

A. Kleiner\*, K. Lintner\*\*, C. Mas-Chamberlin\*\*, Ph. Mondon\*\*, O. Peschard\*\*

# Matrikine in der Kosmetik – Die neue Generation von Peptiden

Keywords: Zellkommunikation, Chemotaxis, Peptide, Anti-Falten-Wirkung

## ■ Einsatz von Peptiden in der Kosmetik

Der Einsatz von Peptiden in der Kosmetik ist nicht neu. Das INCI-Dictionary listet eine ganze Reihe pflanzlicher Inhaltsstoffe, die Peptide enthalten. Hydrolysiertes Weizen-, Soja-, Lupinen- oder Reisprotein sind nur einige davon. Auch tierische Proteinhydrolysate wurden vor der BSE-Problematik oft eingesetzt. Hierzu gehörten hydrolysiertes Kollagen, Elastin und Fibronectin. Diese Hydrolysate enthalten eine Mischung undefinierter Oligopeptide unterschiedlicher Größe ohne biologische Aktivität. In Haut- und Haarpflegeprodukten werden sie als Feuchthaltemittel, Filmbildner, Konditioniermittel oder Antistatika eingesetzt. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei den Peptiden der neuen Generation um Oligopeptide mit in der Regel 3 bis 8 Aminosäuren. Sie werden synthetisch hergestellt und besitzen eine definierte Sequenz. Daraus resultiert ihre wichtigste Eigenschaft: sie sind biologisch aktiv. Die Sequenz ist entscheidend. Nicht alle Peptide sind biologisch aktiv oder für den Einsatz in kosmetischen Produkten von Interesse. Woraus ergeben sich aber die »richtigen« Sequenzen?

Die Dermis enthält ein dichtes Netzwerk aus Proteinfasern, dessen größter Teil Kollagenfasern sind. Sie bestehen aus zahlreichen Tropokollagenfasern, drei zu einer Tripelhelix zusammengelagerten Polypeptidketten, die jeweils helikale Struktur besitzen. Die Synthese des Kollagens findet in Fibroblasten statt.

Bei einer Verletzung der Haut werden proteolytische Enzyme aktiv, die die Makromoleküle der extrazellulären Matrix

## Einleitung

**D**ie demografische Entwicklung unserer Bevölkerung spiegelt sich auch im Kosmetik-Markt wider. Anti-Ageing-Produkte stellen das am stärksten wachsende Segment dar. Besonders wichtig ist den Konsumentinnen – und zunehmend auch den Konsumenten – die Reduzierung von Falten, den ersten sichtbaren Zeichen des Alterns. Die Ansprüche an die Wirksamkeit von Kosmetika wachsen dabei stetig. Auch wenn die Schönheitschirurgie für viele nicht in Frage kommt, so beeinflusst sie doch die Vorstellungen über das Machbare.

Die Veränderungen, denen die Haut im Laufe des Alterungsprozesses unterliegt, sind mittlerweile gut erforscht. Kollagen, das den Hauptanteil des Bindegewebes der Haut darstellt, wird mit zunehmendem Alter dünner und weniger elastisch. Vor allem der Mangel an Kollagen Typ IV führt zur Abflachung der epidermal-dermalen Verbindungszone und begünstigt so die Entstehung von Falten. Ziel der kosmetischen Forschung ist es daher, diesen Prozess zu stoppen oder idealerweise umzukehren.

Wichtige Erkenntnisse hierfür stammen aus der Dermatologie, vor allem aus der Erforschung der Wundheilung. Im Verlaufe des komplexen Wundheilungsprozesses wird geschädigtes Matrixmaterial abgebaut. Dabei entstehen Peptidfragmente, die für den nachfolgenden Regenerationsprozess des Gewebes von großer Bedeutung sind.

