

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 005 161**

(51) Int. Cl.:

G01N 33/68

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2018 PCT/EP2018/072569**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019 WO19038290**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2018 E 18756245 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2024 EP 3673270**

(54) Título: **Procedimiento de diagnóstico de una piel que muestra signos de envejecimiento**

(30) Prioridad:

23.08.2017 FR 1757817

(73) Titular/es:

**L'OREAL (100.00%)
14 rue Royale
75008 Paris, FR**

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

14.03.2025

(72) Inventor/es:

**KANANI, SANDRA;
PIFFAUT, VIRGINIE;
FOUCHER, AUDRE y
DONOVAN, MARK**

(74) Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 3 005 161 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

Procedimiento de diagnóstico de una piel que muestra signos de envejecimiento

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de diagnóstico de una piel que muestra signos de envejecimiento.

Durante el envejecimiento, la piel está sometida en general a muchos daños, reflejo de alteraciones funcionales y estructurales y de degradaciones de todos sus compartimentos (epidermis, unión dermis-epidermis, dermis, unión dermis-hipodermis), al mismo tiempo que una disminución de la calidad de la vascularización. A nivel celular, muchas 10 funciones metabólicas se ven afectadas. La epidermis se vuelve más fina con la edad, los queratinocitos pierden su capacidad de renovación y reparación, la síntesis de ácido hialurónico, de proteoglicanos colapsa con la edad, la calidad de la cohesión de la unión dermis-epidermis disminuye haciendo que el tejido cutáneo sea más fino y frágil, el grosor de la epidermis es más fino, la unión dermis-epidermis pierde sus invaginaciones características principales de una piel joven. Lo mismo ocurre a nivel dérmico en el que los fibroblastos sintetizan menos proteínas o moléculas de 15 matriz fundamentales en su organización (colágenos, en particular proteoglicanos). La hipodermis también se ve afectada. Todos estos fenómenos debilitan la piel en su conjunto, que se vuelve menos firme, menos elástica, frágil y tiene dificultades para conservar un nivel correcto de hidratación (alteración de la función barrera). La piel también 20 puede perder su brillo, sufrir alteraciones de su microrelieve que provocan la aparición de una textura desgastada, la aparición de arrugas y líneas de expresión, un aumento de la heterogeneidad del diámetro de los poros, signos que se perciben como "mala salud" o fatiga y que modifican la percepción de la edad aparente. Además, la alteración de todas las propiedades de la piel puede verse acentuada por diferentes factores secundarios, tales como la consecuencia de diferentes trastornos fisiológicos, agresiones medioambientales, tales como la contaminación o 25 radiaciones, tales como los rayos ultravioleta, factores extrínsecos, tales como el tabaco, variaciones en la organización, en la densidad de la hipodermis, consecutivas a una modificación de la masa corporal, el embarazo, la obesidad, la celulitis o incluso la desorganización de los componentes de la matriz extracelular resultante, por ejemplo, de estrías o cicatrices.

De lo anterior se desprende la importancia de encontrar biomarcadores que permitan detectar los signos del 30 envejecimiento de la piel y en particular cuando estos no son todavía visibles, de manera que se pueda reducir y/o ralentizar la progresión de estos signos del envejecimiento de la piel. Más particularmente, como el envejecimiento de la piel puede materializarse por uno o varios de los diversos signos mencionados anteriormente en el presente documento, existe una necesidad sustancial de biomarcadores específicos de uno o más de estos signos, de manera que se puedan dirigir adecuadamente a ellos en un sujeto determinado. La dermicidina ya ha sido descrita como 35 biomarcador del envejecimiento de la piel y/o de los signos del envejecimiento de la piel que posiblemente estén asociados a la sequedad cutánea (WO2012/038929 A1). El objetivo de la invención es satisfacer esta necesidad proporcionando un nuevo biomarcador.

El solicitante descubrió sorprendentemente que la expresión del gen que codifica la enzima degradadora de insulina (IDE), en la piel, está correlacionada con la presencia de signos de envejecimiento de la piel, más particularmente con 40 la elastosis, la aparición de patas de gallo y la aparición de arrugas debajo de los ojos.

