

## Recent Approaches in the Treatment of Skin Ageing by Synthetic Bioactive Peptides

Najafi H<sup>1</sup>, Jafari M<sup>1</sup>, Abolmaali SS<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Ph.D. Candidate in Pharmaceutical Nanotechnology, Student Research Centre, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Nanotechnology, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

### Abstract

Over the last two decades, due to the advances in the techniques used in the design and synthesis of peptides as well as the understanding of the underlying molecular mechanisms involved in their therapeutic action on skin disorders, novel applications have been emerged for peptides as cosmeceuticals. There are several advantages in the use of bioactive and biomimetic peptides such as availability, diverse and selective mode of action in skin physiology, and lack of immunogenic reactions that have attracted skin specialists' attention for their potential use as anti-wrinkle agents. These peptides are known to have various biological roles against skin ageing, most prominently as extracellular matrix signal modulators and collagen synthesis stimulants. In addition, they may act as carrier peptides, antioxidants, neurotransmitter or enzyme inhibitors. However, they are facing a few obstacles for widespread applications in topical anti-ageing skin products: a) clinical evidence for the therapeutic efficacy is still limited; b) skin penetration may be weak due to their hydrophilicity, high molar mass, and binding to other ingredients; and c) high cost. Peptide transport through skin can be effectively boosted by penetration enhancers, lipophilic modifications, peptide microencapsulation, and skin microporation. There are currently more than 30 therapeutic peptides that have been occasionally introduced into the market of skin care products. This review summarizes different classes of topical peptides with proven effectiveness against skin ageing in-vivo. Moreover, the challenges of and approaches to peptide transport through skin OR (the delivery challenges and approaches) are discussed.

**Keywords:** Anti-Wrinkle, Bioactive, Cosmeceuticals, Peptide, Skin Ageing

Sadra Med Sci J 2019; 7(3): 317-334.

Received: May. 24th, 2019

Accepted: Jun. 22nd, 2019

\*Corresponding Author: **Abolmaali SS**. Department of Pharmaceutical Nanotechnology, Shiraz School of Pharmacy, Shiraz 71345, Iran, abolmaali@sums.ac.ir

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۷، شماره ۳، تابستان ۱۳۹۸، صفحات ۳۱۷ تا ۳۳۴

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۴/۰۱ تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۰۳

مقاله مروری  
(Review Article)

## رهیافت های نوین درمان پیری و چروکیدگی پوست با پپتیدهای زیست فعال صناعی

هانیه نجفی<sup>۱</sup>، محبوبه جعفری<sup>۱</sup>، سمیراسادات ابوالمعالی<sup>۲\*</sup><sup>۱</sup> دانشجوی دکتری تخصصی نانوفناوری دارویی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران<sup>۲</sup> استادیار گروه نانوفناوری دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## چکیده

در طول دو دهه گذشته، به دلیل تکامل تکنیک های طراحی و سنتز و در عین حال درک مکانیسم های مولکولی اثر بخشی پپتیدها در بهبود مشکلات پوستی، کاربرد آنها به عنوان عوامل دارو - آرایشی گسترش یافته است. مزایای متعددی برای پپتیدهای زیست فعال از قبیل دسترسی، عملکرد متنوع و انتخابی در فیزیولوژی پوست و فقدان اثرات جانبی ایمنی را در تجویز موضعی مطرح شده که توجه ویژه متخصصین پوست به استفاده بالقوه از آنها را به عنوان عوامل ضد چین و چروک پوست جلب نموده است. این پپتیدها دارای نقش های مختلف بیولوژیکی نظیر تنظیم سیگنال های ماتریکس خارج سلولی و تحریک سنتز کلاژن می باشند. همچنین، به عنوان پپتیدهای حامل، آنتی اکسیدانت، مهارکننده میانجی گره های عصبی یا آنزیمی عمل می کنند. اگرچه، موانع متعددی برای کاربرد گسترده آنها در محصولات موضعی ضد پیری وجود دارد: الف) شواهد بالینی برای اثربخشی درمانی هنوز محدود است، ب) نفوذ پوستی به دلیل هیدروفیل بودن، جرم مولی بالا و اتصال به سایر مواد محدود است، و ج) هزینه های زیاد. انتقال پپتید از پوست به طور موثر توسط جذب افزاها، اصلاح شیمیایی پپتید، میکروآنکپسیولاسیون و ایجاد تخلخل های ریز در پوست افزایش می یابد. امروزه بیش از سی نوع پپتید به عنوان عامل ضد پیری پوست معرفی شده که بعضا در فرآورده های مراقبت از پوست استفاده می شود. این مقاله خلاصه ای از پپتیدهای موضعی با اثربخشی اثبات شده در مطالعات درون تن ارائه می دهد؛ بعلاوه، چالش ها و رویکردهای انتقال پپتید از راه پوست بحث می شود.

واژه های کلیدی: پپتید، زیست فعال، پیری پوست، ضد چین و چروک، عوامل دارو-آرایشی

\* نویسنده مسئول: سمیراسادات ابوالمعالی، گروه نانوفناوری دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران. abolmaali@sums.ac.ir

## مقدمه

امروزه صنایع آرایشی بهداشتی جهت تولید محصولات کارآمدتر ضد پیری پوست نیازمند استفاده از عوامل زیست فعال مختلف از جمله پپتیدها، فاکتورهای رشد، پلی ساکاریدها و آنتی اکسیدانتها (antioxidants) می باشند؛ لذا به آنها فرآورده ها واژه دارو-آرایشی (cosmeceutical) اطلاق می شود. در این میان پپتیدها به دلیل دارا بودن اثرات شگرفی در زمینه ضد پیری و چروکیدگی پوست از اهمیت بسزایی برخوردار می باشند. پپتیدها، مولکول های بیولوژیک کوتاه زنجیره از مونومرهای آمینواسیدی بوده که توسط اتصالات آمیدی به یکدیگر متصل شده اند. آنها در ساختار تمام ارگانسیم های زنده یافت می شوند و در طیف وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیکی از جمله دفاع، ایمنی، استرس، رشد، هموستاز (hemostasis) و تولیدمثل نقش مهمی ایفا می کنند (۵-۸).

