60 [0051] Según otro más de sus objetos, la presente invención se refiere a un procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para caracterizar un estado descamativo del cuero cabelludo que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 65
- a) efectuar, en una muestra aislada de un cuero cabelludo, una medida de la expresión, de la maduración o de la actividad de una secuencia de aminoácidos de la invención, y
 - b) comparar dicha medida efectuada en la etapa a) con una medida de referencia;

siendo un aumento de la actividad, de la expresión o de la maduración de dicha secuencia de aminoácidos indicativo de un estado descamativo del cuero cabelludo.

5 [0052] El presente texto describe un procedimiento de cribado de agentes activos o de tratamientos físicos susceptibles de modular la actividad, la expresión o la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, para prevenir y/o tratar una descamación anormal de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo, que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 10 a) disponer dicha secuencia de aminoácidos o dicha secuencia de ácidos nucleicos en condiciones propicias para la actividad, la expresión o la maduración de dichas secuencias,
 b) poner en contacto dicha secuencia de aminoácidos o dicha secuencia de ácidos nucleicos con al menos un agente activo que se desea testar, o exponer dicha secuencia de aminoácidos o dicha secuencia de ácidos nucleicos a un tratamiento físico que se desea testar,
 15 c) efectuar una medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y
 d) comparar dicha medida a una medida de referencia.

20 [0053] El presente texto también describe un procedimiento cosmético para prevenir y/o tratar una descamación anormal de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo, en un individuo que lo necesite, que comprende al menos una etapa que consiste en administrar a dicho individuo al menos una composición que comprende como agente activo al menos un agente modulador de la actividad, de la expresión o de la maduración de dichas secuencias, preferiblemente como se define a continuación.

25 [0054] El presente texto describe además un procedimiento cosmético para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de una descamación anormal de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo, en un individuo que lo necesite, que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 30 a) efectuar, antes de la aplicación del tratamiento cosmético, en una primera muestra de piel aislada, preferiblemente de cuero cabelludo aislado, tomada de dicho individuo, al menos una primera medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención,
 b) efectuar, después de la aplicación del tratamiento cosmético, en una segunda muestra de piel aislada, preferiblemente de cuero cabelludo aislado, tomada de dicho individuo, al menos una segunda medida
 35 cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y
 c) comparar la primera y la segunda medida, particularmente con el fin de deducir una información relativa a un efecto al menos de la aplicación del tratamiento cosmético.

40 [0055] Según otro más de estos objetos, la presente invención se refiere a un procedimiento cosmético para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de un estado descamativo del cuero cabelludo en un individuo que lo necesite, que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 45 a) efectuar, antes de la aplicación del tratamiento cosmético, en una primera muestra aislada de cuero cabelludo tomada de dicho individuo, al menos una primera medida de la expresión, de la maduración o de la actividad de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención,
 b) efectuar, después de la aplicación del tratamiento cosmético, en una segunda muestra aislada de cuero cabelludo tomada de dicho individuo, al menos una segunda medida, cualitativa o cuantitativa, de la
 50 expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y
 c) comparar la primera y la segunda medida, particularmente con el fin de deducir una información relativa a un efecto al menos de la aplicación del tratamiento cosmético.

55 [0056] Según una forma de realización preferida, un procedimiento o un uso conforme a la invención se puede aplicar *in vitro* o *ex vivo*.

[0057] El presente texto describe un péptido aislado representado por una secuencia de aminoácidos elegida de entre la SEQ ID N°: 9 a SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de ésta.

60 [0058] Según otra forma de realización más, la presente invención se refiere a un péptido aislado elegido de entre la SEQ ID N°: 9 a SEQ ID N°: 14, o un análogo que tenga una identidad de secuencia de por lo menos un 85% con dicho péptido aislado y que tenga una actividad biológica de la misma naturaleza que dicho péptido aislado.

65

[0059] El presente texto también describe una composición que comprende un péptido representado por una secuencia de aminoácidos elegida por la SEQ ID NO: 8 a SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de ésta, o una secuencia de ácido nucleico que codifique tal péptido.

5 [0060] Según otro más de estos objetos, la presente invención se refiere a una composición que comprende un péptido elegido de entre las SEQ ID N°: 9 a SEQ ID N°: 14 o un análogo que tenga una identidad de secuencia de por lo menos un 85% con dicho péptido aislado y que tenga una actividad biológica de la misma naturaleza que dicho péptido aislado o una secuencia de ácido nucleico que codifique tal péptido.

10 [0061] El presente texto también describe un modelo pluricelular de piel que comprende al menos una célula en la cual la expresión de una proteína representada por la SEQ ID N°: 8, un fragmento o un análogo de ésta se reprime o aumenta. Preferiblemente, tal modelo celular es un modelo *in vitro* o *ex vivo*.

15 [0062] La presente invención tiene como ventaja que propone un nuevo biomarcador sensible y específico de la piel, y en particular de la descamación, particularmente anormal, de la piel, y particularmente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

20 [0063] La observación de la presencia de la IDE en el estrato córneo, y particularmente de péptidos procedentes específicamente de esta proteína, permite ventajosamente una determinación cuantitativa o cualitativa de la expresión o de la actividad de esta proteína, o de los péptidos correspondientes, por una simple toma de muestra tópica.

25 [0064] El método de toma de la muestra puede ser, por ejemplo, una técnica de tipo corneodisco o *stripping* que consiste en aplicar sobre la epidermis considerada un elemento adhesivo. Al despegar este elemento adhesivo, se extrae una fracción de la superficie de la piel. Después de la extracción proteica, ésta se puede analizar a continuación a través de métodos convencionales, tales como la dosificación inmunoenzimática ELISA o un análisis Western-Blot, o de forma más particular mediante el método de proteómica diferencial por electroforesis en 2D.

30 [0065] Asimismo, la presente invención tiene como ventaja que proporciona un nuevo biomarcador conveniente para el cribado de nuevos agentes activos o de nuevos tratamientos físicos para prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

35 [0066] Igualmente, según otra ventaja, la presente invención permite proponer nuevos agentes activos para prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

40 [0067] Ventajosamente, los nuevos activos propuestos por la presente invención permiten reforzar las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

[0068] La protección y el refuerzo de las propiedades de barrera del cuero cabelludo permiten una disminución de los estados inflamatorios de la piel, el mantenimiento de una barrera equilibrada, de su integridad y la conservación de una ecoflora equilibrada.

45 [0069] El cuero cabelludo está entonces menos irritado y pruriginoso, menos frágil y más hidratado, y los estados descamativos se reducen.

Secuencias de aminoácidos y de ácidos nucleicos

50 [0070] La enzima degradadora de insulina (IDE) o insulicina es una proteína de 1019 aminoácidos (SEQ ID N°: 8) que comprende una metionina de iniciación eliminada, y cuyo gen se localiza en el cromosoma 10, locus 10q23-q25.

55 [0071] Excepto si se indica lo contrario, el término "IDE" pretende designar en la presente solicitud las secuencias de aminoácidos representadas por la SEQ ID NO: 8, a SEQ ID N°: 14, hayan sufrido o no una maduración postraducciona.

60 [0072] Según una forma de realización preferida, por IDE se entiende más particularmente la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID N°: 8, y más preferiblemente la secuencia de aminoácidos representada por una secuencia procedente de la SEQ ID N°: 8 en la cual se ha eliminado la metionina de iniciación.

65 [0073] Según una forma de realización, una secuencia de aminoácidos conveniente para la invención puede ser codificada por una secuencia de ácidos nucleicos representados por la SEQ ID N°: 1, o un análogo o un fragmento de esta secuencia.

[0074] Por "análogo" de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención se pretende designar toda secuencia de aminoácidos o de ácidos nucleicos que tenga una identidad de secuencia de por lo menos un 85%, preferiblemente de por lo menos un 90%, y más preferiblemente de por lo menos un 95 % con dicha secuencia de referencia, y, según el caso, que tenga una actividad biológica de la misma naturaleza o que codifique una secuencia de aminoácidos con una actividad biológica de la misma naturaleza. Como análogo conveniente para la invención, se pueden citar las secuencias homólogas identificadas en la base Homologene (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>). Por "análogo de una secuencia de ácidos nucleicos" se pretende designar en particular una secuencia de ácidos nucleicos resultante de la degeneración del código de los ácidos nucleicos, y que codifica una secuencia de aminoácidos conforme a la invención, particularmente como se ha definido previamente.

[0075] Por "actividad biológica de la misma naturaleza" con respecto a una secuencia de aminoácidos según la invención se entiende particularmente las propiedades proteolíticas atribuidas habitualmente a la IDE, tales como, por ejemplo, la capacidad de hidrolizar la insulina, la bradicinina, la calidina, el péptido β -amiloido o el glucagón. Particularmente, una secuencia de aminoácidos según la invención se caracteriza de forma más particular por su capacidad de degradar sustratos que forman estructuras de tipo amiloides.

[0076] La identidad de secuencia se puede determinar por comparación visual o mediante cualquier herramienta informática utilizada habitualmente en el dominio, como los programas BLAST disponibles en www.ncbi.nlm.nih.gov y utilizados con los parámetros configurados por defecto.

[0077] Un análogo de una secuencia de aminoácidos conforme a la invención puede ser un agente peptidomimético.

[0078] Un análogo de una secuencia de aminoácidos de la invención puede resultar de modificaciones procedentes de una o varias mutación(es) y/o de variación(es) en las secuencias de los péptidos según la invención, provenientes o bien de la eliminación o de la inserción de uno o varios aminoácidos, o bien de la sustitución de uno o varios aminoácidos, o incluso de un corte y empalme alternativo. Varias de estas modificaciones se pueden combinar.

[0079] Ventajosamente, un análogo de una secuencia de aminoácidos de la invención puede comprender sustituciones conservadoras respecto a esta secuencia de aminoácidos de referencia.

[0080] Como ejemplo de mutaciones que se pueden considerar en la presente invención, se pueden mencionar, de manera no exhaustiva, la sustitución de uno o varios residuos de aminoácidos por residuos de aminoácidos que tienen un índice hidropático similar sin afectar manera sensible las propiedades biológicas del polipéptido. El índice hidropático es un índice atribuido a los aminoácidos en función de su hidrofobicidad y de su carga (Kyte et al. 1982).

[0081] Una secuencia de aminoácidos o un análogo a ésta buscado por la presente invención puede ser una secuencia de aminoácidos que ha sufrido una o varias maduración(es) postraduccionales(es).

[0082] Por "maduración(es) postraduccionales(es)" se pretende englobar el conjunto de las modificaciones que una secuencia de aminoácidos es susceptible de sufrir después de su síntesis en una célula, tal como, por ejemplo, una o varias fosforilación(es), una o varias tiolación(es), una o varias acetilación(es), una o varias glicosilación(es), una o varias lipidación(es), tales como una farnesilación o una palmitoilación, una nueva disposición estructural de tipo formación de puentes disulfuros y/o de tipo división dentro de la secuencia peptídica.

[0083] Un análogo de una secuencia de aminoácidos presenta, además, sensiblemente la misma actividad biológica que esta secuencia de aminoácidos.

[0084] Además, se sabe que una secuencia primaria de aminoácidos puede comprender sitios específicamente reconocidos por enzimas de tipo proteasa, tal como la tripsina que, una vez se ha efectuado el reconocimiento de estos sitios, induce la división de la secuencia por proteólisis. Esta proteólisis resulta en la generación de diversos péptidos, o fragmentos de secuencias de aminoácidos de la invención.

[0085] En consecuencia, el presente texto también describe fragmentos de IDE, procedentes según el caso de su proteólisis.

[0086] En el contexto de la invención, por "fragmento de una secuencia de aminoácidos" se entiende cualquier parte de la secuencia de aminoácidos conforme a la invención que comprenda al menos 3, incluso al menos 4, y mejor aún al menos 6 aminoácidos consecutivos de dicha secuencia de referencia, o que comprenda de 3 a 100 aminoácidos consecutivos de dicha secuencia de referencia, preferiblemente de 4 a 90, preferiblemente 6 a 80, y más preferiblemente de 9 a 70 aminoácidos consecutivos de dicha secuencia, y que tenga una actividad biológica de la misma naturaleza.

- 5 [0087] En el sentido de la presente invención, por "fragmento de una secuencia de ácidos nucleicos" se entiende una secuencia de ácidos nucleicos que comprende al menos 9, incluso al menos 12, y mejor aún al menos 18 pares de bases consecutivos de dicha secuencia de referencia, o que comprende de 9 a 300 pares de bases consecutivos de dicha secuencia de referencia, preferiblemente de 12 a 270, preferiblemente de 18 a 240, y más preferiblemente de 27 a 210 pares de bases consecutivos de dicha secuencia, y que codifica una secuencia de aminoácidos que tienen una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por dicha secuencia.
- 10 [0088] Según una forma de realización, una secuencia de aminoácidos conveniente para la invención puede ser una secuencia de aminoácidos representada por una secuencia elegida entre la SEQ ID N°: 8 a 14, un análogo, o un fragmento de ésta y preferiblemente entre la 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, un análogo o un fragmento de éstas.
- 15 [0089] Según otra forma de realización, una secuencia de aminoácidos conveniente para la invención puede ser natural o sintética, según convenga susceptible de ser obtenida después de lisis enzimática o química de IDE o por síntesis química o biológica o por extracción a partir de un tejido biológico, como por ejemplo la piel, que exprese naturalmente esta secuencia de aminoácidos o después de la transfección de esta, así como las distintas formas postraduccionales de esta, o incluso cualquier secuencia de aminoácidos natural o sintética cuya
- 20 secuencia comprenda totalmente o parcialmente una secuencia de aminoácidos anteriormente mencionada, por ejemplo las variantes y los análogos.
- [0090] El experto en la materia puede obtener una secuencia de aminoácidos conforme a la invención mediante procedimientos a base de ADN recombinante, como por ejemplo los descritos en el manual "Molecular Cloning - A Laboratory Manual" (2ª edición), Sambrook et al., 1989, Vol. I-III, Coldspring Harbor Laboratory, Coldspring Harbor Press, NY, (Sambrook).
- 25 [0091] Según otra forma de realización, una secuencia de aminoácidos conveniente para la invención también puede ser una secuencia de aminoácidos tal y como se ha definido previamente, fusionada con otra secuencia de aminoácidos, un agente de cribaje hidrófilo o hidrófobo, un precursor de bioconversión, un agente de marcaje luminiscente, radioactivo o colorimétrico, o incluso un agente de marcaje para anticuerpos.
- 30 [0092] De manera no limitativa, se pueden citar como ejemplo de compuestos susceptibles de ser acoplados a una secuencia de aminoácidos conforme a la invención las proteínas fluorescentes como la "proteína verde fluorescente", los compuestos químicos fluorescentes, tales como la rodamina, la fluoresceína, o el Texas Rode®, los compuestos fosforescentes, los elementos radioactivos, tales como ³H, ¹⁴C, ³⁵S, ¹²⁵I o ¹²⁵I, o los agentes de marcaje colorimétrico como los substratos cromógenos sensibles a la acción de la galactosidasa, la peroxidasa, la cloranfenicol acetiltransferasa, la luciferasa o la fosfatasa alcalina, o un agente de marcaje para anticuerpos, como His-Tag.
- 35 [0093] Según la naturaleza de los compuestos susceptibles de ser acoplados con una secuencia de aminoácidos de la invención, el acoplamiento se puede realizar por procedimientos químicos, particularmente mediante funciones químicas reactivas o a través de procedimientos de biología molecular conocidos por el experto en la materia.
- 40 [0094] Según una forma de realización, la presente invención también se refiere a secuencias de ácidos nucleicos que codifican una secuencia de aminoácidos de la invención, y su aplicación en los distintos usos y procedimientos de la invención.
- 45 [0095] El presente texto describe asimismo una secuencia de ácidos nucleicos, particularmente de ácidos desoxirribonucleicos, o de ácidos ribonucleicos, representada por la SEQ ID N°: 1, un análogo o un fragmento de ésta.
- 50 [0096] Así, el presente texto también describe una secuencia de ácidos nucleicos, particularmente de ácidos desoxirribonucleicos, o de ácidos ribonucleicos, representada por la SEQ ID N°: 1 o un análogo de ésta como se ha definido previamente.
- 55 [0097] Ventajosamente, una secuencia de aminoácidos se puede codificar por una secuencia de ácidos nucleicos elegida de entre una secuencia representada por la SEQ ID N°: 1, SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3, SEQ ID N°: 4, SEQ ID N°: 5, SEQ ID N°: 6, o SEQ ID N°: 7, un análogo o un fragmento de ésta.
- 60 [0098] De manera preferida, una secuencia de ácidos nucleicos de la invención puede estar representada por una secuencia elegida de entre la SEQ ID N°: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID N°: 4, SEQ ID N°: 5, SEQ ID N°: 6, o SEQ ID N°: 7, un análogo o un fragmento de ésta.
- 65