La enzima degradadora de insulina (abreviada IDE) es una metaloproteasa con zinc de 113 kDa que está presente en 45 bacterias, hongos, plantas y animales. También se describe con otros nombres tales como: insulisinasa, insulinasa, proteasa de insulina glucagón, proteasa específica de insulina, FLJ35968, proteasa de insulina. La IDE es una enzima secretada que a menudo se asocia con la membrana plasmática de las células. Se expresa en muchos tejidos y los niveles más altos de IDE se encuentran en el cerebro, los riñones, el hígado y los testículos. La IDE humana funcional se puede expresar en bacterias (Chesneau et al., 2000. Prot express & purification, 19, 91-98). La IDE se ha descrito como un biomarcador del estado del cuero cabelludo (ver FR2968560) o vinculado a la curación de heridas en la piel (Hardman et al. 2008. Gen Biol, 9:R80).

50 Por tanto, según un primero de sus aspectos, la divulgación se refiere a un procedimiento de diagnóstico, preferiblemente *in vitro*, de una piel que presenta signos de envejecimiento, en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento la siguiente etapa:

a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE, en una muestra de piel de dicho sujeto.

55 Opcionalmente este procedimiento de diagnóstico comprende además la siguiente etapa:
b) en base al nivel de expresión del gen que codifica la IDE medida en la etapa a), determinar si la piel de dicho sujeto presenta signos de envejecimiento.

60 La presente divulgación también se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético de una piel que presenta signos de envejecimiento en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE, en una muestra de piel de dicho sujeto;

b) deducir a partir de la etapa a) si la piel de dicho sujeto presenta signos de envejecimiento;

65 c) si en la etapa b) se identifican signos de envejecimiento en la piel, tratar dicha piel con una composición cosmética que permita reducir y/o ralentizar la progresión de los signos de envejecimiento de la piel.

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

El término "signos de envejecimiento de la piel" significa aquí todas las modificaciones de la piel que se producen con la edad y que a veces no son visibles en las primeras etapas. Los signos de envejecimiento incluyen microrelieves marcados de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas, pérdida de tonicidad, pérdida de densidad, pérdida de firmeza, pérdida de elasticidad, disminución del grosor de la dermis y/o epidermis, sequedad, piel marchita, pérdida de la luminosidad de la tez, apariencia de un aspecto arrugado de la piel, flacidez de la piel y marchitamiento de la piel.

10 Los signos de envejecimiento de la piel que se detectan y/o tratan mediante los procedimientos de la invención son un micro relieve marcado de la piel, líneas de expresión y aparición de arrugas y pérdida de elasticidad. Más preferiblemente, los signos de envejecimiento de la piel que se detectan y/o tratan mediante los procedimientos de la invención son la elastosis, la aparición de arrugas en forma de patas de gallo y la aparición de arrugas bajo los ojos. En particular, la aparición de caspa no está directamente relacionada con el envejecimiento y no se considera un signo 15 de envejecimiento.

20 La IDE es una proteína que presenta dos isoformas cuyas secuencias de aminoácidos son conocidas y corresponden en particular a la secuencia con el código de acceso NCBI: NP_004960.2 (versión del 13 de abril de 2016) y NP_001159418.1 (versión del 13 de abril de 2016). La secuencia de ARNm que codifica la IDE también es conocida por los expertos en la materia y es particularmente accesible con el código de acceso NCBI: M21188.1 (versión del 23 de junio de 2010).

25 El término "nivel de expresión del gen que codifica la IDE" indica el nivel de expresión del ARN mensajero (ARNm) del gen que codifica la IDE y/o el nivel de expresión de la proteína IDE.

30 Preferiblemente, el nivel de expresión de la proteína IDE se mide utilizando un ligando específico de la proteína IDE, tal como por ejemplo un anticuerpo, preferiblemente monoclonal, un fragmento Fab, un scFv o un nanocuerpo, específico para esta proteína. El nivel de expresión puede entonces medirse mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la materia, tal como por ejemplo mediante un ensayo ELISA. En particular, la medición del nivel de expresión de la proteína IDE puede realizarse utilizando un sistema miniaturizado, tal como un chip microfluídico, tal como el descrito en la solicitud internacional WO2011/126249, conteniendo este chip ligandos específicos para la proteína IDE. El chip puede ser analizado posteriormente mediante un lector adecuado para determinar si las proteínas IDE se han unido a dicho ligando y para llegar a una conclusión sobre la presencia y la cantidad de IDE en la muestra de piel.