Dieses Prinzip, übertragen auf die Kosmetik, liefert hochwirksame Anti-Falten-Produkte.

abbauen. Dabei werden Polypeptidketten spezifisch gespalten. Die Auflösung der Matrix und die Beseitigung geschädigten Materials im verletzten Bereich sind notwendig, um Raum für die Neubildung des Gewebes zu schaffen. Es ist der erste Schritt im komplexen Wund-

heilungsprozess und erfordert die Anwesenheit von Makrophagen. Der zweite Schritt, die Neusynthese von Makromolekülen, findet in Fibroblasten statt, die ebenfalls in großer Zahl an den geschädigten Ort wandern müssen. Die Koordination dieser Abläufe erfolgt über Me-

chanismen der Zellkommunikation. Hier spielen die Peptidfragmente aus dem Matrixabbau eine wichtige Rolle. Einige dieser Fragmente besitzen chemotaktische Aktivität und signalisieren Fibroblasten den Ort der Verletzung, andere stimulieren direkt in umliegenden Fibroblasten die Syntheseleistung. Sie übernehmen die Funktion von Botenmolekülen und leiten intrazelluläre Prozesse ein. Möglich wird dies durch Rezeptoren an der Zelloberfläche der Fibroblasten, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip spezifisch Peptide erkennen. Auch Bruchstücke aus weiteren Makromolekülen des Bindegewebes wie Elastin, Fibronectin oder Glycosaminoglykanen können biologische Aktivitäten besitzen. Sie alle wirken bereits in sehr geringen Konzentrationen.

■ Matrikine

Von besonderem Interesse für kosmetische Anti-Ageing-Produkte sind diejenigen Peptide, die die Gewebserneuerung und die Synthese extrazellulären Matrixmaterials stimulieren.

Diese Peptide werden MATRIKINE genannt, ein Begriff, der von Prof. Maquart von der Universität Reims geprägt wurde. Der griechische Begriff KINEIN bedeutet: *bewegen, verändern*, es handelt sich also um Botenmoleküle, die Veränderungen in der Matrix bewirken.

Betrachtet man eine Falte als einen Ort, an dem Matrixabbau stattgefunden hat, wird der kosmetische Nutzen der Matrikine deutlich. Die Fibroblasten erkennen die Matrikine als Bruchstücke und erhalten das Signal zur Produktion neuen Matrixmaterials. Durch die Synthese neuer Makromoleküle erhöht sich die Matrixdichte, die Falten werden »von innen aufgefüllt«, die Faltentiefe verringert sich deutlich und die Hautqualität verbessert sich.

■ Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit reiner Peptide ist gering, die wasserlöslichen Moleküle dringen kaum in das Stratum corneum ein. Für die topische Applikation werden die Peptide durch Kopplung an eine li-

pophile Fettsäurekette nutzbar gemacht. Dadurch penetrieren sie in tiefere Hautschichten und gelangen an ihren Wirkort, wo sie mit Fibroblasten und Elementen der extrazellulären Matrix in Wechselwirkung treten können.

■ Das Matrikin Pal-KTTKS

Aus Prokollagen I entsteht das Matrikin Pal-KTTKS, das auf seine kosmetische Aktivität hin eingehend untersucht wurde. Literaturdaten belegen die Stimulierung der Synthese von Kollagen I und III sowie von Fibronectin. Ein wichtiges Protein der epidermal-dermalen Verbindungszone ist Kollagen IV, dessen Abnahme im Laufe des Alterungsprozesses für das Abflachen dieser Grenzschicht und damit für Elastizitätsverlust und Faltenbildung mitverantwortlich ist. An einer Kultur normaler menschlicher Fibroblasten, gewonnen aus einer Biopsie einer 63jährigen Patientin, wurde die Stimulierung der Kollagen IV-Synthese im Vergleich zu Vitamin C und TGFβ, untersucht. Beobachtet wurde eine starke Zunahme der Produktion von Kollagen IV für Vitamin C (20ppm), TGFβ (10ppm), und PAL-KTTKS (2, 4, 8 ppm) (Abb. 1). Das palmitoylierte Peptid zeigt in allen drei Testkonzentrationen eine stark stimulierende Wirkung auf die Produktion

von löslichem Kollagen IV. Die Wirkung ist von hoher statistischer Signifikanz und dosisabhängig.

Eine weitere wichtige Gruppe von Makromolekülen der extrazellulären Matrix sind die Glycosaminoglykane. Es wurde untersucht, ob das Peptid auch auf deren Synthese eine stimulierende Wirkung ausübt. Als Positivkontrolle diente TGFβ. Bereits bei einer Konzentration von 2 ppm Pal-KTTKS erfolgte ein Zunahme der Synthese um 360% gegenüber der unbehandelten Kontrollkultur (TGFβ: +420%).

In nachfolgenden *ex vivo*-Studien konnten die Ergebnisse bestätigt werden, Pal-KTTKS erwies sich bereits in physiologisch geringen Konzentrationen als starkes Stimulans der Synthese von Matrixmakromolekülen.