[0099] Una secuencia de ácidos nucleicos de la invención puede ser de cualquier origen posible, a saber o bien animal, en particular de mamíferos y aún más particularmente humanos, o bien vegetal, o bien de microorganismos, tales como por ejemplo virus, fagos, o bacterias entre otros, o incluso de hongos, sin prejuzgar el hecho de que estén presentes de manera natural o no en dicho organismo de origen.

5

[0100] Según una forma de realización, la invención se refiere igualmente a las secuencias de ácidos nucleicos aisladas y purificadas que codifican una secuencia de aminoácidos considerados según la invención, y a sus análogos y fragmentos.

10

[0101] Una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención puede comprender una secuencia sentido, antisentido o interferente correspondiente a una secuencia que codifica un polipéptido conforme a la invención.

15

[0102] El presente texto también describe secuencias de ácidos nucleicos, particularmente de ácidos ribonucleicos o desoxirribonucleicos, que comprenden una secuencia sentido o antisentido, particularmente "ARN interferente pequeño" (ARNip), correspondiente al menos a una secuencia que codifica una proteína o un péptido de la invención o a una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, un análogo o un fragmento de ésta.

20

[0103] El presente texto también describe secuencias de aptámeros de ARN o ADN capaces de modular la actividad de la enzima.

25

[0104] El texto también describe anticuerpos policlonales o monoclonales obtenidos a través de tecnologías tradicionales, o preferiblemente anticuerpos recombinantes humanos seleccionados contra la IDE mediante tecnologías de presentación en fagos (phage display), tales como las propuestas por la empresa AbD Serotec, o nanoanticuerpos ("Nanobodies") tales como los propuestos por la empresa Ablynx.

Estados descamativos y descamación de la piel

30

[0105] Como se ha indicado previamente, un cuero cabelludo que presenta una sequedad excesiva o una secreción excesiva de sebo puede manifestar un estado descamativo, que, según el caso, puede caracterizarse por la presencia de caspa seca o grasa, incluso un prurito y/o una inflamación de la epidermis.

35

[0106] Los estados descamativos secos se manifiestan en una xerosis del cuero cabelludo, según el caso asociada a una renovación excesivamente rápida de su estrato córneo. La caspa seca normalmente es de pequeño tamaño, blanca o gris, y se reparte por el cuero cabelludo y la ropa, lo que genera un efecto visual antiestético. Las comezones asociadas a la sequedad del cuero cabelludo pueden llevar a un eritema, un prurito, incluso un estado inflamatorio.

40

[0107] Los estados descamativos grasos son una de las formas de dermatitis seborreica. Los sujetos que la padecen tienen un cuero cabelludo eritematoso cubierto por escamas anchas, grasas y amarillas que se acumulan hasta formar cúmulos. Tienen un cuero cabelludo pruriginoso, y a menudo tienen sensaciones de quemazón en las zonas afectadas. Los estados descamativos grasos del cuero cabelludo se manifiestan, y se amplifican, cuando se produce una secreción excesiva de sebo a la altura de la epidermis del cuero cabelludo. Los estados descamativos grasos en sus formas graves pueden ser formas de dermatitis seborreica.

45

[0108] Estos fenómenos pueden verse amplificados por la presencia de microorganismos patógenos, particularmente *Malassezia sp.*. Estos microorganismos dotados de la propiedad de liberar ácidos grasos a partir de sebo pueden alterar la función de barrera de la epidermis y generar estados inflamatorios.

50

[0109] Con los estados descamativos del cuero cabelludo, la barrera de la piel se desequilibra, su integridad e hidratación se ven alteradas y su ecoflora se ve perturbada. La piel del cuero cabelludo está irritada y es pruriginosa, frágil, menos hidratada y sensible a las infecciones.

55

[0110] La aplicación de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención o de un agente modulador de la invención lleva al restablecimiento de la hidratación y la ecoflora y a la disminución del prurito del cuero cabelludo. Esta disminución se traduce en una reducción de las fases de rascado del cuero cabelludo y de la alteración de la función de barrera resultante. De este modo, la eficacia del tratamiento se mejora claramente y se desarrolla de manera mucho más rápida. La piel queda entonces menos irritada y menos pruriginosa y la presencia de la caspa se reduce, incluso se elimina.

60

[0111] Los usos, procedimientos y composiciones según la invención resultan ser particularmente eficaces:

65

- para prevenir y/o tratar los trastornos, particularmente estéticos, del cuero cabelludo asociados a una sequedad excesiva, incluso una xerosis,
- para prevenir y/o tratar los trastornos, particularmente estéticos, del cuero cabelludo asociados a un exceso de excreción y/o de secreción de sebo,

- para prevenir y/o tratar los estados descamativos, ya sean secos o grasos, del cuero cabelludo,
- para mejorar y/o restablecer las defensas antimicrobianas del cuero cabelludo seco o graso,
- para mejorar el confort de las pieles y cueros cabelludos,
- para mejorar la higiene y/o el cuidado del cuero cabelludo,
- 5 – para conferir una sensación de bienestar al cuero cabelludo,
- para preservar y/o reforzar la integridad de las funciones de barrera de la piel del cuero cabelludo,
- para mantener y/o restaurar las propiedades biomecánicas del cuero cabelludo,
- para restablecer una ecoflora equilibrada del cuero cabelludo,
- 10 – para prevenir y/o tratar los pruritos y/o dermatitis seborreicas asociadas a los estados descamativos del cuero cabelludo, y/o
- para prevenir y/o tratar los estados inflamatorios asociados a los estados descamativos del cuero cabelludo.

15 [0112] Ventajosamente, la invención se puede utilizar para prevenir y/o tratar un trastorno de las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

[0113] Como se explica a continuación, los estados descamativos del cuero cabelludo considerados por la invención son distintos a la psoriasis del cuero cabelludo.

20 [0114] De manera más general, la presente invención se puede poner en práctica con respecto a la descamación, particularmente anormal o irregular, de la piel, con el fin de mantener o restaurar la homeostasis de la piel, y en particular las propiedades de barrera de la epidermis. De este modo, la presente invención también se puede aplicar para prevenir y/o tratar un trastorno de las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

25 [0115] Según la gravedad de la desregulación de la descamación, los trastornos de la descamación de la piel subsiguientes pueden competir al dominio cosmético o al dominio terapéutico. Corresponde a los conocimientos generales y la práctica habitual del experto en la materia distinguir los trastornos de la descamación de la piel en función del dominio pertinente.

30 [0116] Una descamación anormal o irregular puede traducirse en un engrosamiento o un adelgazamiento del estrato córneo, a veces acompañado de trastornos de la función de barrera de la piel. En el plano estético, una piel que presenta una descamación anormal puede ser una piel que presente signos de sequedad o de xerosis cutánea, de rugosidad, caspa o escamas.

35 [0117] Cuando la descamación anormal se ve fuertemente agravada, el estado de la piel puede competir al dominio terapéutico y presentar una dermatitis atópica, una ictiosis o una psoriasis.

Biomarcador

40 [0118] Un biomarcador de la invención permite caracterizar ventajosamente la descamación, particularmente anormal, de la piel, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo.

45 [0119] Según una forma de realización de la invención, un aumento o una disminución de la actividad, de la expresión o de la maduración de un biomarcador de la invención puede ser indicativo de una descamación anormal o irregular de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0120] Según una forma de realización preferida, un aumento de la actividad, de la expresión o de la maduración de un biomarcador de la invención puede ser indicativo de un estado descamativo del cuero cabelludo.

50 [0121] Se puede aplicar un biomarcador para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de la piel, y particularmente con respecto a una descamación anormal o irregular de la piel. En particular, el tratamiento cosmético cuya eficacia se caracteriza puede ser un tratamiento de un estado descamativo del cuero cabelludo.

55 [0122] Un aumento o una disminución de la actividad, de la expresión o de la maduración del biomarcador puede ser indicativo de la eficacia de un tratamiento cosmético, particularmente para ejercer un efecto beneficioso sobre una descamación anormal o irregular de la piel, y en particular frente a un estado descamativo del cuero cabelludo.

60 [0123] Una disminución o un aumento de la actividad, de la expresión o de la maduración del biomarcador se puede determinar por comparación con una medida de referencia obtenida según cualquier método conocido por el experto en la materia.

[0124] Una "medida de referencia" al respecto de un parámetro dado es una medida cualitativa o cuantitativa de este parámetro efectuada en condiciones denominadas "controles" o "normales", por ejemplo determinada en

una muestra de referencia, o determinada en una muestra en ausencia de un tratamiento del que se presume que tiene un efecto sobre el parámetro.

5 [0125] Una muestra conveniente para la invención puede ser una muestra de piel aislada tomada de un individuo o de un modelo de piel reconstruida *in vitro*.

10 [0126] Por ejemplo, una medida de referencia para una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención puede ser un valor cuantitativo o cualitativo relativo a la expresión, la maduración o la actividad de dichas secuencias determinado en una muestra de piel fisiológicamente sana, y que presenta una descamación normal o regular, o determinado en una muestra de piel, particularmente que presenta un trastorno de descamación de la piel, antes de un tratamiento cosmético.

15 [0127] Preferiblemente, una medida de referencia es una medida estadística, es decir, que se ha repetido en diferentes muestras para obtener una media.

[0128] La medida de referencia se puede efectuar paralela o secuencialmente a la medida de prueba.

20 [0129] También puede ser una medida "histórica", es decir, efectuada anteriormente a la medida de prueba, y almacenada, por ejemplo en una base de datos, en vista de un uso posterior.

25 [0130] Una comparación de la medida de prueba con una medida de referencia y una observación de una desviación o de una ausencia de desviación entre las dos medidas permite obtener una información en cuanto al parámetro medido, por ejemplo la disminución o el aumento de la expresión, de la maduración o de la actividad de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención.

[0131] Dicha información se puede utilizar posteriormente para determinar la presencia de una descamación normal o regular o, por el contrario, anormal o irregular de una piel.

30 [0132] Cuando un biomarcador de la invención aplicado es una secuencia de aminoácidos, una descamación anormal o irregular de la piel puede traducirse en una desviación de la expresión de esta secuencia en un factor de por lo menos 1,2, preferiblemente de por lo menos 1,5, y de la manera más preferible de por lo menos dos veces el dato de referencia normal.

35 [0133] La invención también se puede efectuar sobre una muestra de piel, tomada a partir de un modelo celular epidérmico, o de una piel aislada reconstruida con el fin de calificar su estado.

40 [0134] Según otro aspecto más, un biomarcador de la invención se puede utilizar para seleccionar, entre un conjunto de agentes activos para prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, un agente activo del que se presume que ejerce el máximo efecto beneficioso con respecto a dicho trastorno.

45 [0135] El conjunto de los activos en el cual se puede realizar una selección de un uso de la invención puede ser el conjunto de los activos habitualmente utilizados para tratar un trastorno de la descamación. Más en particular, un biomarcador de la invención se puede utilizar para la selección de un agente activo lo más adaptado posible al tratamiento de un individuo que presenta un estado descamativo del cuero cabelludo. En tal caso, los activos que se considerarán son los que se apliquen habitualmente para el tratamiento de los estados descamativos.

50 [0136] De este modo, un biomarcador de la invención se puede utilizar ventajosamente para proporcionar un servicio de consejo personalizado para de individuo que presente un trastorno de descamación de la piel y, en particular, que presente un estado descamativo del cuero cabelludo.

55 [0137] Según el grado de desviación del biomarcador con respecto a una referencia normal, el consejero podrá realizar una elección del producto más adaptado para obtener la mejor corrección del biomarcador en relación a la normal, a la vez que se reduce el riesgo de aparición de efectos secundarios o no deseados que podrían resultar perjudiciales para el cumplimiento adecuado del tratamiento.

60 [0138] Según otro aspecto, un biomarcador de la invención también se puede aplicar en un proceso de selección y de constitución de grupos de individuos para la realización de ensayos clínicos dedicados a la evaluación de la eficacia de un producto del que se presume que es activo con respecto a una descamación anormal de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0139] Ventajosamente, para obtener resultados significativos al final de una prueba clínica, un biomarcador de la invención se puede utilizar con el fin de definir grupos de individuos homogéneos que presenten el mismo grado de desviación del biomarcador con respecto a un valor de referencia.