اگر چه پپتیدها نظیر انسولین از اولین اکتشافات درمانی قرن بیستم هستند، اما نقش درمانی اولیگوپپتیدها (نظیر هورمون های پپتیدی) حدود نیم قرن بعد مشخص شد. بعدها سنتز این مولکول های کوچک بدلیل سهولت تولید، سادگی تجویز و ویژگی های فارماکودینامیکی مناسب در صنایع دارویی توسعه یافت. اولین پپتید در اوایل قرن نوزدهم توسط فیشر و همکارش سنتز شد که دارای توالی گلاسین-گلاسیلین بود. در سال ۱۹۷۳ کمپلکس یون مس و توالی گلیسین-هیستیدین-لیزین ارائه شد که در اواخر دهه ۸۰ به عنوان اولین ترکیب در محصولات مراقبت از پوست استفاده شد. از آن پس تا پایان قرن بیستم پیشرفت های علمی در زمینه پپتیدها به کنده تداوم یافت. در ۲ دهه گذشته طیف وسیعی از پپتیدهای صنعتی با توالی کوتاه که نقش مهمی در سنتز ماتریکس خارج سلولی، رنگدانه ها، مهار رادیکال آزاد، تکثیر و تمایز کراتینوسیتها توسعه یافتند. امروزه این پپتیدها برای تحریک کلاژن، بهبود زخم، صاف کردن چین و چروک های پوست و همچنین برای اثرات آنتی اکسیدانتی،

پیری فرایندی چند عاملی و پیچیده بوده که علت اصلی آن تاکنون شناخته نشده است و براساس مجموعه ای از نظریات توضیح داده می شود. برخلاف نظریه تکاملی که پیری را نتیجه کاهش انتخاب طبیعی می داند، نظریه مولکولی بر تاثیر تغییرات ژنتیکی تاکید دارد. همچنین در نظریه سیستمیک، پیری در نتیجه تغییرات نورواندوکرین و فرایندهای ایمونولوژیک رخ می دهد. پیری سلولی عموماً با نظریاتی همچون کوتاه شدن تلومرها و آسیب ناشی از رادیکال های آزاد توضیح داده می شود (۱، ۲).

طی فرایند پیری پوست ساخت پروتئین های ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن، فیبرونکتین، الاستین و لامینین کاهش یافته و تجزیه آنها افزایش می یابد. ماتریکس خارج سلولی علاوه بر محافظت ساختار سلولی، بر رفتار های سلولی از جمله تکثیر و تمایز موثر است. اینگونه عملکردها به واسطه پپتید های کوچکی مشتق از تجزیه پروتئین های ماتریکس خارج سلولی موسوم به ماتریکالین (matrikine) کنترل می شوند. بدنبال تخریب ماتریکس خارج سلولی الاستیسیته پوست به تدریج کاهش می یابد و اولین خطوط پیری و چروک ظاهر می گردد (۲، ۳). فرایند پیری پوست توسط عوامل داخلی و خارجی کنترل می شود. عوامل خارجی شامل تماس با تابش ماورابنفش، آلودگی هوای محیط زیست و استعمال دخانیات می باشند. تماس با نور ماورابنفش موجب افزایش گونه های فعال اکسیژن (reactive oxygen species, ROS)، اختلال در سنتز کلاژن، القای تولید کلاژناز و آنزیم های تجزیه کننده پروتئین های موجود در ماتریکس خارج سلولی می شود، که به دنبال آن تخریب DNA سلولی، تغییر در ساختار و عملکرد پروتئین ها و در نهایت تخریب پوست را باعث می شود. عوامل داخلی شامل تشکیل مقادیر زیاد گونه های فعال اکسیژن طی متابولیسم سلولی و عوامل ژنتیکی می باشد که موجب از بین رفتن پروتئین های ماتریکس خارج سلولی، کاهش جریان خون و از بین رفتن عملکرد سلول های پوست می شوند (۴).

کاهش می یابند. به علاوه، انعطاف پذیری پوست بهبود یافته و ظاهر پوست شفاف، نرم و محکم تر به نظر می رسد (۷). در ادامه برخی از انواع پپتید های سیگنالی که موجب جوان سازی پوست می شوند، توضیح داده می شوند:

#### ۱-۱- پپتید های سیگنالی تعدیل کننده میزان کلاژن

طیف وسیعی از پپتید های زیست مقلد مورد استفاده در پیری پوست از طریق بازسازی ماتریکس خارج سلولی و به طور مشخص با مکانیسم تحریک سنتز و همچنین سازماندهی الیاف کلاژن اثر می کنند که در ادامه توضیح داده می شود:

3-Pentapeptide (Lys-Thr-Thr-Lys-Ser)، یکی از اولین الیگوپپتید هایی است که به عنوان یک عامل موثر بر زیبایی پوست در صنعت آرایشی بهداشتی شناخته شد. این پپتید بخشی از توالی انتهایی کلاژن نوع I بوده که تولید ماتریکس خارج سلولی توسط فیبروبلاست ها را به میزان قابل توجهی افزایش می دهد. همچنین تولید کلاژن نوع I و III و فیبرونکتین را بدون تاثیر بر میزان پروتئین تام و نسبت پروتئین های ترشحی به پروتئین های سلول افزایش می دهد (۸، ۱۴، ۱۵). البته بدلیل چالش نفوذ پذیری ناچیز این پپتید آبدوست در لایه های پوستی، کونژوگه پپتیدی با پالمیتیک اسید سنتز شد. یک مطالعه بالینی بر ۱۸۰ خانم داوطلب نشان داد که شکل پالمیتوئیله این پپتید به طور قابل توجهی نسبت به نمونه شاهد خطوط چین و چروک را کاهش داده و سطح پوست را صاف و شفاف می نماید (۱۶-۱۹). Tripeptide-10 (Lys-Asp-Ile-Citrulline) با نام تجاری Decorinyl™ به طور اختصاصی برای سازماندهی الیاف کلاژن پوست استفاده می شود (۲۰). در یک مطالعه بالینی بر ۴۳ داوطلب سالم (۴۰ تا ۵۸ ساله) نشان داده شد که این فراورده در مقایسه با دارونما

ضدباکتری و سفیدکنندگی پوست استفاده می شوند (۹-۱۲).

از مزایای مهم پپتید های دارو-آرایشی می توان به عملکرد اختصاصی و سازگاری زیستی مناسب آنها اشاره کرد. ولیکن گرانی قیمت محصولات، دشواری انتقال تراپوست (transdermal) و پیچیدگی رهش (release) پپتید از فراورده بدلیل تداخل با سایر اجزای فرمولاسیون از چالش های اصلی آنها می باشد (۱۳). علاوه بر این، فرمولاسیون های آرایشی به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار می گیرند؛ لذا در بیشتر موارد، اثر واقعی پپتیدها بر روی پوست همچنان نامشخص باقی می ماند و ادعای اثربخشی به عنوان عوامل دارو-آرایشی، تنها به بهبود ظاهر پوست محدود می شود (۱۳).

امروزه بیش از سی نوع پپتید به عنوان عامل ضد چروکیدگی و پیری پوست معرفی شده که بعضا در فراورده های آرایشی و بهداشتی استفاده می شود. پپتید های دارو-آرایشی موضعی معمولا به انواع پپتید های سیگنالی (signal peptides)، پپتید های حامل (carrier peptides)، پپتید های مهارکننده میانجی گره های عصبی (neurotransmitter inhibitor peptides)، پپتید های مهارکننده آنزیمی (enzyme inhibitor peptides) و پپتید های مشتق از هضم پروتئین طبقه بندی می شوند (۷، ۸) که در جدول ۱ ارائه شده است. این مقاله ضمن مرور سازوکارهای عملکردی آنها به مطالعات بالینی انجام شده و پیشرفت های اخیر در این حوزه به طور خلاصه می پردازد.