Ein kosmetischer Aktivstoff muss aber letztendlich an der Probandin Wirkung zeigen. Für Pal-KTTKS wurden mehrere Placebo-kontrollierte klinische Studien und Vergleichsstudien mit bekannten Anti-Falten-Wirkstoffen an einem Testpanel von insgesamt mehr als 200 Personen durchgeführt. Die Veränderungen wurden mittels quantitativer Bildanalyse gemessen und dokumentiert.

Abb. 2 zeigt die Veränderung innerhalb von 2 Monaten bei zweimal täglicher Anwendung einer Creme mit 3 ppm Pal-KTTKS. Die Tiefe der Falten im Krähen-

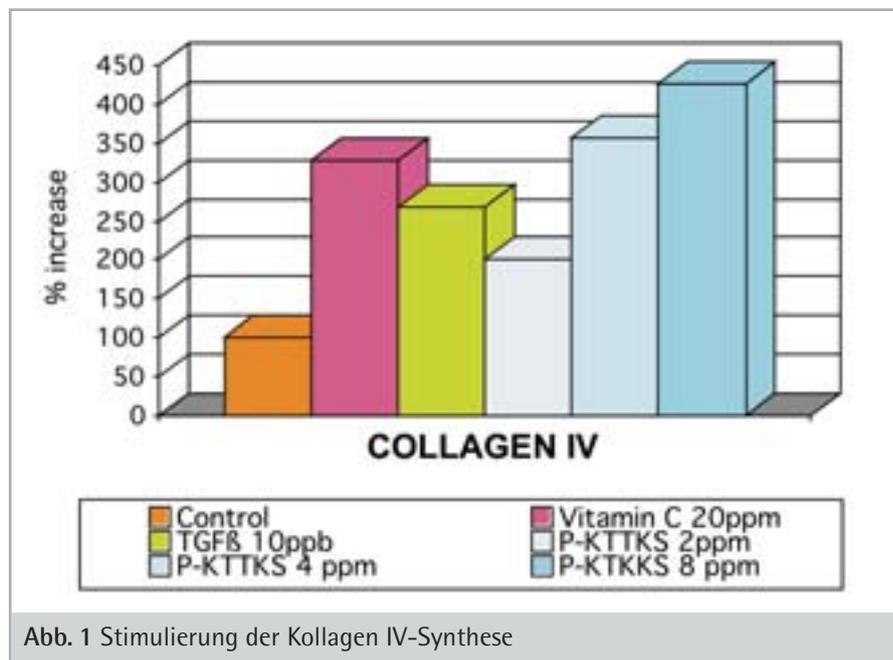


Abb. 1 Stimulierung der Kollagen IV-Synthese

fußbereich hat deutlich abgenommen, die Haut ist glatter und ebenmäßiger. Eine vergleichende Studie gegen Retinol über 4 Monate führte zu signifikanten Ergebnissen. Beide Aktivstoffe reduzieren Faltentiefe, Faltenlänge, Faltenvolumen und Hautrauigkeit deutlich, wobei Pal-KTTKS schneller wirkt. Schon nach 2 Monaten ist eine signifikante Abnahme der gemessenen Parameter zu beobachten (Abb. 3).

### ■ Pal-VGVAPG

Die Sequenz dieses Matrikins findet sich in der Haut im Elastin wieder und ist die längste sich wiederholende Sequenz im intakten Elastin. Das Peptid zeichnet sich durch seine chemotaktischen Fähigkeiten aus. Bei Inkubation in Nährmedium veranlasst es verschiedene Zelltypen zur Zellwanderung: Monozyten, Fibroblasten und Endothelialzellen. Genaktivierungsstudien mit dem vektorisierten Peptid bestätigen diese Eigenschaft. Das am stärksten stimulierte Gen (+ 227%) ist das für das sogenannte Granulocyte chemotactic protein GCP-2 codierende Gen. Dieses Protein ist wichtig für das Anlocken der Monozyten, den »Reinigungszellen«, die nach einer Verletzung Matrixmaterial abbauen. Darüber hinaus werden spezifisch weitere Genabschnitte stimuliert, die für die Zellproliferation und die Calciummobilisierung wichtig sind. Calcium ist u.a. für die Zellaktivierung und die Zellwanderung von großer Bedeutung. Die Eigenschaften des Peptids lassen eine restrukturierende Wirkung auf die Dermis und damit auch eine Anti-Falten-Wirkung erwarten.