65 [0140] El presente texto describe un procedimiento, en particular *in vitro* o *ex vivo*, para caracterizar un estado de descamación de la piel.

[0141] Tal procedimiento permite caracterizar ventajosamente un trastorno de descamación de la piel resultante de una descamación anormal o irregular, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

5 [0142] Según otra forma de realización, el presente texto describe un procedimiento cosmético, o no terapéutico, en particular *in vitro* o *ex vivo*, para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de la piel, y preferiblemente de un tratamiento de una descamación anormal de la piel, y preferiblemente de un estado descamativo del cuero cabelludo de un individuo que lo necesite, que comprende al menos las etapas consistentes en:

- 10 a) efectuar, antes de la aplicación del tratamiento cosmético, en una primera muestra de piel aislada, y preferiblemente de cuero cabelludo aislado, tomada de dicho individuo, al menos una primera medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención,
- 15 b) efectuar, después de la aplicación del tratamiento cosmético, en una segunda muestra de piel aislada, y preferiblemente de cuero cabelludo aislado, tomada de dicho individuo, al menos una segunda medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos de la invención o de dicha secuencia de ácidos nucleicos de la invención, y
- 20 c) comparar la primera y la segunda medida, particularmente con el fin de deducir una información relativa a un efecto al menos de la aplicación del tratamiento cosmético.

[0143] Es evidente que las mediciones efectuadas en las etapas a) y b) deben ser comparables una a la otra y, por lo tanto, ser relativas al mismo parámetro.

25 [0144] De manera preferida, un tal procedimiento permite resaltar un efecto de un tratamiento cosmético susceptible de normalizar una descamación anormal o irregular de la piel y, en particular, un estado descamativo del cuero cabelludo.

30 [0145] También de manera preferida, un tal procedimiento permite caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético y, en particular, de un tratamiento de un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0146] Una medida cualitativa o cuantitativa de una expresión, de la maduración o de una actividad de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención se puede determinar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia.

35 [0147] Como ejemplo de métodos convenientes para la invención, se pueden mencionar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), cuantitativa (Q-PCR) o no, en presencia o no de transcriptasa inversa (RT-PCR o Q-RT-PCR), Northern Blot, el método de "ensayo de protección de ribonucleasas", los métodos con chips de ADN, los métodos con chips transcriptómicos, los métodos con chips de oligonucleótidos, los métodos de hibridación *in situ*.

[0148] Como ejemplo de agentes convenientes para la detección de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, y en particular de una secuencia de ARNm, se pueden mencionar las sondas de ácidos nucleicos marcadas que se pueden hibridar a una secuencia de ácidos nucleicos de la invención.

45 [0149] Dicha sonda de ácido nucleico se puede obtener fácilmente mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica.

[0150] De este modo, las secuencias de ácidos nucleicos tales como las descritas en el presente texto se pueden utilizar para realizar cebadores de oligonucleótidos sentido y/o antisentido, que se hibriden en condiciones de alta astringencia con al menos una de las secuencias SEQ ID N°: 1, SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3, SEQ ID N°: 4, SEQ ID N°: 5, SEQ ID N°: 6, o SEQ ID N°: 7, un análogo o un fragmento de éstas.

55 [0151] La expresión de una secuencia de ácido nucleico también se puede determinar, de manera indirecta, por la determinación de la expresión de la secuencia de aminoácidos codificada por dicha secuencia, mediante cualquier técnica conocida en el ámbito, tal como Western Blot, ELISA, método de BRADFORD o de LOWRY o, como se indica a continuación, electroforesis en 2D.

60 [0152] Una medida cualitativa o cuantitativa, de una expresión, de la maduración, o de una actividad de una secuencia de aminoácidos de la invención se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia.

65 [0153] En calidad de métodos de detección de la expresión, de la maduración, o de la actividad de una secuencia de aminoácidos, se pueden mencionar el Western blot, el Slot blot, el Dot blot, los métodos ELISA (Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) de tipo singleplex o multiplex, métodos de proteómica o de glicómica, proteómica diferencial por método de electroforesis en 2D, de

coloración de polipéptidos en un gel de poliacrilamida por un colorante a base de plata, por azul de Coomassie o por SYPRO, inmunofluorescencia, absorción UV, métodos inmunohistoquímicos en microscopía tradicional, electrónica o confocal, FRET (fluorescence resonance energy transfer/transferencia de energía por resonancia de fluorescencia), métodos de TR-FRET (time resolved FRET/FRET con resolución temporal), métodos de FLIM (fluorescence lifetime imaging microscopy/obtención de imágenes por microscopía de tiempo de vida de fluorescencia), métodos de FSPIM (fluorescence spectral imaging microscopy/obtención de imágenes por microscopía de espectro de fluorescencia), métodos de FRAP (fluorescence recovery after photobleaching/recuperación de fluorescencia tras fotoblanqueo), métodos por gen reportero, métodos de AFM (atomic force microscopy/microscopía de fuerza atómica), métodos de resonancia plasmónica de superficie, métodos de microcalorimetría, métodos de citometría de flujo, métodos con biosensores, métodos de radioinmunoensayos (RIA), métodos de focalización isoelectrica y pruebas enzimáticas, métodos que utilizan chips de péptidos, chips de azúcar, chips de anticuerpos, métodos de espectrometría de masas, métodos de espectrometría de tipo SELDI-TOF (Ciphergen) o métodos de cuantificación por espectrometría de masas de tipo MRM (Multiple Reaction Monitoring o monitorización de múltiples reacciones).

[0154] De manera más general, se pueden utilizar en particular métodos de dosificación inmunoenzimáticos a partir de soluciones de proteínas, más cuantitativos y sensibles. Estos métodos de tipo ELISA asocian parejas de anticuerpos de captura y de detección específicos del antígeno al que se dirigen. Se pueden utilizar anticuerpos comerciales o anticuerpos policlonales, monoclonales o recombinantes desarrollados específicamente. También se pueden utilizar técnicas ELISA multiplex de gran capacidad. Se puede por lo tanto citar el método multiplex de tipo anticuerpo en bolas Luminex (por ejemplo, Bioplex de Bio-Rad), el método singleplex o multiplex por quimioluminiscencia de la empresa Mesoscale Discovery (MSD), o de tipo anticuerpo sobre superficie plana ("arrays de anticuerpos") (por ejemplo, método propuesto por la empresa MesoScale Discovery).

[0155] En particular, puede ser ventajoso detectar la expresión de una secuencia de aminoácidos de la invención a través de un anticuerpo, según el caso en forma marcada. Dicho anticuerpo se puede marcar por medio de una sustancia detectable directamente o detectable por reacción con otro reactivo.

[0156] Por "anticuerpo", se pretende designar de manera general anticuerpos monoclonales o policlonales, así como fragmentos de inmunoglobulina susceptibles de unirse un antígeno y que se pueden producir mediante cualquier técnica de ingeniería genética conocida por el experto en la materia o por corte enzimático o químico de anticuerpos intactos.

[0157] Un anticuerpo susceptible de ser utilizado como herramienta de evaluación de un estado de una epidermis se puede obtener mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica, tal como se describe en "Antibodies: A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990).

[0158] Según una forma de realización preferida, puede ser ventajoso detectar la expresión de una secuencia de aminoácidos de la invención por medio de un método proteómico diferencial por método de electroforesis en 2D o por un método de marcaje isobárico iTRAQ, por un método de conteo de espectros (Spectral Counting) libre de marcaje o de tipo SILAC si se trata de cultivos celulares.

[0159] Tal método es conocido por el experto en la técnica y se puede llevar a cabo ventajosamente como se describe en los ejemplos a continuación.

[0160] De manera particular, por "actividad" con respecto a una secuencia de aminoácidos de la invención se entiende una actividad proteolítica como se ha indicado previamente, o una actividad de reducción, de prevención o de tratamiento de un trastorno de descamación de una piel, por ejemplo como se ha definido previamente, y particularmente un estado descamativo del cuero cabelludo.

[0161] Tal actividad se puede determinar por cualquier método conocido por el experto en la materia, como por ejemplo por evaluación de una actividad proteolítica en un substrato habitual de la IDE tal como la insulina, el glucagón o la proteína β -amiloides.

[0162] De manera preferida, la determinación de un estado de la piel o la caracterización de la eficacia de un tratamiento cosmético de la piel se pueden efectuar por medida de la variación de la expresión de una secuencia de aminoácidos de la invención, y preferiblemente representada por una secuencia elegida de entre la SEQ ID N°: 8 a la SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de éstas.

[0163] Los procedimientos de la invención son particularmente ventajosos en la medida en que su realización no necesita recurrir a una técnica invasiva. De este modo, se puede obtener una muestra de epidermis mediante las técnicas denominadas de "stripping" y se puede analizar directamente por una técnica de análisis convencional conocida por el experto en la materia.

5 [0164] Estos "stripping" son superficies adhesivas que se aplican a la superficie de la epidermis como el Blenderm® de 3M, el D'squam (adhesivo comercial de CuDERM), el adhesivo cianoacrilato, el método del "stripping con esmalte" o los corneodiscos. Gracias a estos "strippings", los corneocitos adherentes y el contenido de sus espacios intercelulares se pueden tomar y después someter a una extracción que permite acceder al contenido proteico.

10 [0165] La toma de una muestra conveniente para un procedimiento de la invención también se puede efectuar de manera más directa por "lavados" de la superficie cutánea, mediante, por ejemplo, accesorios de tipo turbina de paletas, de tipo célula en espiral tal y como se describe en la patente FR 2 667 778 asociada a un circuito de fluido, o simplemente por adición/extracción de una gota de tampón a la superficie de la piel.

15 [0166] A título indicativo, se pueden mencionar otros métodos de toma adaptados a la puesta en práctica de la invención, tales como los métodos por raspado de la parte superior del estrato córneo a través de un sistema bilámina. Esta técnica permite recoger escamas que, a continuación, pueden ser directamente analizadas mediante diferentes técnicas para determinar los índices de minerales, aminoácidos o lípidos.

20 [0167] Ventajosamente, uno de los marcadores de la invención se puede poner en práctica con fines de selección preclínica más eficaz y más rigurosa de individuos, para evaluar la eficacia de tratamientos o de activos cosméticos para el cuidado de la piel, y particularmente del cuero cabelludo.

[0168] Asimismo, un biomarcador de la invención se puede utilizar ventajosamente como se ha indicado anteriormente para evaluar la eficacia de un agente activo, *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*.

25 [0169] Igualmente, un biomarcador de la invención se puede aplicar para establecer un consejo personalizado de un tratamiento cosmético para un individuo en función de su perfil de expresión de biomarcadores cutáneos.

Cribado

30 [0170] Según uno de sus aspectos, el presente texto describe el uso de un biomarcador de la invención, para cribar o en un procedimiento de cribado, en particular *in vitro* o *ex vivo*, de agentes activos o de tratamientos físicos para el cuidado de la piel.

35 [0171] Se pueden utilizar particularmente agentes activos o tratamientos físicos cribados para prevenir y/o tratar una descamación anormal o irregular de la piel, y preferiblemente para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo.

40 [0172] Un uso o un procedimiento de cribado puede comprender la comparación de una medida de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención con una medida de referencia.

[0173] Una medida de referencia puede ser tal y como se ha definido previamente.

45 [0174] En particular, una medida de referencia puede ser un valor cuantitativo o cualitativo relativo a la expresión, la maduración o la actividad de dichas secuencias determinado en una muestra en ausencia de agente activo o de tratamiento físico testado.

50 [0175] Así, una medida de referencia se puede obtener repitiendo las etapas de un procedimiento de la invención, y particularmente las etapas a), b) y c) de un procedimiento de la invención como se ha definido previamente, en ausencia de agentes activos, o de tratamientos físicos por testar.

[0176] Una comparación de la medida de prueba con una medida de referencia, y una observación de una desviación o de una ausencia de desviación entre las dos medidas, permite obtener una información en cuanto al efecto del agente activo o del tratamiento físico testado.

55 [0177] La determinación cuantitativa o cualitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención se puede efectuar mediante cualquier método conocido por el experto en la materia, y particularmente como se ha descrito previamente.

60 [0178] Según una forma de realización, el cribado de un agente activo o de un tratamiento físico susceptible de modular la actividad de una secuencia de aminoácidos de la invención puede hacerse por medida de la actividad o de la expresión de una molécula diana que pertenece a las vías de señalización o de metabolismo en las cuales puede estar implicada dicha secuencia de aminoácidos, como por ejemplo un sistema de gen reportero.

65 [0179] Según una forma de realización, un procedimiento de la invención se puede realizar en un sistema acelular, es decir, en un sistema que no comprende células pero que reproduce funciones celulares, o en una muestra celular aislada.

[0180] Un procedimiento conforme a la invención se puede efectuar sobre una muestra celular aislada, una muestra acelular, sobre una secuencia de aminoácidos aislada o sobre una secuencia de ácidos nucleicos aislada de la invención. Estas muestras o secuencias se pueden obtener por biopsia cutánea, a partir de células en cultivo, particularmente a partir de un modelo epidérmico, o de una toma de superficie cutánea no invasiva, particularmente por adhesivo ("stripping con tiras") de estrato córneo o por simple lavado, como se ha descrito anteriormente, incluso, por lo que respecta a las secuencias, por síntesis.

[0181] El uso de estas muestras o secuencias para la realización de un cribado de agentes activos o de tratamientos físicos conforme a la invención está dentro de los conocimientos generales del experto en la materia.

[0182] Ventajosamente, como muestra celular conveniente para la invención se puede mencionar una muestra de queratinocitos o de cualquier otro tipo celular de la piel que exprese una secuencia de aminoácidos de la invención.

[0183] De manera preferida, el cribado de un agente activo o de un tratamiento físico se puede efectuar por medida de la variación de la expresión o de la actividad, en presencia y en ausencia del agente activo o del tratamiento físico cribado, de una secuencia de aminoácidos de la invención, y preferiblemente representada por una secuencia elegida de entre la SEQ ID N°: 8 a la SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de ésta, y preferiblemente elegido de entre la SEQ ID N°: 9 a SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de ésta.

Agente modulador

[0184] En el sentido de la presente invención, por "agente modulador" o "agente activo o un tratamiento físico susceptible de modular la expresión, la maduración o la actividad de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención" se entiende cualquier compuesto o fenómeno físico susceptible de actuar, directamente o indirectamente, sobre al menos una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención, o sobre un elemento de una vía de señalización intra o extracelular, o de una vía metabólica, o de regulación de la transcripción y/o de la traducción que implique dicha secuencia de aminoácidos o dicha secuencia de ácidos nucleicos.