#### ۱- پپتید های سیگنالی

پپتید های سیگنالی از طریق تنظیم هموستاز ماتریکس خارج سلولی و یا تکثیر کراتینوسیت ها بر فرایند پیری پوست اثر می گذارند. در حضور این پپتید ها تکثیر کلاژن، الاستین، پروتئوگلیکان، گلیکوز آمینوگلیکان و فیبرونکتین افزایش می یابد که در نتیجه چین و چروک ها، خطوط نازک پوست و پیگمان های پوستی ناشی از اشعه خورشید

قطعه از ایمونوگلوبولین G است که ترشح اینترلوکین ۶ را کاهش داده و به عنوان یک ماده ضد التهابی پس از قرار گرفتن پوست در معرض اشعه ماورابنفش عمل می نماید.

یکنواختی و انعطاف پذیری بیشتر الیاف کلاژنی ایجاد می نماید (۲۰).

Pal-Gly-Gln- palmitoyl Tetrapeptide-7  
Pro-Arg یا pal-GQPR با نام تجاری Rigin™

جدول ۱. انواع پپتید های سیگنالی مورد استفاده به عنوان عوامل دارو-آرایی در فرآورده های پوستی

نام پپتید	مکانیسم اثر	کاربرد دارو-آرایی
Pentapeptide 3	افزایش سنتز کلاژن نوع III و فیبرونکتین ، تولید الاستین و گلیکوزآمینوگلیکان	ضد چین و چروک
Tripeptide-10 citrulline	سازماندهی الیاف کلاژن پوست	بهبود یکنواختی ، استحکام و انعطاف پذیری پوست
Palmitoyl tetrapeptide-7	کاهش ترشح IL-6 و تحریک سنتز کلاژن و الاستین	ضد چین و چروک، افزایش استحکام و انعطاف پذیری پوست، مرطوب کننده پوست بهبود علائم کشش
Pal-GHK or Pal tripeptide 1	تحریک سنتز کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان	ضد چین و چروک، افزایش استحکام و مرطوب کننده پوست
Palmitoyl tripeptide-3/5	تحریک تولید کلاژن از طریق TGF-β	افزایش استحکام پوست، بهبود سریعتر زخم، افزایش خونسازی و هیدراتاسیون پوست
Acetyl tetrapeptide-9	سنتز تحریک کلاژن I و lumican و syndecan	ضد چین و چروک، افزایش استحکام و ضخامت پوست
Lipopeptide	افزایش تولید کلاژن و هیالورونیک اسید	ضد پیری
Tetrapeptide-21	القای تولید کلاژن	افزایش استحکام و انعطاف پذیری پوست، ضد چین و چروک
Hexapeptide-14	تحریک سنتز کلاژن	ضد چین و چروک
Hexapeptide Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly	تحریک فیبروبلاست های پوست انسان و افزایش رگزایی در پوست	افزایش استحکام و انعطاف پذیری پوست، ضد چین و چروک
Tetrapeptide (His-D-Phe-Arg-Trp)	الفا کننده سنتز ملانین، مهار تولید گونه های اکسیژن رادیکالی و افزایش ترمیم DNA ناشی از تابش نور	درمان برص
Tripeptide (His-D-Phe-Arg)	الفا کننده سنتز ملانین	درمان برص
Nonapeptide-1	مهار فعالیت آنزیم تیروزیناز و کاهش سنتز ملانین	کاهش لکه های پوستی
Decapeptide 12	القای سنتز ملانین	درمان برص
Tetrapeptide PKEK	کاهش بیان ژن های کد کننده تیروزیناز، IL-1, IL-6, IL-8 و TNF-α	کاهش لکه های پوستی
Aquaporin	بهبود انتقال آب از غشای سلولی، تکثیر کراتینوسیت ها و مهاجرت آنها	مرطوب کننده
Palmitoyl tripeptide-38	افزایش نوسازی و تمایز سلول های بنیادی به کراتینوسیت ها می شود	ضد چین و چروک، افزایش انعطاف پذیری

حیوانی نشان داد که Syn<sup>®</sup>-Coll قادر به افزایش استحکام پوست، بهبود سریعتر زخم، افزایش خونرسانی و هیدراتاسیون پوست از طریق تحریک تولید کلاژن به میزان ۲-۳ برابر بیشتر از سطح پایه می باشد (۲۷-۲۹). همچنین در مطالعات دیگر نقش آن در غیر فعال شدن متالوپروتئیناز های ماتریکسی ۱ و ۳ و افزایش میزان کلاژن پوست تا ۱۱۹٪ نشان داده شد (۱۲). نتایج یک مطالعه بالینی ۸۴ روزه بر روی ۶۰ داوطلب چینی نشان دهنده اثربخشی ۳،۵ برابری این فرآورده در کاهش چین و چروک و زبری پوست در مقایسه با گروه های شاهد و کرم دارونما بود (۳۰).

Pal-Lys-Thr-) Palmitoyl Pentapeptide-4  
با نام تجاری Matrixyl<sup>®</sup> یک لیپو پپتید کوچک و اختصاصی است که باعث تحریک تولید الاستین، فیبرونکتین، گلیکوزآمینوگلیکان و کلاژن، کمک به حفظ ساختار ماتریکس خارج سلولی، بهبود زخم و کاهش چین و چروک می شود (۳۱). این ماده باعث افزایش سنتز کلاژن تام، کلاژن نوع IV و هیالورونیک اسید به ترتیب به میزان ۱۱۷٪، ۳۲۷٪ و ۲۶۷٪ می شود (۳۲). در یک مطالعه بالینی طی دو هفته استفاده، چروک های عمیق پوست به نصف کاهش یافته و چین و چروک های کوچک و خطوط ریز پوست به طور کامل از بین رفت (۳۳). همچنین در مطالعه بالینی دیگری که به صورت تصادفی دوسوکور طراحی شده بود، پس از مصرف دوبار در روز این ماده در اطراف ناحیه چشم برای ۲۸ روز، کاهش ۱۸ درصدی عمق چروک ها، افزایش ۳۷ درصدی ضخامت پوست و افزایش ۲۱ درصدی استحکام پوست مشاهده شد (۳۴). به طور مشابه در مطالعه بالینی دوسوکور دیگری مصرف دو بار در روز این ماده در ۴۹ خانم داوطلب برای یک دوره چهار ماهه باعث کاهش چشمگیر در زبری پوست، حجم و عمق چین و چروک های پوست در مقایسه با دارونما شد (۳۵).