In einer klinischen Studie mit 25 Personen (Durchschnittsalter  $53 \pm 6$  Jahre) über 56 Tage wurde die Anti-Falten-Aktivität untersucht. Die Testpersonen wendeten einmal täglich eine Formulierung mit 4 ppm Pal-VGVAPG an, bei der es sich um eine Foundation handelte. Von Interesse war der Effekt in einem Produkt der Dekorativen Kosmetik, da sich bei der Verwendung von Make-ups Pigmente in den Hautfurchen sammeln und dadurch Falten und Fältchen oft noch deutlicher sichtbar werden.

In Abb. 4 sind die Veränderungen bei einer Testperson dargestellt. Auf der linken

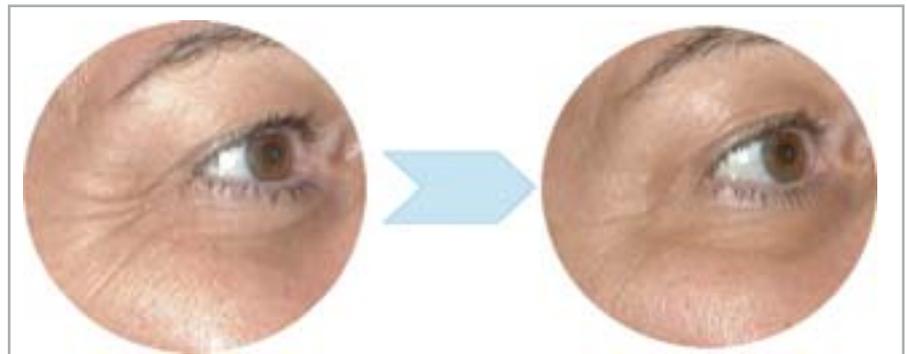


Abb. 2 Studie gegen Placebo, zweimal tägliche Anwendung einer Creme mit 3 ppm Pal-KTTKS über 2 Monate. Links T0, rechts T56

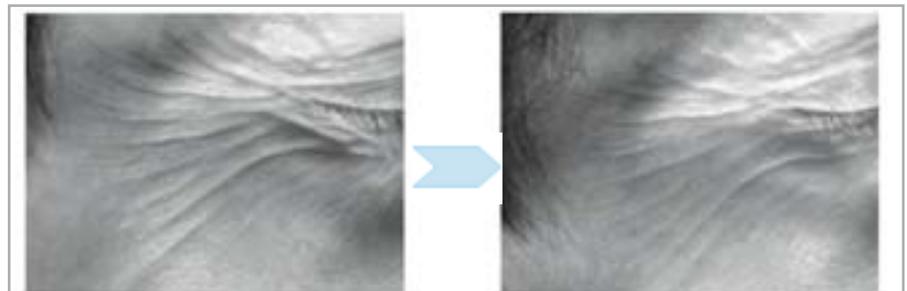


Abb. 3 Vergleichende Studie gegen Retinol über 4 Monate, Anwendung einer Creme mit 3 ppm Pal-KTTKS einmal täglich während der ersten 2 Monate, anschließend zweimal täglich. Das linke Bild zeigt die Ausgangssituation, das rechte Bild die Veränderung nach 4 Monaten

Seite trägt die Probandin kein Make-up, auf der rechten Seite wurde Make-up verwendet. In der oberen Reihe ist die

Ausgangssituation vor Beginn, unten die Situation am Ende der Anwendung festgehalten.