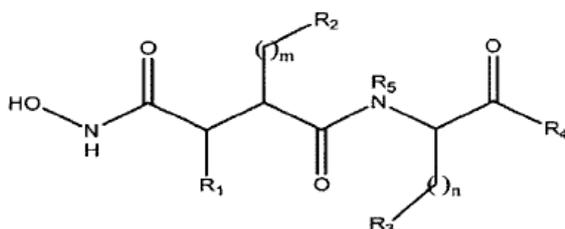
[0185] Los agentes moduladores o los tratamientos físicos preferidos según el presente texto pueden ser compuestos o tratamientos físicos que actúan directamente sobre al menos una secuencia de aminoácidos de la invención o al menos una secuencia de ácido nucleico de la invención con el fin de modular su expresión, o su maduración, o su actividad.

[0186] En el contexto de la invención, por "modular" se entiende, respecto a un efecto dado, la acción de estimular o de inhibir este efecto.

[0187] Los agentes activos o los tratamientos físicos procedentes de un cribado descrito en el presente texto pueden ser utilizados ventajosamente para fines cosméticos, particularmente respecto a trastornos de descamación de la piel, particularmente trastornos de las propiedades de barrera de la piel, y en particular trastornos de las propiedades de barrera del cuero cabelludo.

[0188] Según una forma de realización preferida, un agente modulador de la invención es un agente inhibidor de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención. De manera aún más preferida, un agente modulador es un agente inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención.

[0189] Un agente modulador inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención se puede elegir entre ATP, ADP, N-etilmaleimida, 1,10-fenantrolina, bacitracina, insulina, hGH, PMSF, ácidos grasos tales como el ácido palmítico, el ácido linoleico, el palmitoil-CoA, el linoleoil-CoA, iones metálicos tales como Mg^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Li^+ , dinorfina, ubiquitina, agentes quelantes de metales, especialmente quelantes de Zn tales como DTA, péptidos hidroxamatos de fórmula general siguiente:



en la cual R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son independiente unos de otros, y en la cual

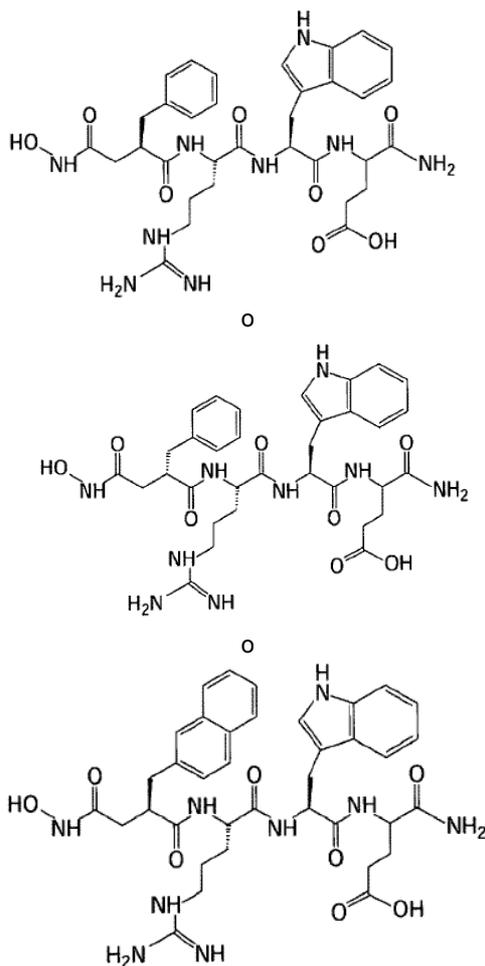
- R₁ es H, OH, O-alquilo(C₁-C₆) o alquilo(C₁-C₆),
- R₂ es un arilo(C₅-C₁₀), un heteroarilo(C₅-C₁₀) que comprende al menos un N, O o S, un fenilo, un naft-1-ilo, un naft-2-ilo, en su caso sustituido por un halógeno, particularmente Cl o F, un alquilo(C₁-C₆), un O-alquilo(C₁-C₆), un nitrilo, un CN, un arilo(C₅-C₁₀), un heteroarilo(C₅-C₁₀) que comprende al menos un N, O o S, o un CO₂H
- R₃ es NHC(=NH)NH₂, NH₂; NHC(O)alquilo(C₁-C₆), o NHC(O)arilo(C₅-C₁₀),
- R₄ es [C(=O)CH(CH₂)_oR₇NH]pH o [C(=O)CH(CH₂)_oR₇NH]pC(=O)Me con R₇ siendo 4-hidroxifenilo, CO₂H, indol-3-ilo, o un fenilo, o varía de 0 a 3, y p varía de 0 a 2,
- R₅ es H o Me,
- R₆ es H o Me,
- m varía de 0 a 3 y n varía de 0 a 3.

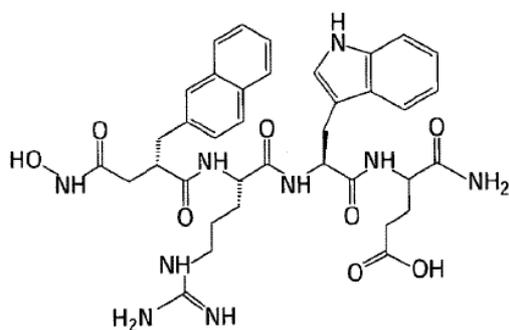
[0190] Los péptidos hidroxamatos convenientes para la invención se describen más particularmente en WO 2008/156701.

[0191] De manera preferida, un péptido hidroxamato puede ser un compuesto de fórmula general (I) precedente, en la cual R₂ es un naft-2-ilo, y R₃ es NHC(=NH)NH₂, y R₁, R₄, R₅ y R₆ son tal como se ha definido previamente

[0192] También de manera preferida, R₂ puede ser un arilo, heteroarilo, un arilo sustituido, un heteroarilo sustituido, un arilo halo-sustituido como un 2-fluorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un heteroarilo halosustituido, un arilo alquil o arilosustituido, un heteroarilo alquilo o arilosustituido, como un 2-tert-butilo, 3-tert-butilo, 4-tert-butilo, fenilo, un 1-naftilo, 2-naftilo, 2-benzotiofeno, trans-CH=CH-fenilo, 2-fenilo, 3-fenilo, o 4-fenilo.

[0193] De manera aún más particular, un péptido hidroxamato se puede elegir entre:





[0194] Además de los agentes inhibidores previamente citados, también se pueden citar, como inhibidores de la IDE, compuestos de tipo nucleósidos fosfatos o fragmentos peptídicos de la IDE, así como ARN interferentes, aptámeros de ADN o ARN o anticuerpos que bloquean el sitio activo o el exosito de la enzima.

5

[0195] Según una forma de realización, un agente modulador, particularmente un agente inhibidor de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención se puede utilizar ventajosamente para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo. De manera preferida, el presente texto describe el uso de un agente modulador inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo.

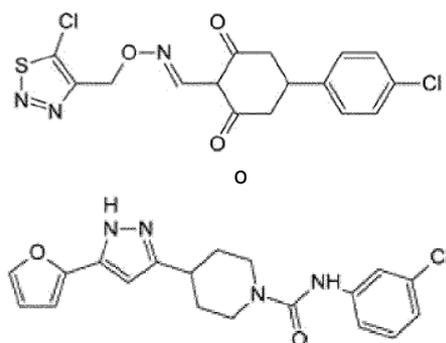
10

[0196] Según otro aspecto, el presente texto también describe agentes moduladores de la invención elegidos entre agentes activadores de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención y particularmente activadores de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención.

15

[0197] Según una forma de realización, un agente modulador activador de la actividad enzimática se puede elegir de entre suramina, somatostatina, radicnina, β -endorfina, dinorfina, ATP, iPPP, ADP, AMP, ácidos grasos, particularmente como el ácido docosahexanoico, y los compuestos de fórmulas siguientes:

20



[0198] Estos compuestos se describen particularmente en Cabrol et al. (PLoSOne, 2009).

[0199] Entre los agentes activadores de la actividad enzimática de la IDE, también se pueden citar los nucleósidos fosfatos, los fragmentos peptídicos de la IDE, o anticuerpos activadores de la enzima.

[0200] Como agente modulador susceptible de ser cribado según un uso o un procedimiento descrito en el presente texto también se pueden mencionar los anticuerpos, particularmente procedentes de bancos de anticuerpos recombinantes, por ejemplo de la empresa ANTIBODIES BY DESIGN, y aptos para bloquear el sitio activo o el exosito de la enzima, o para activar la enzima, por ejemplo por efecto alostérico, o los ARN interferentes, tales como los ARNip, los miARN o los shARN, o los aptámeros de ARN o de ADN.

35

Composiciones

[0201] El presente texto también describe composiciones, particularmente cosméticas, que comprenden en un medio fisiológicamente o cosméticamente aceptable una cantidad eficaz de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, o de por lo menos un agente activo capaz de modular la actividad, la expresión o la maduración de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos.

40

[0202] De forma más particular, el texto describe una composición cosmética que comprende un péptido representado por una secuencia de aminoácidos elegida de entre la SEQ ID N°: 9 a SEQ ID N°: 14, un análogo o un fragmento de ésta o una secuencia de ácidos nucleicos que codifica tal péptido.

5 [0203] En el sentido de la presente invención, por "medio fisiológicamente aceptable" se pretende designar un medio conveniente para la administración de una composición por vía tópica sobre la piel, el cuero cabelludo, o los labios, o por vía oral o por vía parenteral, tal como la vía intradérmica o subcutánea.

10 [0204] Una composición de la invención puede contener adyuvantes habituales en el dominio considerado, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, filtros, absorbentes de olores y materias colorantes.

15 [0205] Las cantidades de los diferentes componentes de las composiciones según la invención son las que se utilizan habitualmente en los dominios considerados.

[0206] La cantidad de secuencia de aminoácidos, o de secuencia de ácidos nucleicos de la invención, o de agente activo contenido en una composición de la invención, también denominada "cantidad eficaz" depende, por supuesto, de la naturaleza del activo y del efecto deseado y, por lo tanto, puede variar en gran medida.

20 [0207] Para dar un orden de magnitud, una composición puede contener una secuencia de aminoácidos, o una secuencia de ácidos nucleicos, o un agente activo conforme a la invención en una cantidad que represente del 0,00001 % al 50 % del peso total de la composición, en particular en una cantidad que represente del 0,001 % al 10 % del peso total de la composición, y particularmente en una cantidad que represente del 0,1 % al 1 % del peso total de la composición.

25 [0208] Según otra forma de realización, una composición cosmética de la invención puede comprender, además, al menos un agente activo cosmético y/o terapéutico adicional.

Activos adicionales

30 [0209] Como ejemplos de agentes activos adicionales utilizables en el marco de la presente invención se pueden mencionar los aceites cosméticos, tales como los aceites de silicona, los aceites vegetales de tipo triglicéridos, los aceites hidrocarbonados como el aceite de PARLEAM y los ésteres de ácidos grasos y de alcohol graso.

35 [0210] También se pueden utilizar otros agentes activos que permitan mejorar el estado de la piel y/o de sus anexos, tales como activos hidratantes o humidificantes o agentes activos que permitan mejorar la barrera lipídica natural, tales como ceramidas, sulfatos de colesterol y/o ácidos grasos, y sus mezclas.

40 [0211] También se pueden utilizar enzimas con actividad sobre la piel y/o sus anexos, tales como proteasas, lipasas, glucosidasas, amidasas, cerebrosidasas y/o melanasas, y sus mezclas.

45 [0212] Como otros ejemplos de agentes activos convenientes para la realización de la presente invención figuran: activos analgésicos, activos antilevaduras, activos antibacterianos, activos antiparasitarios, activos antifúngicos, activos antivirales, activos antiinflamatorios esteroideos, activos anestésicos, activos antipruriginosos, activos queratolíticos, activos antirradicales libres, activos antiseborreicos, activos anticaspa, activos antiacné, activos para prevenir el envejecimiento de la piel y/o para mejorar su estado, activos antidermatitis, activos antiirritantes, activos inmunomoduladores, activos para el tratamiento de la piel seca, activos antitranspirantes, activos antipsoriásicos, activos protectores contra los UV, activos antihistamínicos, activos cicatrizantes, activos autobronceantes, antioxidantes como el té verde o las fracciones activas de éste, glicerina, laponita, cafeína, aceites esenciales aromáticos, colorantes, activos despigmentantes, liporreguladores, activos suavizantes, refrescantes, desodorantes, insensibilizantes, blanqueantes, nutrientes, los activos que disminuyan la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, y sus mezclas.

50 [0213] Asimismo, como activos adicionales se pueden citar el Tween 20 u otros detergentes suaves, agentes quelantes, probióticos, Zn-piritiona u otros antifúngicos, ácido elágico, agentes prodescamantes o/y de *peeling*, compuestos antiprurito, polifenoles y sus derivados, azúcares y azúcares reductores, antiinflamatorios, antisudorales, o antiseborreicos, etc.

55 [0214] Como activos adicionales susceptibles de convenir más particularmente a la invención también se pueden mencionar los microorganismos probióticos, activos prebióticos, activos que favorecen la síntesis de factores de defensa de la piel, activos que permiten restablecer el equilibrio entre diferenciación/proliferación de las células de la epidermis, en particular tales como los activos de tipo retinol o similares al retinol, o activos hidratantes.