N-Acetyl-Gln-Asp-) Acetyl Tetrapeptide-9  
با نام تجاری Dermican<sup>™</sup> از طریق

همچنین با تحریک سنتز کلاژن و الاستین در ماتریکس خارج سلولی باعث تقویت الاستیسیته و استحکام پوست می گردد (۲۱، ۲۲). در مطالعات حیوانی مشخص شد که Rigin<sup>™</sup> قادر است فعالیت متالوپروتئیناز های ماتریکس خارج سلولی را مهار کند (۲۳). نتایج مطالعه بالینی مصرف این فرآورده طی مدت ۱۲ ماه در ۶۰ داوطلب مبتلا به پیری پوست ناشی از نور خورشید در محدوده سنی ۴۵ تا ۸۰ سال نشان داد که چین و چروک های پوست کاهش یافته، شفافیت پوست افزایش، همچنین انعطاف پذیری و هیدراتاسیون پوست افزایش می یابد (۲۴).

(Palmitoyl-Gly- Palmitoyl Tripeptide-1  
His-Lys) یا pal-GHK یک پیام رسان پپتیدی برای بازسازی مجدد کلاژن محسوب می شود که در مقایسه با رتینوئیک اسید، تحریکات پوستی ایجاد نمی کند (۲۵). این پپتیداز طریق تاثیر بر فاکتور رشد TGFβ تولید فیبریل کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان ها را تحریک و چین و چروک ها را کاهش می دهد (۲۵). در یک مطالعه بر ۱۵ داوطلب خانم، استعمال کرم حاوی این فرآورده، دو بار در روز به مدت چهار هفته، به طور معنی داری طول و عمق چروک و زبری پوست را کاهش داد (۲۵). در مطالعه دیگری طی چهار هفته استفاده از این پپتید بر پوست ۲۳ داوطلب خانم سالم، حدود ۴٪ افزایش ضخامت پوست در مقایسه با حامل تنها مشاهده شد (۲۵). ترکیبی از pal-GHK و pal-GQPR به عنوان یک ترکیب ضد چین و چروک با نام تجاری Matrixyl<sup>™</sup> 3000 به بازار عرضه شده است. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۲۸ داوطلب، بدنبال مصرف دو بار در روز کرم حاوی این ترکیب اثرات مطلوب ضد چروکیدگی، کاهش عمق، حجم و تراکم چین و چروک، کاهش زبری پوست و همچنین کاهش سطح چین و چروک های عمیق مشاهده شد (۲۶). به طور مشابه Pal-) Palmitoyl Tripeptide-3/5 (Lys-Val-Lys) با نام تجاری Syn<sup>®</sup>-Coll از طریق اثر TGFβ باعث تحریک تولید کلاژن می شود. مطالعات

ملانین از DNA سلول های پوست در برابر اشعه مضر ماوراء بنفش محافظت کرده و همچنین به عنوان یک مهارکننده رادیکال آزاد عمل می کند. آنالوگ های مختلفی از هورمون محرک ملانوسیت در کرم های موضعی برای محافظت از نور و جلوگیری از پیری و سرطان پوستی ناشی از تابش نور آفتاب سنتز شده است. در این میان توالی های پپتیدی Arg- His-D-Phe- Trp و His-D-Phe-Arg توانسته اند که قوی تر از هورمون محرک ملانوسیت فعالیت تیروزیناز را تحریک کرده و در نتیجه سبب کاهش تولید پراکسید هیدروژن و اپوپتوزیس در سلول های سازنده ملانین و افزایش ترمیم DNA در ملانوسیت های آسیب دیده می گردد (۸, ۳۹).  
Nonapeptide-1 (Val با نام تجاری Melanostatine™ ابتدا به دلیل اثرات ضد میکروبی مورد توجه قرار گرفت. بعداً مشخص شد که این پپتید در غلظت صد میکرومولار می تواند فعالیت تیروزیناز را حدود ۴۳٪ مهار کند و محتوای ملانین ملانوسیت ها را تا ۴۳٪ کاهش دهد (۴۰). همچنین در تحقیقات حیوانی مشخص شد که استفاده یک بار در روز به مدت ۲۸ روز می تواند رنگدانه های پوستی را به طرز معنی داری کاهش دهد (۴۰). شایان ذکر است که این پپتید با مهار هورمون محرک ملانوسیت سبب کاهش لکه های پوستی به ویژه در دوران بارداری می شود (۴۰).

Decapeptide-12 (Tyr-Arg-Ser-Aar-Lysd-) (Tyr-Ser-Ser-Trp-Tyr) مهارکننده برگشت پذیر تیروزیناز می باشد که از تولید ملانین جلوگیری می کند (۷, ۴۱). این پپتید موثرتر از روش های درمانی قبلی، از جمله هیدروکینون، در برابر هیپرپیگمانتاسیون عمل می کند (۴۲). مطالعات انجام شده در ملانوسیت های کشت داده شده در مدت ۷ روز، کاهش ۲۷ تا ۴۳ درصدی مقدار ملانین را نشان می دهد (۴۰). همچنین در مطالعه آینده نگر استفاده موضعی این پپتید در بیماران دچار آسیب پوستی ناشی از تابش نور آفتاب نشان داده شد که در

تحریک سنتز پروتئوگلیکان lumican و کلاژن نوع I و به طور مشابه N-) acetyl Tetrapeptide-11 با نام تجاری Syniorage™ با افزایش سنتز پروتئوگلیکان syndecan-1 و کلاژن نوع XVII در کراتینوسیت ها، انسجام پوست را بهبود می بخشند. در دو مطالعه بالینی جداگانه بر ۱۷ و ۱۹ خانم داوطلب مبتلا به افتادگی پوست در ناحیه ساعد دست، نشان داده شد که استفاده از کرم سه درصد این ترکیبات پپتیدی طی ۴ ماه سبب افزایش ضخامت و سفتی پوست در مقایسه با دارونما می شود (۳۶, ۳۷).

Lipopeptide (Pal-Gly-Gln-Pro-Arg) توانایی اتصال به گیرنده های 1 Toll-like (TLR1) را دارد. مطالعات علمی نشان داده که این پپتید با افزایش تولید کلاژن جدید و هیالورونیک اسید جز یکی از قوی ترین عوامل ضد پیری پوست محسوب می شود (۳۸).

## ۱-۲- پپتید های سیگنالی تعدیل کننده میزان الاستین

الیاف الاستین از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی هستند و شامل دو جز میکروفیبریل ها و الاستین های ماتریکسی می شوند. پیری طبیعی پوست و قرار گرفتن بیش از حد در معرض اشعه ماورای بنفش موجب بروز تغییراتی در شبکه های الاستین می شود. هگزاپپتید با توالی Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly به طور طبیعی در الاستین انسان، گاو و خوک تکرار می شود. این پپتید در تنظیم خودکار سنتز الاستین نقش داشته، همچنین یک محرک قوی فیبروبلاست های پوستی، رگ زایی و مهاجرت سلول های اندوتلیال محسوب می شود. در نتیجه در بازسازی و ترمیم زخم های پوستی مورد توجه می باشد (۷, ۸).