35 Preferiblemente, el nivel de expresión del ARNm del gen que codifica la IDE se mide utilizando una secuencia de nucleótidos complementaria del ARNm del gen que codifica la IDE y que hibrida específicamente con el ARNm del gen que codifica la IDE o un fragmento de la misma que hibrida específicamente con el ARNm del gen que codifica la IDE, comprendiendo esta secuencia o este fragmento de 5 a 50 nucleótidos, preferiblemente de 10 a 20 nucleótidos, 40 o utilizando un par de cebadores o una sonda de 10 a 60 nucleótidos, comprendiendo dicha secuencia o dicho fragmento preferiblemente de 15 a 30 nucleótidos. El nivel de expresión puede medirse entonces por cualquier medio conocido por los expertos en la materia, por ejemplo mediante PCR cuantitativa.

45 Dentro del alcance de la invención, los términos "hibridar" o "hibridación", como bien saben los expertos en la materia, se refieren a la unión de una secuencia de ácido nucleico con una secuencia de nucleótidos particular en condiciones adecuadas, particularmente en condiciones rigurosas.

50 El término "condiciones rigurosas", tal como se utiliza en el presente documento, corresponde a condiciones que son adecuadas para producir pares de enlaces entre los ácidos nucleicos que tienen un nivel definido de complementariedad, mientras que son inadecuadas para la formación de pares entre los ácidos nucleicos enlazantes que tienen una complementariedad inferior a dicho nivel definido. Las condiciones rigurosas dependen de las condiciones de hibridación y lavado. Estas condiciones pueden modificarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. En general, las condiciones de alta rigurosidad son una temperatura de hibridación aproximadamente 5 °C menor que el punto de fusión (T_f), preferiblemente cercana a la T_f de las cadenas perfectamente emparejadas en bases. Los procedimientos de hibridación son bien conocidos en la técnica.

55 Las condiciones de alta rigurosidad generalmente implican hibridación a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 68 °C en una solución de 5x SSC/5x solución de Denhardt/SDS al 1,0 %, y lavado en una solución de 0,2x SSC/SDS al 0,1 % a una temperatura entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 68 °C.

60 Según una realización preferida, la muestra de piel del sujeto utilizada en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento cosmético según la invención es una muestra tomada, preferiblemente de forma no invasiva, de la piel del sujeto, preferiblemente piel de la cara y/o piel del cuerpo, preferiblemente de la cara del sujeto, y en particular de la mejilla del sujeto. Según una realización preferida, la muestra de piel del sujeto utilizada en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento cosmético según la invención no se toma del cuero cabelludo. Preferiblemente, la muestra de piel se obtiene del estrato córneo. Preferiblemente, la muestra de piel se obtiene de la superficie de la piel.

Preferiblemente, la muestra de piel es una muestra tomada de la piel del sujeto en una zona sin lesiones.

El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis y comprende la superficie de la piel. Está constituido esencialmente por células muertas.

5 Según una realización, los procedimientos según la invención comprenden la utilización de muestras de piel tomadas del sujeto.

10 Esta etapa se realiza de forma no invasiva y, en particular, no requiere anestesia local. Por ejemplo, el procedimiento de toma de muestra puede ser una técnica de tipo "stripping" o extracción, que consiste en aplicar una porción de cinta adhesiva sobre la epidermis considerada. Al desprendese esta cinta adhesiva, se extrae una fracción de la superficie cutánea. Estos extractores son superficies adhesivas aplicadas sobre la superficie de la epidermis, tales como Blenderm® de 3M, D'squam (adhesivo comercial de CuDERM), cola de cianoacrilato o el procedimiento de "stripping" con barniz. Gracias a estos extractores, se pueden tomar muestras de los corneocitos adherentes y del contenido de sus espacios intercelulares y, posteriormente, someterlos a extracción para obtener el contenido proteico.

15 La toma de muestra adecuada para los procedimientos de la invención también puede realizarse de forma más directa mediante un "lavado" de la superficie cutánea, mediante, por ejemplo, accesorios del tipo turbina de paletas o del tipo celda espiral tal como se describe en la Patente FR 2 667 778, combinado con un circuito de fluido, o simplemente mediante la adición/toma de muestra de una gota de tampón en la superficie de la piel. Otros procedimientos de toma de muestra adecuados para la implementación de la invención pueden ser procedimientos mediante frotamiento de la parte superior del estrato córneo mediante un sistema de doble cuchilla o un hisopo.