Uso cosmético

65

- 5 [0215] El presente texto describe el uso cosmético de una cantidad eficaz de por lo menos un agente modulador de la actividad, de la expresión o de la maduración de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y particularmente un agente modulador como se ha definido previamente, como agente activo para prevenir y/o tratar una descamación anormal o irregular de la piel, en particular un trastorno de las propiedades de barrera del cuero cabelludo, y preferiblemente un estado descamativo del cuero cabelludo.
- 10 [0216] Según una forma de realización preferida, tal uso puede utilizar un agente modulador inhibidor de la actividad, de la expresión o de la maduración de una secuencia de aminoácidos de la invención, y preferiblemente inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención. Dicho agente se puede elegir particularmente de entre los agentes inhibidores definidos previamente.
- 15 [0217] Según otra forma de realización, tal uso puede utilizar un agente modulador activador de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención ventajosamente elegido de entre los agentes activadores definidos previamente.
- 20 [0218] Según otro aspecto, el presente texto describe un procedimiento cosmético, o no terapéutico, para prevenir y/o tratar una descamación anormal o irregular de la piel, y en particular un estado descamativo del cuero cabelludo, en un individuo que lo necesite.
- [0219] Un tal procedimiento puede comprender al menos una etapa que consiste en administrar a dicho individuo al menos una composición que comprende como agente activo al menos un agente modulador de la actividad, de la expresión o de la maduración de dichas secuencias de la invención, particularmente tales como los definidos previamente.
- 25 [0220] Preferiblemente, un agente modulador considerado es un agente inhibidor de la actividad enzimática de una secuencia de aminoácidos de la invención, particularmente como se ha definido previamente.
- 30 [0221] Tal procedimiento o tal uso permite prevenir y/o tratar un trastorno de descamación de la piel, particularmente tal como los que se han definido previamente, y de manera preferida un estado descamativo del cuero cabelludo.
- [0222] Un procedimiento del uso de la invención puede permitir reducir el número y el tamaño de las escamas o caspa.
- 35 [0223] Ventajosamente, un cuero cabelludo puede ver su aspecto estético mejorado y sus propiedades de función de barrera restauradas tras la aplicación de un uso o de un procedimiento descrito previamente.
- [0224] De manera general, tal procedimiento o tal uso permiten reforzar las propiedades de barrera de la piel, y en particular del cuero cabelludo.
- 40 [0225] De manera preferida, tal procedimiento puede comprender la aplicación por vía tópica sobre al menos una parte de la piel de un individuo que lo necesite, en particular sobre el cuero cabelludo, de por lo menos una capa de una composición tópica de la invención.
- 45 [0226] Un procedimiento cosmético por vía tópica como el descrito puede comprender ventajosamente la aplicación de una composición de la invención, en asociación de manera simultánea, sucesiva o separada en el tiempo con una composición cosmética o dermatológica adicional diferenciada de la composición de la invención y destinada al cuidado y/o al maquillaje de la piel, y preferiblemente al cuidado del cuero cabelludo.
- 50 [0227] Según otra forma de realización preferida, tal procedimiento cosmético se puede aplicar por vía oral, particularmente por administración de por lo menos una composición alimenticia o dietética con fines cosméticos.
- [0228] Según otra forma de realización preferida, tal procedimiento cosmético se puede aplicar por vía parenteral. La aplicación por vía parenteral de tal procedimiento cosmético se efectúa con la excepción de cualquier intervención quirúrgica y solo pretende proporcionar un tratamiento superficial de la piel con fines estéticos.
- 55 [0229] Así, tal procedimiento cosmético por vía parenteral se lleva a cabo mediante cualquier técnica de inyección o dispositivo conveniente para una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea.
- 60 [0230] Tal administración se puede efectuar, por ejemplo, por mesoterapia.
- [0231] Un procedimiento cosmético por vía parenteral solo se traduce, por lo tanto, en una fractura superficial de la piel y por consiguiente está fuera de todo marco médico o terapéutico.
- 65

[0232] Para la vía parenteral, se podrá otorgar preferencia alternativamente a la administración por parche de alcance sistémico.

5 [0233] Un procedimiento cosmético como el descrito se puede aplicar de manera diaria, por ejemplo a razón de una única administración al día, o de una administración fraccionada en dos o tres veces al día, por ejemplo una vez por la mañana y una vez por la tarde.

10 [0234] Un procedimiento cosmético según la invención se puede aplicar a lo largo de un período de tiempo que varía de una semana a varias semanas, incluso varios meses, este período pudiendo además ser repetido después de períodos sin tratamiento durante varios meses, incluso varios años.

15 [0235] Como ejemplo de procedimiento cosmético descrito anteriormente se puede prever una administración de una composición de la invención, por ejemplo, en una proporción de 1, 2 o 3 veces al día, o más, y habitualmente a lo largo de una duración prolongada de por lo menos 4 semanas, incluso de 4 a 15 semanas, con uno o varios períodos de interrupción según el caso.

Piel reconstruida

20 [0236] Según otro aspecto, el presente texto describe el uso de una cantidad eficaz de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, o de por lo menos un agente modulador para preparar una piel reconstruida aislada.

25 [0237] Hay un gran interés por desarrollar modelos organotípicos más cercanos a las condiciones *in vivo* para la evaluación de la seguridad y eficacia de los activos y fórmulas para aplicaciones cosméticas y dermatológicas.

[0238] El uso de por lo menos una secuencia de aminoácidos de la invención, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, o de al menos un agente modulador en un medio de cultivo, es susceptible de mejorar la calidad de los modelos desarrollados.

30 [0239] Además, un uso de la invención puede permitir la obtención de un modelo de piel reconstruida aislada que reproduzca la descamación de la piel. En particular, se puede considerar la aplicación de un agente modulador activador, como se ha definido previamente, para la preparación de un modelo de piel que reproduzca una descamación, preferiblemente que reproduzca un estado descamativo.

35 [0240] Según otro aspecto, el presente texto describe un procedimiento de preparación de un modelo celular epitelial pluriestratificado aislado, y preferiblemente una piel reconstruida aislada, que comprende al menos la etapa de poner en contacto al menos una cantidad eficaz de por lo menos una secuencia de aminoácidos, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos conforme a la invención, o de por lo menos un agente modulador, con células susceptibles de generar una piel reconstruida aislada, y particularmente queratinocitos.

40 [0241] Un modelo de piel reconstruida puede comprender diferentes tipos celulares, tales como queratinocitos, fibroblastos, células de Langerhans y melanocitos. Las células de tipo fibroblasto pueden ser irradiadas o no.

45 [0242] Ventajosamente, un modelo de piel reconstruida se puede utilizar como modelo de un cuero cabelludo. Un modelo de cuero cabelludo recostruido aislado se puede aplicar ventajosamente con fines de cribado de nuevos activos convenientes para el cuidado del cuero cabelludo, y más particularmente de nuevos activos anticaspa.

[0243] Tales modelos y su preparación son conocidos por el experto en la materia.

50 [0244] Según otro aspecto más, el presente texto también describe un procedimiento de preparación de un modelo celular epitelial pluriestratificado, preferiblemente un modelo de piel reconstruida, que comprende al menos una etapa de puesta en cultivo de células de por lo menos un tipo celular de dicho modelo, donde dichas células han sido modificadas genéticamente para suprimir o para aumentar la expresión de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención.

55 [0245] La obtención de células genéticamente modificadas para suprimir la expresión de una secuencia de aminoácidos o de una secuencia de ácidos nucleicos de la invención, células denominadas "knock-out", se puede realizar por cualquier método conocido por el experto en la materia.

60 [0246] Por ejemplo, tales células se pueden obtener por transfección y recombinación homóloga de un fragmento de ácido nucleico que se inserta o adopta la ubicación del gen que expresa la secuencia de aminoácidos cuya expresión se desea suprimir.

65 [0247] Del mismo modo, puede ser posible suprimir la expresión de un gen dado por transfección en la célula de una secuencia de ácido nucleico que codifica un ARN interferente específico del ARNm procedente del gen cuya expresión se desea suprimir.

[0248] La obtención de células modificadas genéticamente para aumentar la expresión de una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácidos nucleicos de la invención se puede realizar por cualquier método conocido por el experto en la materia.

5

[0249] Por ejemplo, tales células se pueden obtener por transfección de plásmido comprendiendo un gen que codifica una secuencia de aminoácidos de la invención bajo el control de un promotor. El promotor utilizado puede permitir la expresión del gen de manera inducible o constitutiva o de manera específica para un tejido.

10

[0250] Igualmente, es posible utilizar diferentes vectores de transfección que permitan la introducción del gen que se desea expresar en los cromosomas de las células por transfectar.

[0251] Todas estas técnicas de biología molecular que permiten reprimir o aumentar la expresión de un gen son conocidas por el experto en la materia y no necesitan un desarrollo específico.

15

FIGURAS

[0252]

20

Figura 1: representa la ampliación de un punto proteico obtenido por análisis proteómico diferencial por método de electroforesis en 2D identificado como la IDE.

Figura 2: ilustra la representación gráfica de la intensidad del volumen de los puntos observados en la Figura 1.

25

Figura 3: representa la inmunodetección por Western-Blot de la IDE.

Figura 4: representa la intensidad media de las bandas detectadas en el Western-Blot ilustrado por la figura 3.

[0253] En el sentido de la presente invención, "un/a" debe entenderse, excepto si se indica lo contrario, en el sentido de "al menos un/a".

30

[0254] Los ejemplos y las figuras siguientes se presentan a título ilustrativo y no limitativo de la invención.

EJEMPLOS

35

Ejemplo 1

Expresión de la IDE en el cuero cabelludo

1- Materiales y métodos

40

[0255] Se realizó un análisis proteómico diferencial por método de electroforesis en 2D efectuado a partir de tomas no invasivas de cueros cabelludos sin caspa y con caspa.

45

[0256] El estudio se efectúa con 6 voluntarios sin caspa (grado de caspa adherente de 0 a 0,25) y 6 voluntarios con caspa (grado de caspa adherente de 3,25 a 4). Los voluntarios son hombres de pelo corto de 36 a 39 años. La gradación de los estados descamativos de los voluntarios la efectúa un experto según la clasificación estándar siguiente o según una escala de puntuación de la caspa adherente comprendida entre 0 y 5.

50

[0257] Las tomas se efectúan por corneodisco (referencia GODS100, CuDerm) sobre 1 zona de 2 cm. Se usan cuatro corneodiscos de saturación para cada toma. Las proteínas solubles se extraen en un tampón nativo (TBS, 1M de NaCl, 1 % Tritón X100).

55

[0258] Después de la filtración, las proteínas se precipitan por adición de acetona. El sedimento proteico se disuelve en el tampón III de extracción (BioRad; Ref: 163-2104) complementado con 40 mM de DTT.

60

[0259] Para cada muestra correspondiente a un voluntario, se realiza una electroforesis bidimensional según una primera dimensión por separación en IEF pH 3-11 en tira de 11 cm (GE-Healthcare) y según una segunda dimensión en un gel gradiente Critérien 10,5-14 % Bio-Rad) según las recomendaciones de los proveedores.

65

[0260] Después de la coloración de los geles con SyproRuby (referencia S4942, Invitrogen) utilizado según el protocolo del proveedor, se realiza un análisis de imagen con el software PROGENESIS™ después de la obtención de las imágenes según los parámetros siguientes: Excitación: 460/80; Emisión: 620/30; Resolución 50µm; Exposición 3 s; Campo plano: 1 s; exposición 1.

[0261] En una primera etapa, las imágenes se alinean juntas y las intensidades se normalizan. En una segunda etapa, después de haber definido los grupos, se realiza un análisis estadístico mediante el software Progenesis

Samespots (NonLinear Dynamics). Se realiza una selección de los puntos en función del "p value" o valor p (inferior a 0,05), el "fold" o relación de cambio (superior a 2, ratio de intensidad entre el punto el más intenso de un grupo y el punto menos intenso de un otro grupo) y el "q value" o valor q (superior a 0,8).

5 [0262] Los puntos seleccionados a continuación se recortan, las proteínas son digeridas por la tripsina y se analizan mediante LC-MS/MS.

[0263] Se hizo una búsqueda en el banco de proteínas UniRef100.15.3.9606.homo-sapiens para identificar las proteínas.

10 2- Resultados

[0264] La IDE se identifica entre los puntos seleccionados a favor de una sobreexpresión en el grupo descamativo según los criterios definidos previamente.

15 [0265] La ampliación de este punto proteico para cada voluntario, así como la representación gráfica del volumen de los puntos, es dada por las figuras 1 y 2.

20 [0266] Estos resultados validan el uso de la IDE como biomarcador de la piel, en particular de la descamación de la piel, y más particularmente de un estado descamativo del cuero cabelludo. Por lo tanto, la IDE se puede utilizar de manera ventajosa para el cribado de activos para el tratamiento de un estado descamativo del cuero cabelludo o para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de la piel.

25 **Ejemplo 2**

Confirmación por Western Blot de la expresión de la IDE en la piel

1- Materiales y métodos

30 [0267] La concentración de las muestras previamente descritas en el ejemplo 1 se alinea, y se depositan 2 µg en los pocillos de un gel Critérium 10-20 % (BioRad). Las proteínas se separan por electroforesis SDS-PAGE. Después de su transferencia en semi seco sobre una membrana de PVDF según un protocolo estándar, las proteínas se incuban con un anticuerpo primario dirigido contra la proteína de interés durante toda la noche a 4 °C. Un segunda incubación se realiza a continuación con un anticuerpo secundario (acoplado a una peroxidasa) dirigido contra el primer anticuerpo.

[0268] Se utiliza un kit de electro-quimioluminiscencia para la revelación de las proteínas seleccionadas como diana.

40 [0269] La imagen se adquiere en el FluorSmax (Biorad) y las bandas se cuantifican con ayuda del software Quantity-One (Biorad). Se utilizó un anticuerpo comercial anti-IDE en dilución de 1/5000⁸ (referencia AB28560, AbCam)

45 2- Resultados

[0270] La figura 3 muestra la imagen del Western Blot obtenido. La intensidad media de las bandas detectadas está representada por el histograma de la figura 4.

50 [0271] La inmunodetección de la IDE muestra una sobreexpresión en los sujetos con caspa. Esta observación confirma las identificaciones diferenciales observadas en el ejemplo 1.

BIBLIOGRAFÍA

55 [0272]

Ali et al. (2009). "The insulin degrading enzyme binding domain of varicella-zoster virus (VZV) glycoprotein E is important for cell-to-cell spread and VZV infectivity, while a glycoprotein I binding domain is essential for infection." *Virology* 386(2): 270-279.

60 Cabrol et al. (2009). "Small-molecule activators of insulin-degrading enzyme discovered through high-throughput compound screening." *PLoS One* 4(4): e5274.

Camberos et al. (2001). "ATP inhibits insulin-degrading enzyme activity." *Exp Biol Med (Maywood)* 226(4): 334-341.

Groves et al. (2003). "Association and haplotype analysis of the insulin-degrading enzyme (IDE) gene, a strong positional and biological candidate for type 2 diabetes susceptibility." *Diabetes* 52(5): 1300-1305.

65 Guo et al. (2010). "Molecular Basis for the Recognition and Cleavages of IGF-II, TGF-alpha, and Amylin by Human Insulin-Degrading Enzyme." *J Mol Biol* 395(2) : 430-443.

Kim et al. (2007). "Decreased catalytic activity of the insulin-degrading enzyme in chromosome 10-linked Alzheimer disease families." *J Biol Chem* 282(11): 7825-7832.

Miners et al. (2009). "Neprilysin and insulin-degrading enzyme levels are increased in Alzheimer disease in relation to disease severity." *J Neuropathol Exp Neurol* 68(8): 902-914.