## ۱-۳- پپتید های سیگنالی تعدیل کننده میزان ملانین

کوفاکتور آنزیم های لیزیل اکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز است که به ترتیب در فرایند تولید کلاژن و جلوگیری از آسیب رادیکال های آزاد نقش دارند (۵۰).

کمپلکس **Cu-Gly-L-His-) Copper Tripeptide** (با نام تجاری **Lamin<sup>®</sup>**) نقش مهمی در افزایش تحرک سنتز کلاژن، الاستین و دیگر مولکول های ماتریکس خارج سلولی ایفا می کند و در محل زخم یا التهاب از طریق پاسخ های ضد التهابی و آنتی اکسیدانتی به درمان کمک می کند (۵۱). از این پپتید در فرآورده های ضد پیری، ضد چین و چروک، ضد آفتاب، ترمیم کننده و مرطوب کننده پوست و محرک رشد مو استفاده می شود. کارآزمایی بالینی تاثیر مثبت معنی دار مصرف موضعی کرم **Cu-GHK** در مقایسه با ویتامین سی و یا تریتینوئین را در تحریک سنتز پروکلاژن نشان می دهد (۵۲). کرم دور چشم و صورت حاوی این پپتید علائم پیری پوست را کاهش داده و باعث افزایش ضخامت و شفافیت پوست و کاهش چین و چروک می شود (۵۳). به طور مشابه در یک مطالعه بالینی فرآورده حاوی کمپلکس یون منگنز و تری پپتید (**Mn-GHK**) دو بار در روز برای یک دوره ۱۲ هفته ای استفاده شد. نتایج نشان داد درجه آسیب پوستی صورت از متوسط به ملایم و میزان لکه های پوستی کاهش می یابد. همچنین هیچ علائمی از التهاب پوستی قابل توجه گزارش نشد (۵۴).

### ۳- پپتیدهای مهارکننده میانجی گره های عصبی

مکانیسم اثر پپتیدهای مهارکننده میانجی گره های عصبی مشابه نوروتوکسین بوتولینوم نوع A با اسامی تجاری **Botox<sup>®</sup>** یا **Dysport<sup>®</sup>** به عنوان پر مصرف ترین فرآورده زیبایی پوست می باشد که از طریق مهار مسیر سیگنال میانجی گره های عصبی در اتصالات عصب-عضله، سبب تضعیف انقباضات ماهیچه ای و در نتیجه کاهش چین و چروک می شود. امتزاج گویچه های ترشحی حاوی میانجی گره های عصبی با غشای سلولی از طریق تشکیل کمپلکس پروتئینی رخ می دهد. نوروتوکسین بوتولینوم

حدود ۴۰ درصد افراد رنگ پوست از درجه ۳ به حد طبیعی و در ۱۵ درصد به درجه ۱ تغییر می یابد (۴۳).

**(Pro-Lys-Glu-Lys) Tetrapeptide PKEK** دارای اثرات سفید کنندگی پوست است (۴۴). در یک مطالعه بالینی دو سو کور بر ۱۰ داوطلب خانم به مدت ۴ هفته، مصرف یک بار در روز از این پپتید باعث مهار قابل توجه اثرات نامطلوب ناشی از تابش ماورای بنفش از طریق کاهش بیان ژن های کد کننده تیروزیناز، **IL-1**، **IL-6**، **IL-8** و **TNF- $\alpha$**  گردید (۴۵). در مطالعه دیگری، میزان اثربخشی کرم حاوی این پپتید بر ۳۹ خانم بررسی و مشخص شد پس از شش هفته، لکه های رنگی پوست صورت به میزان قابل ملاحظه ای کاهش یافتند (۴۵).

### ۴-۱- پپتیدهای سیگنالی تعدیل کننده کراتینوسیت ها

گروهی از ترکیبات پروتئینی می تواند بر بقا و تکثیر کراتینوسیت ها را در اپیدرم موثر باشد. **Aquaporin** جزئی از خانواده پروتئین های غشایی است که انتقال آب از غشای سلولی را تسهیل می کند همچنین در کراتینوسیت ها سبب مهاجرت و تکثیر سلولی می شوند (۴۶). **Aquaporin 3**، نوع غالب موجود در پوست انسان است که می تواند با انتقال همزمان گلیسرول و آب باعث افزایش رطوبت و شادابی پوست گردد (۴۶). در مطالعه ای نشان داده شد که استفاده از فرآورده حاوی آن به طور معنی داری منجر به بهبود میزان رطوبت پوست در مقایسه با شاهد می شود (۴۷).

**Palmitoyl Tripeptide-38** (**Pal-Lys-Met**) باعث بازسازی اپیتلیال پوست از طریق افزایش نوسازی و تمایز سلول های بنیادی به کراتینوسیت ها می شود (۴۸، ۴۹).

### ۲- پپتیدهای حامل

پپتیدهای حامل در انتقال یون مس یا منگنز به سلول های پوست مشارکت دارند. مس نقش مهمی در واکنش های آنزیمی مرتبط با بهبود زخم دارد. همچنین، یون مس



(۶۱). در مطالعه ای مشخص شد که استفاده از محلول موضعی ۴٪ این پپتید، چین و چروک های ظاهری را بعد از ۲۸ روز تا ۵۲٪ کاهش می دهد (۶۰).  
 Pentapeptide-18 (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu) با نام تجاری Leuphasyl® مکانیسم عملکرد طبیعی انکفالین ها را تقلید کرده و انتشار کاکتول آمین ها را مهار می کند (۳۰). در مطالعه ای بر ۴۳ داوطلب خانم مشخص شد، مصرف ۶ ماهه کرم پنج صدم درصد این فرآورده باعث کاهش چین و چروک های پوست به میزان ۱۱ درصد می شود که البته در تلفیق با Acetyl Hexapeptide-3 این اثرات تا حدود ۲۵٪ تقویت می شود (۶۲).