20 Según una realización preferida, la etapa de toma de la muestra se realiza frotando la superficie de la piel o utilizando una superficie adhesiva, tal como un disco D-squame®. El término "sujeto" designa a un ser humano, preferiblemente de 20 a 90 años, preferiblemente de 30 a 80 años, de 36 a 75 años e incluso más preferiblemente de 60 a 80 años. Preferiblemente, el sujeto es mujer. Preferiblemente, el sujeto no padece ninguna lesión dermatológica y/o enfermedad dermatológica, más preferiblemente, el sujeto no padece ninguna enfermedad.

25 30 En una realización particular, la etapa (b) se lleva a cabo después de comparar el nivel de expresión del gen que codifica la IDE obtenido con un valor de referencia. En una realización, el valor de referencia puede determinarse por el valor medio del nivel de expresión del gen que codifica la IDE en una población definida, por ejemplo una población en un grupo de edad definido y/o que tiene un tipo de piel definido (caucásica, asiática, etc. o una piel con tendencia grasa, piel seca o que tiene un fototipo particular definido según la clasificación de Fitzpatrick). Preferiblemente, el valor de referencia se determina por el valor medio del nivel de expresión del gen que codifica la IDE en una población caucásica y/o en una población que tiene un fototipo II o III según la clasificación de Fitzpatrick.

35 40 En una realización particular, el valor de referencia se determina por el valor medio del nivel de expresión del gen que codifica la IDE en mujeres de 30 a 80 años, de 36 a 75 años e incluso más preferiblemente de 60 a 80 años. En una realización particular, el valor de referencia está entre 9,0 y 13,0 ng/ml de proteína IDE y preferiblemente el valor de referencia está entre 9,35 y 12,65 ng/ml de proteína IDE. En otra realización, el valor de referencia es el valor umbral óptimo determinado por análisis ROC. De acuerdo con la invención, un valor de referencia puede determinarse por una pluralidad de muestras, preferiblemente más de 50, 100, 200, 300 o 500 muestras.

45 50 55 55 El término "comparación" se refiere al hecho de determinar si el nivel de expresión del gen que codifica la IDE es esencialmente idéntico o es diferente de un valor de referencia. Preferiblemente, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE se considera diferente de un valor de referencia si la diferencia observada es estadísticamente significativa. Si la diferencia no es estadísticamente significativa, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE y el valor de referencia son esencialmente idénticos.

Sobre la base de esta comparación, es posible determinar si la piel muestra signos de envejecimiento. Típicamente, se considera que la piel muestra signos de envejecimiento cuando el nivel de expresión del gen que codifica la IDE es significativamente menor que el valor de referencia y se considera que la piel no muestra signos de envejecimiento cuando el nivel de expresión del gen que codifica la IDE es esencialmente idéntico o significativamente mayor que el valor de referencia.

La expresión "composición cosmética adecuada para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de la piel" designa cualquier composición cosmética conocida por el experto en la materia adecuada para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de la piel, tales como el microrelieve marcado de la piel, las líneas de expresión, la aparición de arrugas y la pérdida de elasticidad, y en particular tales como la elastosis, la aparición de patas de gallo y la aparición de arrugas bajo los ojos.

60 65 La divulgación también se refiere a un procedimiento para identificar un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de una piel, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:

a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE, en una muestra de piel expuesta a dicho compuesto

candidato;

b) comparar dicho nivel de expresión con el nivel de expresión en una muestra de dicha piel no expuesta a dicho compuesto;

5 c) identificar dicho compuesto candidato como un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de una piel cuando se detecta un aumento en el nivel de expresión del gen que codifica la IDE en la muestra de piel expuesta a dicho compuesto candidato, con respecto al nivel de expresión del gen que codifica la IDE en la muestra de piel no expuesta al compuesto candidato.

10 Según una realización preferida, la muestra de piel utilizada en el procedimiento para identificar un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de la piel según la invención es un cultivo de células de la piel, un cultivo de epidermis, una piel completa reconstruida, un explante de piel humana o una muestra de piel de un sujeto como se definió anteriormente.