5 Radulescu et al. (2007). "Immunohistochemical démonstration of the zinc metalloprotease insulin-degrading enzyme in normal and malignant human breast: Correlation with tissue insulin levels." *Int J Oncol* 30:73-80.

Shearer et al. (1997). "Insulin is degraded extracellularly in wounds by insulin-degrading enzyme (EC 3.4.24.56)." *Am J Physiol* 273(4 Pt 1): E657-664.

Kyte et al. (1982), *J Mol Biol*, 157: 105.

10 Mehul et al. (2000) "Identification and Cloning of a New Calmodulin-like Protein from Human Epidermis" *J Biol Chem* 275(17): 12841-12847

Sambrook et al. (1989), Vol. I-III, Coldspring Harbor Laboratory, Coldspring Harbor Press, NY.

« Antibodies: A Laboratory Manual », Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990).

15 LISTADO DE SECUENCIAS

[0273]

<110> L'OREAL

<120> Uso de IDE como biomarcador de un estado del cuero cabelludo

<130> PR94529

20 <150> FR1060429
<151> 2010-12-13
<150> US61457083
<151> 2010-12-23

<160> 14

25 <170> BiSSAP 1.0

<210> 1
<211> 3060
<212> ADN
<213> Homo sapiens

30 <220>
<221> fuente
<222> 1..3060
<223> /mol_type="ADN"
/organism="Homo sapiens"

35 <400> 1

ES 2 671 226 T3

atgcgggtacc	ggctagcgtg	gcttctgcac	cccgcactgc	ccagcacctt	ccgctcagtc	60
ctcggcgccc	gcctgccgcc	tccggagcgc	ctgtgtgggt	tccaaaaaaa	gacttacagc	120
aaaatgaata	atccagccat	caagagaata	ggaaatcaca	ttaccaagtc	tcctgaagac	180
aagcgagaat	atcgagggct	agagctggcc	aatggatatca	aagtacttct	tatcagtgat	240
cccaccacgg	ataagtcatc	agcagcactt	gatgtgcaca	taggttcatt	gtcggatcct	300
cctaatattg	ctggcttaag	tcatttttgt	gaacatatgc	tttttttggg	aacaaagaaa	360
taccctaaag	aaaatgaata	cagccagttt	ctcagtgagc	atgcaggaag	ttcaaagtc	420
tttactagtg	gagagcatac	caattactat	tttgatgttt	ctcatgaaca	cctagaaggt	480
gccctagaca	ggtttgcaca	gttttttctg	tgccccttgt	tcgatgaaag	ttgcaaagac	540
agagaggtga	atgcagttga	ttcagaacat	gagaagaatg	tgatgaatga	tgccctggaga	600
ctctttcaat	tggaaaaagc	tacaggggat	cctaaacacc	ccttcagtaa	atttgggaca	660
ggtaacaaat	atactctgga	gactagacca	aaccaagaag	gcattgatgt	aagacaagag	720
ctactgaaat	tccattctgc	ttactattca	tccaacttaa	tggctgtttg	tgtttttaggt	780
cgagaatctt	tagatgactt	gactaatctg	gtggtaaagt	tattttctga	agtagagaac	840
aaaaatgttc	cattgccaga	atttctctgaa	caccctttcc	aagaagaaca	tcttaaaaa	900
ctttacaaaa	tagtaccat	taaagatatt	aggaatctct	atgtgacatt	tcccatacct	960
gaccttcaga	aatactacaa	atcaaatcct	ggtcattatc	ttggatcatct	cattgggcat	1020

ES 2 671 226 T3

gaaggtcctg gaagtctggt atcagaactt aagtcaaagg gctggggttaa tactcttggt 1080
 ggtgggcaga aggaaggagc ccgaggtttt atgtttttta tcattaatgt ggacttgacc 1140
 gaggaaggat tattacatgt tgaagatata attttgcaca tgtttcaata cattcagaag 1200
 ttacgtgcag aaggacctca agaatgggtt ttccaagagt gcaaggactt gaatgctggt 1260
 gcttttaggt ttaaagacaa agagaggcca cggggctata catctaagat tgcaggaata 1320
 ttgcattatt atcccctaga agaggtgctc acagcggaat atttactgga agaatttaga 1380
 cctgacttaa tagagatggt tctcgataaa ctcagaccag aaaatgtccg ggttgccata 1440
 gtttctaaat cttttgaagg aaaaactgat cgcacagaag agtgggtatgg aaccagtac 1500
 aaacaagaag ctataccgga tgaagtcac aagaaatggc aaaatgctga cctgaatggg 1560
 aaatttaaac ttctacaaa gaatgaattt attcctacga attttgagat tttaccgtta 1620
 gaaaaagagg cgacaccata ccctgctctt attaaggata cagctatgag caaactttgg 1680
 ttcaaacaag atgataagtt tttttgccc aaggcttgtc tcaactttga attttccagc 1740
 ccatttgctt atgtggacc cttgactgt aacatggcct atttgtacct tgagctcctc 1800
 aaagactcac tcaacgagta tgcatatgca gcagagctag caggcttgag ctatgatctc 1860
 caaaatacca tctatgggat gtatctttca gtgaaagggt acaatgacaa gcagccaatt 1920
 ttactaaaga agattattga gaaaatggct acctttgaga ttgatgaaaa aagatttgaa 1980
 attatcaaag aagcatatat gcgatctctt aacaatttcc gggctgaaca gcctcaccag 2040
 catgccatgt actacctccg cttgctgatg actgaagtgg cctggactaa agatgagtta 2100
 aaagaagctc tggatgatgt aacccttctc cgccttaagg cttcataacc tcagctcctg 2160
 tcacggctgc acattgaagc ctttctccat ggaaacataa caaagcaggc tgcattagga 2220
 attatgcaga tgggtgaaga caccctcatt gaacatgctc ataccaaacc tctcctcca 2280
 agtcagctgg ttcggtatag agaagttcag ctccctgaca gaggatgggt tgtttatcag 2340
 cagagaaatg aagttcacia taactgtggc atcgagatat actaccaaac agacatgcaa 2400
 agcacctcag agaatatgtt tctggagctc ttctgtcaga ttatctcgga accttgcttc 2460
 aacaccctgc gcaccaagga gcagttgggc tataatcgtct tcagcgggccc acgtcgagct 2520
 aatggcatac agggcttgag attcatcacc cagtcagaaa agccacctca ctacctagaa 2580
 agcagagtgg aagctttctt aattaccatg gaaaagtcca tagaggacat gacagaagag 2640
 gccttccaaa aacacattca ggcattagca attcgtcgac tagacaaacc aaagaagcta 2700
 tctgctgagt gtgctaaata ctggggagaa atcatctccc agcaatataa ttttgacaga 2760
 gataacactg aggttgcata ttaaagaca cttaccaagg aagatatcat caaattctac 2820
 aaggaaatgt tggcagtaga tgctccaagg agacataagg tatccgtcca tgttcttgcc 2880

ES 2 671 226 T3

agggaaatgg attcttgtcc tgttggttggga gagttcccat gtcaaatga cataaatttg 2940

tcacaagcac cagccttgcc acaacctgaa gtgattcaga acatgaccga attcaagcgt 3000

ggtctgccac tgtttcccct tgtgaaacca catattaact tcatggctgc aaaactctga 3060

5 <210> 2
<211> 60
<212> ADN
<213> Homo sapiens

10 <220>
<221> fuente
<222> 1..60
<223> /mol_type="ADN"
/organism="Homo sapiens"

<400> 2
gggctagagc tgccaatgg tatcaagta cttctatca gtgatccac cacggataag 60

15 <210> 3
<211> 60
<212> ADN
<213> Homo sapiens

20 <220>
<221> fuente
<222> 1..60
<223> /mol_type="ADN" /organism="Homo sapiens"

<400> 3
gaatcttag atgacttgac taatctggtg gtaaagttat ttctgaagt agagaacaaa 60

25 <210> 4
<211> 36
<212> ADN
<213> Homo sapiens

30 <220>
<221> fuente
<222> 1..36
<223> /mol_type="ADN" /organism="Homo sapiens"

<400> 4
ggttacaatg acaagcagcc aattttacta aagaag 36

35 <210> 5
<211> 27
<212> ADN
<213> Homo sapiens

40 <220>
<221> fuente
<222> 1..27
<223> /mol_type="ADN"
/organism="Homo sapiens"

<400> 5
atggctacct ttgagattga tgaaaaa 27

ES 2 671 226 T3

<210> 6
 <211> 204
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..204
 <223> /mol_type="ADN"
 /organism="Homo sapiens"

10 <400> 6

```

accaaggagc agttgggcta tatcgtcttc agcgggccac gtcgagctaa tggcatacag      60
ggcttgagat tcatcatcca gtcagaaaag ccacctcact acctagaaag cagagtggaa    120
gctttcttaa ttaccatgga aaagtccata gaggacatga cagaagagggc cttccaaaaa    180
cacattcagg cattagcaat tcgt                                             204
  
```

15 <210> 7
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> fuente
 <222> 1..63
 20 <223> /mol_type="ADN" /organism="Homo sapiens"

<400> 7

```

acacttacca aggaagatat catcaaattc tacaaggaaa tgttggcagt agatgctcca      60
agg                                                                      63
  
```

25 <210> 8
 <211> 1019
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 30 <222> 1..1019
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 8

ES 2 671 226 T3

Met	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ala	Trp	Leu	Leu	His	Pro	Ala	Leu	Pro	Ser	Thr
1				5					10					15	
Phe	Arg	Ser	Val	Leu	Gly	Ala	Arg	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Arg	Leu	Cys
			20					25					30		
Gly	Phe	Gln	Lys	Lys	Thr	Tyr	Ser	Lys	Met	Asn	Asn	Pro	Ala	Ile	Lys
		35					40					45			
Arg	Ile	Gly	Asn	His	Ile	Thr	Lys	Ser	Pro	Glu	Asp	Lys	Arg	Glu	Tyr
	50					55					60				
Arg	Gly	Leu	Glu	Leu	Ala	Asn	Gly	Ile	Lys	Val	Leu	Leu	Ile	Ser	Asp

ES 2 671 226 T3

65					70					75				80	
Pro	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Ser	Ala	Ala	Leu	Asp	Val	His	Ile	Gly	Ser
				85					90					95	
Leu	Ser	Asp	Pro	Pro	Asn	Ile	Ala	Gly	Leu	Ser	His	Phe	Cys	Glu	His
			100					105					110		
Met	Leu	Phe	Leu	Gly	Thr	Lys	Lys	Tyr	Pro	Lys	Glu	Asn	Glu	Tyr	Ser
		115						120				125			
Gln	Phe	Leu	Ser	Glu	His	Ala	Gly	Ser	Ser	Asn	Ala	Phe	Thr	Ser	Gly
	130						135				140				
Glu	His	Thr	Asn	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Val	Ser	His	Glu	His	Leu	Glu	Gly
145					150					155				160	
Ala	Leu	Asp	Arg	Phe	Ala	Gln	Phe	Phe	Leu	Cys	Pro	Leu	Phe	Asp	Glu
				165					170					175	
Ser	Cys	Lys	Asp	Arg	Glu	Val	Asn	Ala	Val	Asp	Ser	Glu	His	Glu	Lys
			180						185				190		
Asn	Val	Met	Asn	Asp	Ala	Trp	Arg	Leu	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Ala	Thr
		195					200					205			
Gly	Asn	Pro	Lys	His	Pro	Phe	Ser	Lys	Phe	Gly	Thr	Gly	Asn	Lys	Tyr
	210						215					220			
Thr	Leu	Glu	Thr	Arg	Pro	Asn	Gln	Glu	Gly	Ile	Asp	Val	Arg	Gln	Glu
225					230					235				240	
Leu	Leu	Lys	Phe	His	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Asn	Leu	Met	Ala	Val
				245					250					255	
Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Glu	Ser	Leu	Asp	Asp	Leu	Thr	Asn	Leu	Val	Val
			260					265				270			
Lys	Leu	Phe	Ser	Glu	Val	Glu	Asn	Lys	Asn	Val	Pro	Leu	Pro	Glu	Phe
		275					280					285			
Pro	Glu	His	Pro	Phe	Gln	Glu	His	Leu	Lys	Gln	Leu	Tyr	Lys	Ile	
	290					295				300					
Val	Pro	Ile	Lys	Asp	Ile	Arg	Asn	Leu	Tyr	Val	Thr	Phe	Pro	Ile	Pro
305					310					315				320	
Asp	Leu	Gln	Lys	Tyr	Tyr	Lys	Ser	Asn	Pro	Gly	His	Tyr	Leu	Gly	His
				325					330					335	
Leu	Ile	Gly	His	Glu	Gly	Pro	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Leu	Lys	Ser
			340					345					350		
Lys	Gly	Trp	Val	Asn	Thr	Leu	Val	Gly	Gly	Gln	Lys	Glu	Gly	Ala	Arg
		355					360					365			
Gly	Phe	Met	Phe	Phe	Ile	Ile	Asn	Val	Asp	Leu	Thr	Glu	Glu	Gly	Leu
	370					375					380				
Leu	His	Val	Glu	Asp	Ile	Ile	Leu	His	Met	Phe	Gln	Tyr	Ile	Gln	Lys
385					390					395				400	
Leu	Arg	Ala	Glu	Gly	Pro	Gln	Glu	Trp	Val	Phe	Gln	Glu	Cys	Lys	Asp
				405					410					415	
Leu	Asn	Ala	Val	Ala	Phe	Arg	Phe	Lys	Asp	Lys	Glu	Arg	Pro	Arg	Gly
		420						425					430		
Tyr	Thr	Ser	Lys	Ile	Ala	Gly	Ile	Leu	His	Tyr	Tyr	Pro	Leu	Glu	Glu
		435					440					445			
Val	Leu	Thr	Ala	Glu	Tyr	Leu	Glu	Glu	Phe	Arg	Pro	Asp	Leu	Ile	
	450					455				460					
Glu	Met	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Arg	Pro	Glu	Asn	Val	Arg	Val	Ala	Ile
465					470					475				480	
Val	Ser	Lys	Ser	Phe	Glu	Gly	Lys	Thr	Asp	Arg	Thr	Glu	Glu	Trp	Tyr
				485					490					495	
Gly	Thr	Gln	Tyr	Lys	Gln	Glu	Ala	Ile	Pro	Asp	Glu	Val	Ile	Lys	Lys
			500					505					510		
Trp	Gln	Asn	Ala	Asp	Leu	Asn	Gly	Lys	Phe	Lys	Leu	Pro	Thr	Lys	Asn
		515					520					525			
Glu	Phe	Ile	Pro	Thr	Asn	Phe	Glu	Ile	Leu	Pro	Leu	Glu	Lys	Glu	Ala
	530					535					540				
Thr	Pro	Tyr	Pro	Ala	Leu	Ile	Lys	Asp	Thr	Ala	Met	Ser	Lys	Leu	Trp
545					550					555				560	
Phe	Lys	Gln	Asp	Asp	Lys	Phe	Phe	Leu	Pro	Lys	Ala	Cys	Leu	Asn	Phe
				565					570					575	