#### ۴- پپتیدهای آنتی اکسیدانت

کارنوزین (Carnosine)، یک دی پپتید ( $\beta$ -Ala-His) آنتی اکسیدانت طبیعی است که به میزان زیاد در بافت های عضله و مغز وجود دارد (۲۵). البته کارنوزین به دلیل ساختار هیدروفیل، قابلیت نفوذپذیری کمی از لایه ی شاخی پوست دارد. ولیکن نوع چربی دوست آن نفوذ می کند. همچنین کارنوزین N-استیله یک آنتی اکسیدانت هیدروفیل بوده که جهت اهداف آرایشی و پوستی مورد توجه می باشد (۲۵). در مطالعات دو سوکور تصادفی با تقسیم چهره (split-face) در طی چهار هفته تغییرات شگرفی در چین و چروک اطراف چشم در خانم های داوطلب ۷۰-۳۰ ساله مشاهده شد (رر: مطالعه ۱، ۴۲ داوطلب و مطالعه ۲، ۳۵ داوطلب). در مطالعه کارآزمایی دو سوکور دیگری مشخص گردید که فرمولاسیون حاوی کارنوزین نسبت به گروه شاهد باعث افزایش یکپارچگی ژنوم و پروتئومیکس سلول های پوستی پس از تماس مداوم با اشعه ماورابنفش گردید (۳۲). در یک مطالعه شش ماهه آینده نگر دیگر، فرمولاسیون حاوی کارنوزین و کارنوزین N-استیله برای ۲۰ داوطلب مبتلا به آسیب پوستی ناشی از تابش نور استفاده شد که به ترتیب ۳٫۶٪ و

نوع A از طریق تخریب SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) در کمپلکس پروتئینی باعث مهار ترشح استیل کولین می شود. به منظور بهبود نفوذپوستی نوروتوکسین نوع خاصی از بوتولینوم نوع A طراحی شده که از فناوری توالی آمینواسیدی جابه جاکننده غشایی استفاده شده است (۵۵). در مطالعه ای مشخص شد کاربرد ژل موضعی سم بوتولینیوم برای ۸ هفته متوالی خطوط دور چشم افراد بالغ سالم را بدون عارضه جانبی قابل توجه به میزان ۵۰٪ کاهش می دهد (۵۶).

Acetylhexapeptide-3 (Ac-Glu-Glu-Met-Argireline®) با نام تجاری Argireline® یک پپتید صناعی مشتق شده از ناحیه N انتهایی SNAP-25 می باشد که مشابه نوروتوکسین بوتولینوم A در مهار آزادسازی میانجی گره های عصبی نقش دارد (۵۷). در مطالعه ای در ۱۰ داوطلب نشان داده شد که استفاده از این فرآورده برای مدت ۳۰ روز، عمق چین و چروک های پوست را به میزان ۲۷ درصد کاهش می دهد (۵۸). همچنین استفاده از این فرآورده در ۱۰ داوطلب خانم برای مدت سی روز بهبودی ۳۰ درصدی در چین و چروک ناحیه اطراف چشم را نشان داد. در مطالعه مشابهی با حضور ۶۰ داوطلب، کاهش ۵۰ درصدی عمق چین و چروک ها مشاهده شد (۵۹).

Pentapeptide-3 (Gly-Pro-Arg-Pro-Ala) با نام تجاری Vialox® از سم مار مشتق شده است. این پپتید، آنتاگونیست گیرنده استیل کولین بوده و منجر به شل شدن عضلات می شود (۶۰). در مطالعه بالینی کاهش ۴۹٪ چین و چروک و کاهش ۴۷٪ زبری پوست را پس از استفاده از این فرآورده به مدت ۲۸ روز گزارش شد (۶۰).

Tripeptide-3 ( $\beta$ -Ala-Pro-Dab-NHBn-2-) (Acetate) با نام تجاری SYN®-AKE مقلد اثر wagnerin-1 (پپتیدی موجود در سم افعی) است. این پپتید در غشای پس سیناپسی عمل می کند و آنتاگونیست برگشت پذیر گیرنده استیل کولین می باشد

پایه کراتین رطوبت و انعطاف پذیری پوست را بهبود می بخشد. همچنین از اثرات مخرب شوینده ها بر پوست جلوگیری می شود (۶۹).

#### ۷- راهبردهای بهبود نفوذ پوستی

##### اولیگوپپتیدها

چالش های متعددی برای انتقال تراپوست پپتیدها وجود دارد. انتشار پپتیدها از لایه شاخی بدلیل محلولیت مائی و وزن مولکولی نسبتا زیاد آنها محدود می باشد. همچنین ممکن است توسط آنزیم های هضم کننده در لایه درم تجزیه شوند (۷۰). جهت مقابله با سد لایه شاخی، از تکنیک های مختلفی استفاده می شود. جذب افزاها نظیر الکل ها، آزون (Azone)، هگزانوات ها، اسیدهای چرب غیراشباع، پیرولیدون، اوره، استر قند ها و عوامل کاهنده کشش سطحی غالبا می توانند ساختار لیپیدی لایه شاخی را تغییر داده و اثر سدی پوست را کاهش دهند. مشخص شده است تجویز همزمان پپتیدها با توالی های خاص به عنوان تسهیل کننده های پپتیدی باعث افزایش انتقال پپتید به پوست می شود. مثلا تجویز همزمان یک پپتید سنتزی کوتاه (مانند پپتید Spantide II) باعث افزایش انتقال غیرفعال انسولین و هورمون رشد انسانی می شود (۷۱). همچنین اصلاح شیمیایی پپتیدها نظیر سنتز مشتقات چربی دوست با پالمیتیک اسید نفوذپذیری از پوست را افزایش می دهد (۷۱).

بارگیری پپتیدها در حامل های مختلف باعث افزایش عبور آنها از پوست می شود (شکل ۱). انواع مختلفی از نانوذرات مانند لیپوزوم (liposome)، نیوزوم (niosome)، ترانسفروزوم (transferosome) و اتوزوم (ethosome) برای این منظور توسعه یافته اند. بارگیری پپتید در این سامانه ها این امکان را فراهم می سازد تا برای مدت طولانی در لایه شاخی و یا ضمام پوست باقی مانده و مخزنی جهت اثر طولانی مدت ایجاد کند (۷۲). همچنین حضور عوامل کاهنده کشش سطحی موجود در این سامانه ها، به سیال سازی لیپید های لایه شاخی

۷،۳٪ سرخی پوستی را در مقایسه با گروه شاهد کاهش می دهد (۶۳).

#### ۵- پپتیدهای مهارکننده آنزیمی

پپتیدهای مهار کننده آنزیم، به طور مستقیم یا غیر مستقیم عملکرد آنزیم هایی نظیر سوپراکسید دیسموتاز و یا پروتئینازها را مهار می کنند. پروتئین سوپراکسید دیسموتاز و پپتیدهای مهارکننده آنزیمی است. در مطالعه ای بر ۹ داوطلب مرد نقش محافظتی آن در محافظت از آسیب پوست ناشی از تابش اشعه ماورای بنفش مشاهده شد (۶۴). همچنین در مطالعه دیگری بر ۱۰ داوطلب خانم افزایش قابل توجهی در سنتز گلیکوزآمینوگلیکان و کلاژن مشاهده شد (۶۵). به طور مشابه، پروتئین برنج حاوی پپتیدهای مهارکننده متالوپروتئیناز های ماتریکسی بوده که بیان ژن هیپورونان سنتاز ۲ را در کراتینوسیت ها القا کرده و ساخت ملانین را در ملانوسیت های موشی را بدون ایجاد سمیت سلولی مهار می کند (۶۶). همچنین، پروتئین سبوس برنج، منبع غنی از پپتیدهای مهار کننده تیروزیناز است (۶۷).