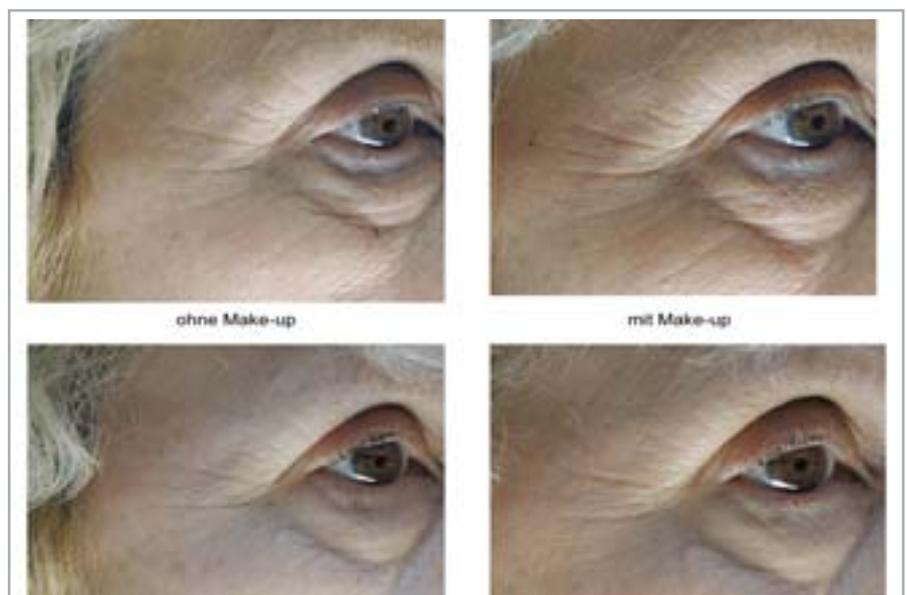


Abb. 4 Studie über 56 Tage, einmal tägliche Anwendung einer Foundation mit 4 ppm Pal-VGVAPG, oben vor Beginn der Anwendung, unten nach Ende der Anwendung, links ohne Make-up, rechts mit Make-up

Deutlich zu erkennen ist der Effekt des Make-ups: vor Anwendung der Pal-VG-VAPG-haltigen Formulierung wirken die Falten bei Verwendung von Make-up stärker ausgeprägt. Nach 56tägiger Anwendung der Testformulierung sind die Fältchen in der Augenregion selbst mit Make-up nicht so deutlich wahrzunehmen. Pal-VGVAPG bewirkt eine signifikante Verbesserung: die Haut ist glatter, die Falten sind weniger ausgeprägt, die Hautstruktur ist feiner geworden.

### ■ Schlussfolgerung

Die Natur ist ökonomisch und nutzt Abbauprodukte des Wundheilungsprozesses zur Neubildung von Gewebe. Dieses natürliche Prinzip bietet Möglichkeiten in kosmetischen Anti-Ageing-Behandlungen. Matrikine haben sich als biologisch aktive Peptide erwiesen, die die Synthese von Molekülen der extrazellulären Matrix ankurbeln. Durch Koppelung an Palmitinsäure wird ihre Bioverfügbarkeit erhöht, ohne die Aktivität

einzu­schränken. Bei gleichzeitig ausgezeichnete Hautverträglichkeit sind Matrikine hochwirksame, stabile und sichere Anti-Ageing-Wirkstoffe für die Kosmetik.

### Literatur

- (1) *Katayama et al.*: A pentapeptide from type I collagen promotes extracellular matrix production, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 9941-43
- (2) *Lintner K., Peschard O.*: Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product, *Int. J. Cosm. Sci.* 2000; 22: 207-218
- (3) *Maquart F.X. et al.*: Régulation de l'activité cellulaire par la matrice extracellulaire: le concept de Matrikines, *Journal de la Société de Biologie* 1999; 193 (4): 423
- (4) *Mas-Chamberlin C. et al.*: Relevance of anti-wrinkle treatment of a peptide: 4 months clinical double blind study vs excipient. *Ann. Dermatol. Vener.* 129: Proc. 20th World Congress of Dermatology, Book II, PO 438, 2002, Paris
- (5) *Senior R.M. et al.*, VGVAPG, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes. *J. Biol. Cell.* 1984; Sep, 99 (3): 870-4

- (6) *Umbach W.*: Kosmetik und Hygiene von Kopf bis Fuß, 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2004; WILEY-VCH

*Anschrift der Verfasser:*

\* Angela Kleiner  
Sederma GmbH  
Herrenpfad-Süd 33  
41334 Nettetal  
Email: [angela.kleiner@croda.com](mailto:angela.kleiner@croda.com)

\*\* Dr. Karl Lintner  
Claire Mas-Chamberlin  
Dr. Philippe Mondon  
Dr. Olivier Peschard  
Sederma SAS  
29 rue du Chemin Vert  
78610 Le Perray en Yvelines  
France



**BORONEIGE® BORON NITRIDE**  
THE ACTIVE INERT WITH A VELVETY FEEL

**ESK**

**ESK Ceramics GmbH & Co. KG**  
Max-Schaidhauf-Strasse 25  
87437 Kempten, Germany  
[www.esk.com](http://www.esk.com), [info@esk.com](mailto:info@esk.com)

**E**® a ceradyne company