15 Preferiblemente, los procedimientos según la invención comprenden una etapa de tratamiento de la muestra para preparar la medición del nivel de expresión del gen que codifica la IDE. Por ejemplo, la muestra tratada es un extracto soluble de proteína. En particular, si la muestra de piel se ha obtenido mediante un procedimiento no invasivo, en particular mediante extracción con cinta adhesiva del estrato córneo utilizando una superficie adhesiva, tal como un disco D-squame®, el extracto soluble de proteína puede obtenerse utilizando un sistema de extracción de proteínas tal como el descrito en la solicitud internacional WO2015/009085 que es adecuado para poner en contacto las muestras de D-squame con un volumen mínimo de tampón de extracción y obtener así un extracto de proteína soluble.

20 La presente divulgación, pero que no forma parte de la invención reivindicada, también se refiere a un kit que comprende:

25 a) un medio para medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE en una muestra de piel, y
b) un folleto de instrucciones.

30 El término "medio para medir la expresión del gen que codifica la IDE" indica un ligando específico de la proteína IDE, tal como por ejemplo un anticuerpo, preferiblemente monoclonal, un fragmento Fab, un scFv o un nanocuerpo, específico para esta proteína o un chip microfluídico, tal como el descrito en la solicitud internacional WO2011/126249, conteniendo este chip ligandos específicos para la proteína IDE. Alternativamente, se entiende una secuencia de nucleótidos complementaria del ARNm del gen que codifica la IDE y que se hibrida específicamente con el ARNm del gen que codifica la IDE o, un fragmento de la misma que se hibrida específicamente con el ARNm del gen que codifica la IDE, comprendiendo esta secuencia o este fragmento de 5 a 50 nucleótidos, preferiblemente de 10 a 20 nucleótidos, 35 o un par de cebadores o una sonda de 10 a 60 nucleótidos, preferiblemente comprendiendo dicha secuencia o dicho fragmento de 15 a 30 nucleótidos.

40 Según una realización, el kit descrito en este documento también comprende un rango estándar para la expresión del gen que codifica la IDE.

45 Según una realización, el kit descrito en el presente documento comprende además medios para tomar la muestra de piel, tales como una superficie adhesiva, tal como un disco D-squame® o Blenderm® de 3M, cola de cianoacrilato o el barniz descrito anteriormente, accesorios del tipo turbina de paletas o del tipo celda espiral tal como se describe en la patente FR 2 667 778, un sistema de doble hoja o un hisopo. Preferiblemente, el medio para tomar la muestra de piel es una superficie adhesiva, tal como un disco D-squame® o Blenderm® de 3M, pegamento de cianoacrilato o un barniz como se describió anteriormente.

50 La presente invención se refiere además a la utilización ex vivo de un kit para identificar un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de la piel.

55 La presente invención se ilustrará mediante el siguiente ejemplo.

Ejemplo:

55 Se evaluaron las arrugas de las patas de gallo, las arrugas bajo los ojos y la elastosis en los ojos y en todo el rostro de 376 mujeres de 36 a 75 años de edad. El nivel de expresión proteica del gen que codifica la IDE también se evaluó en las mejillas de estas mujeres, mediante una muestra de D-squame en la que se analizó el extracto proteico soluble mediante una prueba ELISA realizada en un chip.

60 Después de haber discretizado los signos del envejecimiento, el análisis estadístico de los resultados obtenidos muestra una correlación entre la presencia de estos signos del envejecimiento y el nivel de expresión de IDE.

Tabla 1:

Signos clínicos de envejecimiento	Valores P	Umbral (ng/ml)	AUC*	Sensibilidad	Especificidad
--	------------------	-----------------------	-------------	---------------------	----------------------

Arrugas de las patas de gallo	<0,001	11,0	64,36%	66,49%	57,74%
Arrugas debajo de los ojos	<0,001	11,0	61,25%	63,08%	54,66%
Elastosis	<0,001	11,0	60,21%	63,95%	54,89%

*AUC: área bajo la curva

- 5 El análisis estadístico demuestra una asociación entre las concentraciones de IDE y los siguientes signos de envejecimiento: 1- arrugas de las patas de gallo, 2- arrugas bajo los ojos y 3- elastosis, con valores $p < 0,001$ (procedentes de modelos de regresión logística). Una disminución del nivel de expresión del gen que codifica la IDE es por tanto característica de la aparición de signos de envejecimiento y en particular de la elastosis, la aparición de arrugas de las patas de gallo y la aparición de arrugas bajo los ojos. El análisis de los resultados ha permitido además definir umbrales entre 9,35 y 12,65 ng/ml que pueden utilizarse por tanto como valores de referencia.
- 10 Se utilizaron varios procedimientos estadísticos para evaluar el rendimiento de los modelos univariados de predicciones de estos signos clínicos con las concentraciones de IDE, en particular mediante la determinación del AUC.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de diagnóstico de una piel que presenta signos de envejecimiento, en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la enzima degradadora de insulina (IDE), en una muestra de piel de dicho sujeto,