##### TFA-Val-Try-(Trifluoroacetyl-tripeptide-2

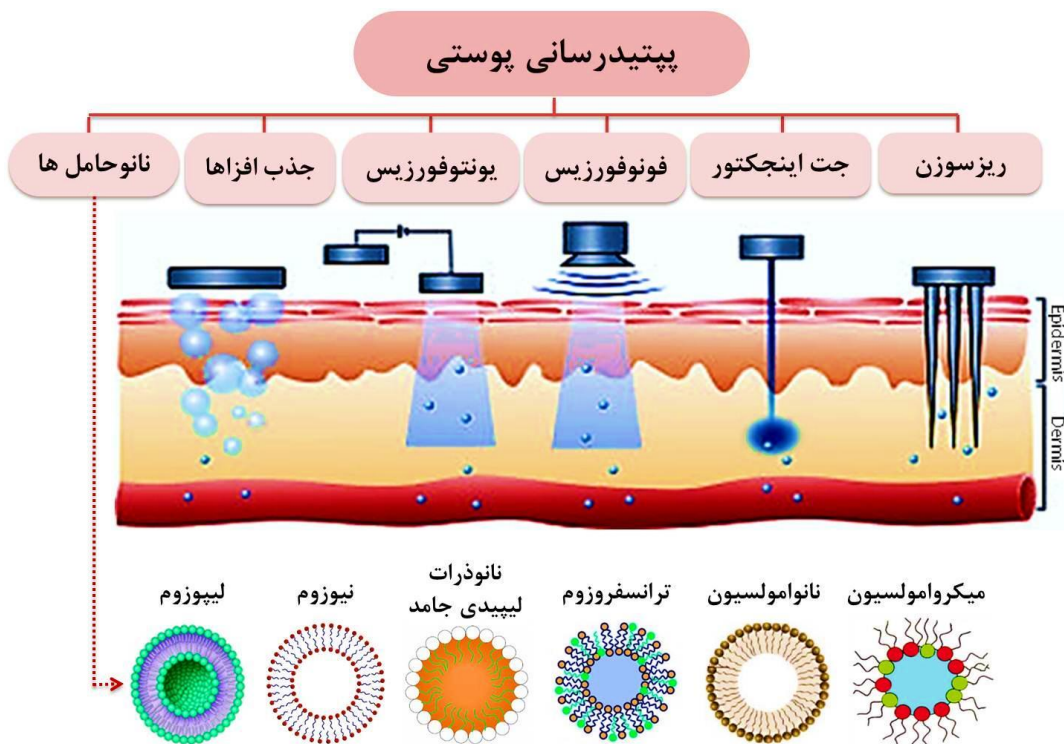
Val) یک اولیگوپپتید صناعی بوده که از طریق مهار متالوپروتئینازها مانع تخریب ماتریکس خارج سلولی پوست و باعث مهار فعالیت تلومرهای ناکارآمد و به تعویق افتادن فرایند پیری می شود (۶۸). در یک مطالعه بالینی میزان استحکام، کشش و ویسکوالاستیسیته پوست بر روی ۱۳ داوطلب سالم به مدت ۲۸ روز بررسی شد. نتایج حاکی از موثر بودن پپتید مربوطه بر کاهش چین و چروک و افزایش سفتی پوستی می باشد (۶۸).

#### ۶- پپتیدهای حاصل از هضم پروتئینی

فرمولاسیون های موضعی حاوی پپتیدهای بر پایه کراتین (Keratin) دارای ویژگی هایی مطلوب نظیر مرطوب کنندگی، ترمیم کنندگی و محافظت در برابر تابش نور خورشید می باشند. در مطالعه ای بر ۹ داوطلب خانم با پوست خشک (III تا V) نشان داده شد که پپتیدهای بر

شود. روش های مختلفی برای ایجاد کانال یا حفره در پوست وجود دارد که مهم ترین آنها شامل استفاده از ریزسوزن ها (microneedle)، امواج صوتی با فرکانس پایین (sonophoresis)، جریان الکتریکی (iontophoresis) و فشار گاز (jet injector) می باشد. در میان روش های بیان شده، اخیراً میکرونیدلینگ (microneedling) اهمیت ویژه ای یافته است. ریزسوزن ها به تنهایی یک روش تحریک کلژن سازی در پوست می باشند که از طریق تحریک مکانیکی موجب ترمیم آسیب های ساختاری پوست می شود (۷۳). در مطالعه ی برون تن نشان داده شد که استفاده از ریزسوزن می تواند نفوذپذیری پوستی تترا پپتید-۳ و استیل هگزا پپتید-۳ را افزایش دهد (۷۴).

کمک می کند (۷۱). نیوزوم ها، ساختاری مشابه لیپوزوم داشته ولی به جای فسفولیپید بر پایه سورفکتانت های غیر یونی ساخته می شوند. ترانسفروزوم ها، بدلیل انعطاف پذیری زیاد می تواند از طریق باریک شدن از منافذ پوستی عبور کرده و به لایه های عمقی تر وارد شود و اتوزوم ها، نانوزیکول هایی فسفولیپیدی حاوی مقادیر نسبتاً زیاد اتانول هستند که نفوذپذیری مناسبی از لایه شاخی پوست دارند (۷۰، ۷۳). برخی از تکنیک های از طریق تاثیر بر ساختار پوست موجب افزایش نفوذ پوستی پپتیدها می شوند. میکروپوریشن (microporation) در واقع فرایندی است که طی آن در پوست منافذ یا کانال های میکرونی ایجاد می شود، که سبب تسهیل انتقال مواد از لایه شاخی می



شکل ۱. انواع راهبردهای افزایش نفوذ پوستی پپتیدها

محصولات پپتیدی مزایای قابل توجهی از جمله در دسترس بودن، مکانیسم اثر اختصاصی و عوارض جانبی کم دارند. در سال های گذشته، تصور بر این بود که پپتیدها

### نتیجه گیری

امروزه با افزایش سن افراد، نیاز به استفاده محصولات ضد پیری موثر امری اجتناب ناپذیر است. در این میان