ES 2 671 226 T3

Glu Phe Phe Ser Pro Phe Ala Tyr Val Asp Pro Leu His Cys Asn Met
 580 585 590
 Ala Tyr Leu Tyr Leu Glu Leu Leu Lys Asp Ser Leu Asn Glu Tyr Ala
 595 600 605
 Tyr Ala Ala Glu Leu Ala Gly Leu Ser Tyr Asp Leu Gln Asn Thr Ile
 610 615 620
 Tyr Gly Met Tyr Leu Ser Val Lys Gly Tyr Asn Asp Lys Gln Pro Ile
 625 630 635 640
 Leu Leu Lys Lys Ile Ile Glu Lys Met Ala Thr Phe Glu Ile Asp Glu
 645 650 655
 Lys Arg Phe Glu Ile Ile Lys Glu Ala Tyr Met Arg Ser Leu Asn Asn
 660 665 670
 Phe Arg Ala Glu Gln Pro His Gln His Ala Met Tyr Tyr Leu Arg Leu
 675 680 685
 Leu Met Thr Glu Val Ala Trp Thr Lys Asp Glu Leu Lys Glu Ala Leu
 690 695 700
 Asp Asp Val Thr Leu Pro Arg Leu Lys Ala Phe Ile Pro Gln Leu Leu
 705 710 715 720
 Ser Arg Leu His Ile Glu Ala Leu Leu His Gly Asn Ile Thr Lys Gln
 725 730 735
 Ala Ala Leu Gly Ile Met Gln Met Val Glu Asp Thr Leu Ile Glu His
 740 745 750
 Ala His Thr Lys Pro Leu Leu Pro Ser Gln Leu Val Arg Tyr Arg Glu
 755 760 765
 Val Gln Leu Pro Asp Arg Gly Trp Phe Val Tyr Gln Gln Arg Asn Glu
 770 775 780
 Val His Asn Asn Cys Gly Ile Glu Ile Tyr Tyr Gln Thr Asp Met Gln
 785 790 795 800
 Ser Thr Ser Glu Asn Met Phe Leu Glu Leu Phe Cys Gln Ile Ile Ser
 805 810 815
 Glu Pro Cys Phe Asn Thr Leu Arg Thr Lys Glu Gln Leu Gly Tyr Ile
 820 825 830
 Val Phe Ser Gly Pro Arg Arg Ala Asn Gly Ile Gln Gly Leu Arg Phe
 835 840 845
 Ile Ile Gln Ser Glu Lys Pro Pro His Tyr Leu Glu Ser Arg Val Glu
 850 855 860
 Ala Phe Leu Ile Thr Met Glu Lys Ser Ile Glu Asp Met Thr Glu Glu
 865 870 875 880
 Ala Phe Gln Lys His Ile Gln Ala Leu Ala Ile Arg Arg Leu Asp Lys
 885 890 895
 Pro Lys Lys Leu Ser Ala Glu Cys Ala Lys Tyr Trp Gly Glu Ile Ile
 900 905 910
 Ser Gln Gln Tyr Asn Phe Asp Arg Asp Asn Thr Glu Val Ala Tyr Leu
 915 920 925
 Lys Thr Leu Thr Lys Glu Asp Ile Ile Lys Phe Tyr Lys Glu Met Leu
 930 935 940
 Ala Val Asp Ala Pro Arg Arg His Lys Val Ser Val His Val Leu Ala
 945 950 955 960
 Arg Glu Met Asp Ser Cys Pro Val Val Gly Glu Phe Pro Cys Gln Asn
 965 970 975
 Asp Ile Asn Leu Ser Gln Ala Pro Ala Leu Pro Gln Pro Glu Val Ile
 980 985 990
 Gln Asn Met Thr Glu Phe Lys Arg Gly Leu Pro Leu Phe Pro Leu Val
 995 1000 1005
 Lys Pro His Ile Asn Phe Met Ala Ala Lys Leu
 1010 1015

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..20
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 9

Gly Leu Glu Leu Ala Asn Gly Ile Lys Val Leu Leu Ile Ser Asp Pro
 1 5 10 15
 Thr Thr Asp Lys
 20

<210> 10
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..20
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 10

Glu Ser Leu Asp Asp Leu Thr Asn Leu Val Val Lys Leu Phe Ser Glu
 1 5 10 15
 Val Glu Asn Lys
 20

<210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..12
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 11

Gly Tyr Asn Asp Lys Gln Pro Ile Leu Leu Lys Lys
 1 5 10

<210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..9
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 12

Met Ala Thr Phe Glu Ile Asp Glu Lys
 1 5

5 <210> 13
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..68
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

<400> 13

Thr Lys Glu Gln Leu Gly Tyr Ile Val Phe Ser Gly Pro Arg Arg Ala
 1 5 10 15
 Asn Gly Ile Gln Gly Leu Arg Phe Ile Ile Gln Ser Glu Lys Pro Pro
 20 25 30
 His Tyr Leu Glu Ser Arg Val Glu Ala Phe Leu Ile Thr Met Glu Lys
 35 40 45
 Ser Ile Glu Asp Met Thr Glu Glu Ala Phe Gln Lys His Ile Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ala Ile Arg
 65

15 <210> 14
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..21
 <223> /mol_type="protein"
 /organism="Homo sapiens"

25 <400> 14

Thr Leu Thr Lys Glu Asp Ile Ile Lys Phe Tyr Lys Glu Met Leu Ala
 1 5 10 15
 Val Asp Ala Pro Arg
 20

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso *in vitro* o *ex vivo* (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID N°: 1, un análogo o un fragmento de la SEQ ID N°: 1, donde dicho análogo tiene una identidad de secuencia de por lo menos un 85 % con la secuencia SEQ ID N°: 1 y codifica una secuencia de aminoácidos con una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia SEQ ID N°: 1, dicho fragmento que comprende de 9 a 300 pares de bases consecutivos de la secuencia SEQ ID N°: 1 y codifica una secuencia de aminoácidos con una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia SEQ ID N°: 1, o (ii) por lo menos de dicha secuencia de ácidos nucleicos, como biomarcador de un estado descamativo del cuero cabelludo.
- 10 2. Uso según la reivindicación precedente, donde dicha secuencia de ácidos nucleicos se elige de entre la SEQ ID N°: 2 a la SEQ ID N°: 7, o un análogo de ésta, donde dicho análogo tiene una identidad de secuencia de por lo menos un 85 % con dicha secuencia de ácidos nucleicos y codifica una secuencia de aminoácidos con una actividad biológica de la misma naturaleza que la secuencia de aminoácidos codificada por dicha secuencia de ácidos nucleicos.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 o 2, donde dicha secuencia de aminoácidos se elige de entre la SEQ ID N°: 8 a la SEQ ID N°: 14, o un análogo de ésta, donde dicho análogo tiene una identidad de secuencia de por lo menos un 85 % con dicha secuencia de aminoácidos y tiene una actividad biológica de la misma naturaleza que dicha secuencia de aminoácidos.
- 20 4. Uso *in vitro* o *ex vivo* (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos tal y como se define en las reivindicaciones 1 o 2, para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de un estado descamativo del cuero cabelludo.
- 25 5. Uso *in vitro* o *ex vivo* (i) de por lo menos una secuencia de aminoácidos tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o (ii) de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos tal y como se define en las reivindicaciones 1 o 2, para seleccionar, entre un conjunto de agentes activos conocidos para prevenir y/o tratar un estado descamativo del cuero cabelludo, un agente activo del que se presume que ejerce un efecto beneficioso máximo con respecto a dicho estado descamativo.
6. Procedimiento *in vitro* o *ex vivo* para caracterizar un estado descamativo del cuero cabelludo que comprende al menos las etapas consistentes en:
- 30 a) efectuar, en una muestra aislada de un cuero cabelludo, una medida de la expresión, de la maduración o de la actividad de una secuencia de aminoácidos tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 3, y
d) comparar dicha medida efectuada en la etapa a) con una medida de referencia;
- siendo un aumento de la actividad, de la expresión o de la maduración de dicha secuencia de aminoácidos indicativo de un estado descamativo del cuero cabelludo.
- 35 7. Procedimiento cosmético, *in vitro* o *ex vivo*, para caracterizar la eficacia de un tratamiento cosmético de un estado descamativo del cuero cabelludo en un individuo que lo necesite, que comprende al menos las etapas consistentes en:
- 40 a) efectuar, antes de la aplicación del tratamiento cosmético, en una primera muestra aislada de cuero cabelludo tomada de dicho individuo, al menos una primera medida de la expresión, de la maduración o de la actividad de por lo menos una secuencia de aminoácidos tal y como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o de por lo menos una secuencia de ácidos nucleicos tal y como se define en las reivindicaciones 1 o 2,
b) efectuar, después de la aplicación del tratamiento cosmético, en una segunda muestra aislada de cuero cabelludo tomada de dicho individuo, al menos una segunda medida cualitativa o cuantitativa de la expresión, de la maduración o de la actividad de dicha secuencia de aminoácidos o de dicha secuencia de ácidos nucleicos, y
45 c) comparar la primera y la segunda medida, particularmente con el fin de deducir una información relativa a al menos un efecto de la aplicación del tratamiento cosmético.
- 50 8. Péptido aislado elegido entre la SEQ ID N°: 9 a la SEQ ID N°: 14, o un análogo que tiene una identidad de secuencia de por lo menos un 85 % con dicho péptido aislado y que tiene una actividad biológica de la misma naturaleza que dicho péptido aislado.

9. Composición que comprende un péptido como se define según la reivindicación precedente o una secuencia de ácidos nucleicos que codifica tal péptido.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1

ATGCGGTACCGGCTAGCGTGGCTTCTGCACCCCGCACTGCCAGCACCTTCCGCTCAGTCCTCGGC
 GCCCGCCTGCCGCCTCCGGAGCGCCTGTGTGGTTTCCAAAAAAGACTTACAGCAAAATGAATAAT
 CCAGCCATCAAGAGAATAGGAAATCACATTACCAAGTCTCCTGAAGACAAGCGAGAATATCGAGGG
 CTAGAGCTGGCCAATGGTATCAAAGTACTTCTTATCAGTGATCCCACCACGGATAAGTCATCAGCA
 GCACTTGATGTGCACATAGGTTTATTGTCGGATCCTCCAAATATTGCTGGCTTAAGTCATTTTTGT
 GAACATATGCTTTTTTTGGGAACAAAGAAATACCTTAAAGAAAATGAATACAGCCAGTTTCTCAGT
 GAGCATGCAGGAAGTTCAAATGCCTTTACTAGTGGAGAGCATACCAATTAATTTTTGATGTTTTCT
 CATGAACACCTAGAAGGTGCCCTAGACAGGTTTGACAGTTTTTTCTGTGCCCTTGTTTCGATGAA
 AGTTGCAAAGACAGAGAGGTGAATGCAGTTGATTTCAGAACATGAGAAGAATGTGATGAATGATGCC
 TGGAGACTCTTTCAATTGGAAAAAGCTACAGGGAAATCCTAAACACCCCTTTCAGTAAATTTGGGACA
 GGTAACAAATATACTCTGGAGACTAGACCAAACCAAGAAGGCATTGATGTAAGACAAGAGCTACTG
 AAATTCATTCTGCTTACTATTTCATCCAACCTTAATGGCTGTTTGTGTTTTAGGTCGAGAATCTTTA
 GATGACTTGACTAATCTGGTGGTAAAGTTATTTTTCTGAAGTAGAGAACAAAAATGTTCCATTGCCA
 GAATTTCTGAACACCCCTTTCCAAGAAGAACATCTTAAACAACCTTTACAAAATAGTACCCATTTAA
 GATATTAGGAATCTCTATGTGACATTTCCCATACCTGACCTTCAGAAATACTACAAATCAAATCCT
 GGTCAATTATCTTGGTCATCTCATTGGGCATGAAGGCTCCTGGAAGTCTGTTATCAGAAGTTAAGTCA
 AAGGGCTGGGTTAATACTCTTGTGGTGGGCAGAAGGAAGGAGCCCGAGGTTTTATGTTTTTTATC
 ATTAATGTGGACTTGACCGAGGAAGGATTATTACATGTTGAAGATATAATTTTGCACATGTTTTCAA
 TACATTCAGAAGTTACGTGCAGAAGGACCTCAAGAATGGGTTTTCCAAGAGTGCAAGGACTTGAAT
 GCTGTTGCTTTTTAGGTTTAAAGACAAAGAGAGGGCCACGGGGCTATACATCTAAGATTGCAGGAATA
 TTGCATTATTATCCCCTAGAAGAGGTGCTCACAGCGGAATATTTACTGGAAGAATTTAGACCTGAC
 TTAATAGAGATGGTTCTCGATAAACTCAGACCAGAAAATGTCCGGGTTGCCATAGTTTTCTAAATCT
 TTTGAAGGAAAACTGATCGCACAGAAGAGTGGTATGGAACCCAGTACAAACAAGAAGCTATACCG
 GATGAAGTCATCAAGAAATGGCAAAATGCTGACCTGAATGGGAAATTTAACTTCTACAAAGAAT
 GAATTTATTCTACGAATTTTGGATTTTACCGTTAGAAAAAGAGGCGACACCATAACCTGCTCTT
 ATTAAGGATACAGCTATGAGCAAACCTTTGGTTCAAACAAGATGATAAGTTTTTTTTGCCGAAGGCT
 TGTCTCAACTTTGAATTTTTAGCCCATTTGCTTATGTGGACCCCTTGCACGTAAACATGGCCTAT
 TTGTACCTTGAGCTCCTCAAAGACTCACTCAACGAGTATGCATATGCAGCAGAGCTAGCAGCTTG
 AGCTATGATCTCAAATAACCATCTATGGGATGTATCTTTTCAGTGAAGGTTACAATGACAAGCAG
 CCAATTTTACTAAAGAAGATTATTGAGAAAATGGTACCTTTGAGATTGATGAAAAAAGATTTGAA
 ATTATCAAAGAAGCATATATGCGATCTCTTAACAATTTCCGGGCTGAACAGCCTCACAGCATGCC
 ATGTACTACCTCCGCTTGCTGATGACTGAAGTGGCCTGGACTAAAGATGAGTTAAAAGAAGCTCTG
 GATGATGTAACCCTTCTCGCCTTAAGGCCTTCATACCTCAGCTCCTGTCACGGCTGCACATTGAA
 GCCCTTCTCCATGGAAACATAACAAAGCAGGCTGCATTAGGAATTATGCAGATGGTTGAAGACACC
 CTCATTGAACATGCTCATACCAAACCTCTCCTTCCAAGTCAGCTGGTTCGGTATAGAGAAGTTTCAG
 CTCCCTGACAGAGGATGGTTTTGTTTATCAGCAGAGAAATGAAGTTCACAATAACTGTGGCATCGAG
 ATATACTACCAAACAGACATGCAAAGCACCTCAGAGAATATGTTTCTGGAGCTCTTCTGTCAGATT
 ATCTCGGAACCTTGCTTCAACACCCCTGCGCACCAAGGAGCAGTTGGGCTATATCGTCTTCAGCGGG
 CCACGTGAGCTAATGGCATAACAGGGCTTGAGATTCATCCTCAGTCAGAAAAGCCACCTCACTAC
 CTAGAAAGCAGAGTGGAAGCTTTCTTAATTACCATGGAAAAGTCCATAGAGGACATGACAGAAGAG
 GCCTTCCAAAAACACATTCAGGCATTAGCAATTCGTGACTAGACAAACCAAAGAAGCTATCTGCT
 GAGTGTGCTAAATACTGGGGAGAAATCATCTCCAGCAATATAATTTTACAGAGATAACACTGAG
 GTTGATATTTAAAGACACTTACCAAGGAAGATATCATCAAATTCACAAGGAAATGTTGGCAGTA
 GATGCTCCAAGGAGACATAAGGTATCCGTCCATGTTCTTGCCAGGGAAATGGATTCTTGTCTGTT
 GTTGGAGAGTTCCCATGTCAAAATGACATAAATTTGTCACAAGCACCAGCCTTGCCACAACCTGAA
 GTGATTGAGAATGACCGAATCAAGCGTGGTCTGCCACTGTTTCCCCTTGTAACCACATATT
 AACTTCATGGCTGCAAACTCTGA