en el que los signos de envejecimiento de la piel son un microrelieve marcado de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas y pérdida de elasticidad.
2. Procedimiento de tratamiento cosmético de una piel que presenta signos de envejecimiento en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE, en una muestra de piel de dicho sujeto;
 - b) deducir a partir de la etapa a) si la piel de dicho sujeto presenta signos de envejecimiento;
 - c) si en la etapa b) se identifican signos de envejecimiento en la piel, tratar dicha piel con una composición cosmética que permita reducir y/o ralentizar la progresión de los signos de envejecimiento de la piel, en el que los signos de envejecimiento de la piel son un microrelieve marcado de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas y pérdida de elasticidad.
3. Procedimiento de identificación de un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de una piel, comprendiendo dicho procedimiento las siguientes etapas:
 - a) medir el nivel de expresión del gen que codifica la IDE, en una muestra de piel expuesta a dicho compuesto candidato;
 - b) comparar dicho nivel de expresión medido en la etapa a) con el nivel de expresión del gen que codifica la IDE en una muestra de piel no expuesta a dicho compuesto;
 - c) identificar dicho compuesto candidato como un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos del envejecimiento de una piel cuando se detecta un aumento en el nivel de expresión del gen que codifica la IDE en la muestra de piel expuesta a dicho compuesto candidato, con respecto al nivel de expresión del gen que codifica la IDE en la muestra de piel no expuesta al compuesto candidato;

en el que los signos del envejecimiento de la piel son un microrelieve marcado de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas y pérdida de elasticidad.
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que dicha muestra de piel es un cultivo de células cutáneas, un cultivo de epidermis, una piel completa reconstruida, un explante de piel humana o una muestra de piel de un sujeto.
5. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la muestra de piel se ha tomado frotando la superficie de la piel o utilizando una superficie adhesiva.
6. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el nivel de expresión del gen que codifica la IDE se determina mediante el nivel de expresión del ARNm de dicho gen o midiendo el nivel de expresión de la proteína codificada por dicho gen.
7. Procedimiento, según la reivindicación 6, en el que el nivel de expresión de la proteína codificada por el gen que codifica la IDE se mide utilizando al menos un ligando específico de la proteína IDE.
8. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los signos del envejecimiento de la piel que se diagnostican y/o tratan mediante los procedimientos son la elastosis, la aparición de patas de gallo y la aparición de arrugas bajo los ojos.
9. Utilización ex vivo de un kit para detectar signos de envejecimiento de la piel, comprendiendo dicho kit:
 - a) un medio para medir, en una muestra de piel, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE,
 - b) un folleto de instrucciones,
 - c) un medio para tomar la muestra de piel y
 - d) un rango patrón para la expresión del gen que codifica la IDE;

en la que los signos de envejecimiento de la piel que se detectan son un microrelieve marcado de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas y pérdida de elasticidad.
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que el medio para medir, en una muestra de piel, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE es un ligando específico de la IDE o una secuencia de nucleótidos complementaria del ARNm o un fragmento de esta última, un par de cebadores o una sonda específica del ARNm de la IDE.
11. Utilización de un kit para la identificación de un compuesto adecuado para reducir y/o ralentizar la progresión de los signos de envejecimiento de una piel, comprendiendo dicho kit:
 - a) un medio para medir, en una muestra de piel, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE,
 - b) un folleto de instrucciones,
 - c) un medio para tomar la muestra de piel y
 - d) un rango patrón para la expresión del gen que codifica la IDE;

en la que los signos de envejecimiento de la piel son un microrelieve marcado de la piel, líneas de expresión, aparición de arrugas y pérdida de elasticidad.

- 5 12. Utilización, según la reivindicación 11, en la que el medio para medir, en una muestra de piel, el nivel de expresión del gen que codifica la IDE es un ligando específico de IDE o una secuencia de nucleótidos complementaria del ARNm o un fragmento de esta última, un par de cebadores o una sonda específica del ARNm de la IDE.