SEQ ID NO: 2

gggctagagctggccaatggtatcaaagtacttcttatcagtgatcccaccacggataag

SEQ ID NO: 3

gaatcttttagatgacttgactaatctggtggttaaagttatcttctgaagtagagaacaaa

SEQ ID NO: 4

ggttacaatgacaagcagccaattttactaaagaag

SEQ ID NO: 5

atggctacctttgagattgatgaaaaa

SEQ ID NO: 6

accaaggagcagttgggtatatcgtcttcagcgggccacgtcgagctaattggcatacag
ggcttgagattcatcatccagtcagaaaagccacctactacctagaaaagcagagtggaa
gctttcttaattaccatggaaaagtcacatagaggacatgacagaagaggccttccaaaaa
cacattcaggcattagcaattcgt

SEQ ID NO: 7

acacttaccaaggaagatatcatcaaattctacaaggaaatggtggcagtagatgctcca
agg

SEQ ID NO: 8

M R Y R L A W L L H P A L P S T F R S V
L G A R L P P P E R L C G F Q K K T Y S
K M N N P A I K R I G N H I T K S P E D
K R E Y R G L E L A N G I K V L L I S D
P T T D K S S A A L D V H I G S L S D P
P N I A G L S H F C E H M L F L G T K K
Y P K E N E Y S Q F L S E H A G S S N A
F T S G E H T N Y Y F D V S H E H L E G
A L D R F A Q F F L C P L F D E S C K D
R E V N A V D S E H E K N V M N D A W R
L F Q L E K A T G N P K H P F S K F G T
G N K Y T L E T R P N Q E G I D V R Q E
L L K F H S A Y Y S S N L M A V C V L G
R E S L D D L T N L V V K L F S E V E N
K N V P L P E F P E H P F Q E E H L K Q
L Y K I V P I K D I R N L Y V T F P I P
D L Q K Y Y K S N P G H Y L G H L I G H
E G P G S L L S E L K S K G W V N T L V
G G Q K E G A R G F M F F I I N V D L T
E E G L L H V E D I I L H M F Q Y I Q K
L R A E G P Q E W V F Q E C K D L N A V
A F R F K D K E R P R G Y T S K I A G I
L H Y Y P L E E V L T A E Y L L E E F R
P D L I E M V L D K L R P E N V R V A I
V S K S F E G K T D R T E E W Y G T Q Y
K Q E A I P D E V I K K W Q N A D L N G

K F K L P T K N E F I P T N F E I L P L
 E K E A T P Y P A L I K D T A M S K L W
 F K Q D D K F F L P K A C L N F E F F S
 P F A Y V D P L H C N M A Y L Y L E L L
 K D S L N E Y A Y A A E L A G L S Y D L
 Q N T I Y G M Y L S V K G Y N D K Q P I
 L L K K I I E K M A T F E I D E K R F E
 I I K E A Y M R S L N N F R A E Q P H Q
 H A M Y Y L R L L M T E V A W T K D E L
 K E A L D D V T L P R L K A F I P Q L L
 S R L H I E A L L H G N I T K Q A A L G
 I M Q M V E D T L I E H A H T K P L L P
 S Q L V R Y R E V Q L P D R G W F V Y Q
 Q R N E V H N N C G I E I Y Y Q T D M Q
 S T S E N M F L E L F C Q I I S E P C F
 N T L R T K E Q L G Y I V F S G P R R A
 N G I Q G L R F I I Q S E K P P H Y L E
 S R V E A F L I T M E K S I E D M T E E
 A F Q K H I Q A L A I R R L D K P K K L
 S A E C A K Y W G E I I S Q Q Y N F D R
 D N T E V A Y L K T L T K E D I I K F Y
 K E M L A V D A P R R H K V S V H V L A
 R E M D S C P V V G E F P C Q N D I N L
 S Q A P A L P Q P E V I Q N M T E F K R
 G L P L F P L V K P H I N F M A A K L -

SEQ ID NO: 9

GLELANGIKVLLISDPTT DK

SEQ ID NO: 10

ESLDDLTLN LVVKLFSEVENK

SEQ ID NO: 11

GYNDKQPILLKK

SEQ ID NO: 12

MATFEIDEK

SEQ ID NO: 13

TKEQLGYIVFSGPRRANGIQGLRFIIQSEKPPHYLESRVEAF LITMEKSIEDMTEEFQKHIQ
ALAIR

SEQ ID NO: 14

TLTKEDI IKFYKEMLA VDAPR

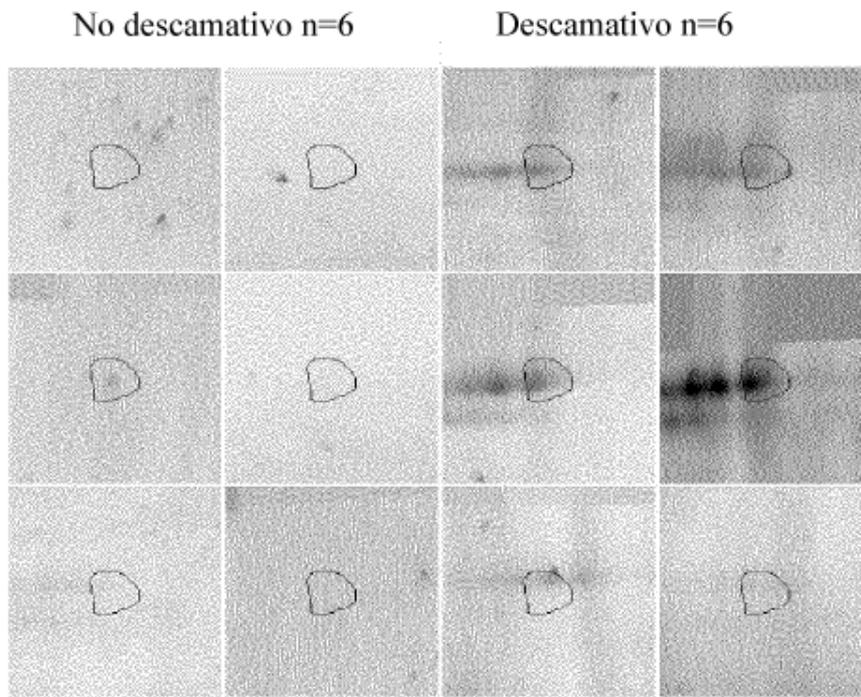


FIGURA 1

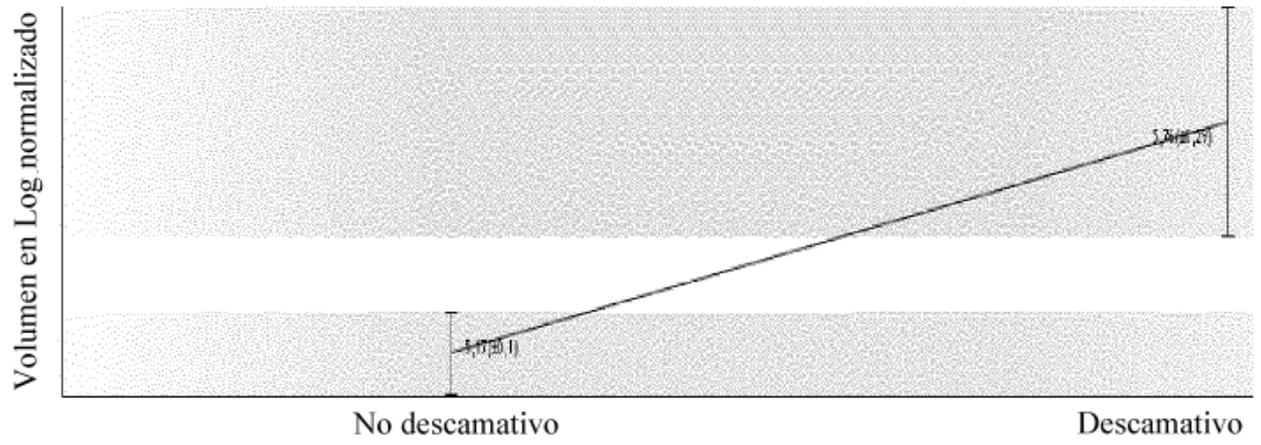


FIGURA 2

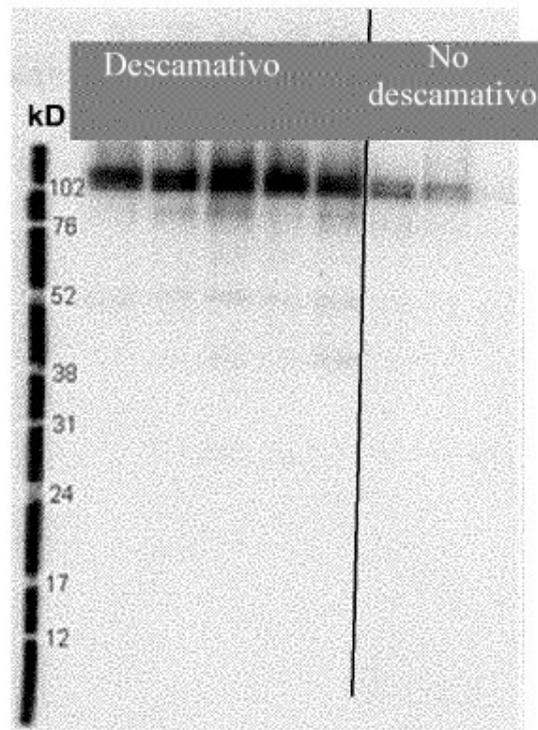


FIGURA 3

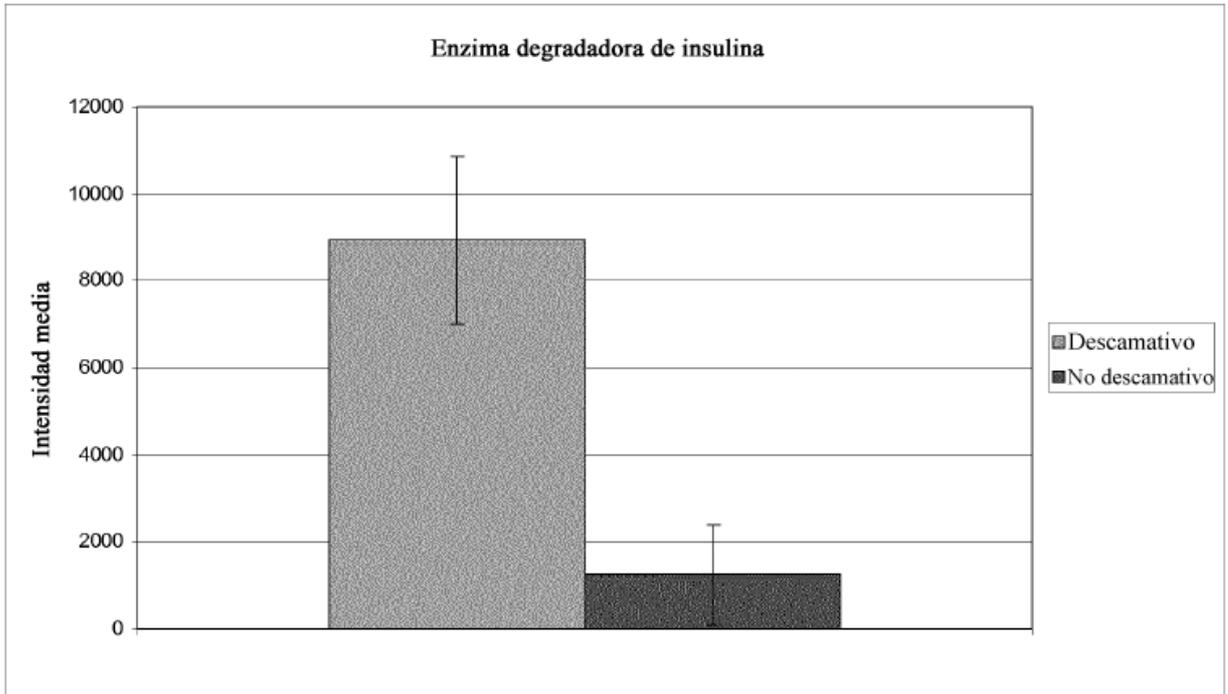


FIGURA 4