- Geriatrics, Volume 29, 2009: Life-Course Perspectives on Late Life Health Inequalities. 2009:1.
3. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clinical interventions in aging*. 2007;2(3):401.
  4. Podolskiy DI, Gladyshev VN. Intrinsic versus extrinsic cancer risk factors and aging. *Trends in molecular medicine*. 2016;22(10):833-4.
  5. Uhlig T, Kyprianou T, Martinelli FG, Oppici CA, Heiligers D, Hills D, et al. The emergence of peptides in the pharmaceutical business: From exploration to exploitation. *EuPA Open Proteomics*. 2014;4:58-69.
  6. Pai VV, Bhandari P, Shukla P. Topical peptides as cosmeceuticals. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83(1):9.
  7. Reddy B, Jow T, Hantash BM. Bioactive oligopeptides in dermatology: Part I. *Experimental dermatology*. 2012;21(8):563-8.
  8. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in dermatology*. 2009;27(5):485-94.
  9. Fields K, Falla T, Rodan K, Bush L. Bioactive peptides: signaling the future. *Journal of cosmetic dermatology*. 2009;8(1):8-13.
  10. Fisher E. Uber einige derivat des glykocolls. *Ber Dtsch Chem Ges*. 1901;34:2868-77.
- بدلیل نفوذپذیری پوستی کم چندان نمی توانند در زمینه مشکلات پوستی موثر عمل نمایند. در حالیکه محققان پپتیدهایی را شناسایی و سنتز کردند که به راحتی به لایه های زیرین پوست نفوذ می کنند. در دو دهه اخیر، استفاده از پپتیدها در محصولات آرایشی به طور چشمگیری افزایش یافته و طیف وسیعی از آنها برای کاربردهای دارو-آرایشی نظیر پیری، چین و چروک، روشن سازی پوست، پیگمانتاسیون، پف دور چشم، ترمیم زخم و سلولیت تجاری شده و یا درحال مطالعات بالینی هستند. قطعاً کاربرد این مواد مستلزم افزایش پایداری، محلولیت و نفوذپذیری پوستی می باشد و بکارگیری روش های نوین نظیر سنتز مشتق لیپیدی، نانوامولسیون، لیپوزوم و فناوری ریزسوزن می تواند به بهبود اثربخشی این عوامل فعال کمک کند.
- به نظر میرسد هنوز تحقیقات و مطالعات بیشتری برای تایید اثربخشی پپتیدها در درمان پیری پوست و بررسی میزان رضایت بخشی بیماران مورد نیاز است. اگرچه نتایج تحقیقات قبلی بسیار امیدوار کننده به نظر می رسد، اما برای اثبات دلایل کارآمدی آنها می بایست با تعداد بیشتری از داوطلبان آزمایشات انجام شود. علاوه بر این، فرمولاسیون های آرایشی معمولاً به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار می گیرند لذا در بیشتر موارد، اثر واقعی پپتیدها بر روی پوست همچنان نامشخص باقی می ماند و ادعاهای اثربخشی با عوامل داروآرایشی، تنها به بهبود ظاهر پوست محدود می شود.

#### منابع

1. Pickart L. The human tri-peptide GHK and tissue remodeling. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2008;19(8):969-88.
2. Fuller-Iglesias H, Smith J, Antonucci TC. Theories of aging from a life-course and life-span perspective. *Annual Review of Gerontology and*

18. Pouillot A, Dayan N, Polla AS, Polla LL, Polla BS. The stratum corneum: a double paradox. *Journal of cosmetic dermatology*. 2008;7(2):143-8.
19. PENTAPEPTIDE P. Ultraviolet a photoprotection: Aging and cutaneous mast cells.
20. Puig A, Antón JG, Mangués M. A new decorin-like tetrapeptide for optimal organization of collagen fibres. *International journal of cosmetic science*. 2008;30(2):97-104.
21. Mondon P, Hillion M, Peschard O, Andre N, Marchand T, Doridot E, et al. Evaluation of dermal extracellular matrix and epidermal-dermal junction modifications using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric imaging, in vivo reflectance confocal microscopy, echography, and histology: effect of age and peptide applications. *Journal of cosmetic dermatology*. 2015;14(2):152-60.
22. Dutta RC, Puri A, Anand N. Immunomodulatory potential of hydrophobic analogs of Rigin and their role in providing protection against Plasmodium berghei infection in mice. *International immunopharmacology*. 2001;1(5):843-55.
23. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral diseases*. 2004;10(6):311-8.
24. Watson R, Ogden S, Cotterell L, Bowden J, Bastrilles J, Long S, et al. A cosmetic 'anti-ageing' product improves photoaged skin: a
11. Wieland T, Bodanszky M. The world of peptides: a brief history of peptide chemistry: Springer Science & Business Media; 2012.
12. Rahnamaeian M, Vilcinskas A. Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens. *Applied microbiology and biotechnology*. 2015;99(21):8847-55.
13. Kligman AM. Cosmetics: a dermatologist looks to the future: promises and problems. *Dermatologic clinics*. 2000;18(4):699-709.
14. Katayama K, Seyer JM, Raghow R, Kang AH. Regulation of extracellular matrix production by chemically synthesized subfragments of type I collagen carboxy propeptide. *Biochemistry*. 1991;30(29):7097-104.
15. Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghow R, Kang AH, Seyer JM. A pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(14):9941-4.
16. Choi YL, Park EJ, Kim E, Na DH, Shin Y-H. Dermal stability and in vitro skin permeation of collagen pentapeptides (KTTKS and palmitoyl-KTTKS). *Biomolecules & therapeutics*. 2014;22(4):321.
17. Lau WM, White AW, Gallagher S, Donaldson M, McNaughton G, Heard CM. Scope and limitations of the co-drug approach to topical drug delivery. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(8):794-802.

32. Kaczvinsky JR, Griffiths CE, Schnicker MS, Li J. Efficacy of anti-aging products for periorbital wrinkles as measured by 3-D imaging. *Journal of cosmetic dermatology*. 2009;8(3):228-33.
33. Robinson L, Fitzgerald N, Doughty D, Dawes N, Berge C, Bissett D. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin 1. *International journal of cosmetic science*. 2005;27(3):155-60.
34. Lintner K. Cosmetic or dermatopharmaceutical use of peptides for healing, hydrating and improving skin appearance during natural or induced ageing (helioderma, pollution). Google Patents; 2003.
35. Guttman C. Studies demonstrate value of procollagen fragment Pal-KTTKS. *Dermatology Times*. 2002;23(9).
36. Philippe Moussou LD, Vincent Bardey OF, Yanusz Wegrowski F-X. Counteracting aging phenomena by new pure tetrapeptides with targeted efficacy. *J Appl Cosmetol*. 2009;27:63-71.
37. Pauly G, Contet-Audonneau JL, Moussou P, Danoux L, Bardey V, Freis O, et al. Small proteoglycans in the skin: new targets in the fight against skin aging. *International journal of cosmetic science*. 2009;31(2):154-.
38. Hussein WM, Choi PM, Zhang C, Su M, Sierecki E, Johnston W, et al. Evaluation of lipopeptides as toll-like receptor 2 ligands. *Current drug delivery*. 2017;14(7):935-43.
- double-blind, randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(2):419-26.
25. Lintner K, Peschard O. Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product. *International journal of cosmetic science*. 2000;22(3):207-18.
26. Schagen S. Topical peptide treatments with effective anti-aging results. *Cosmetics*. 2017;4(2):16.
27. Thorsen M, Yde B, Pedersen U, Clauden K, Lawesson S-O. Studies on amino acids and peptides-V: Syntheses of endothionated melanostatin analogs. *Tetrahedron*. 1983;39(20):3429-35.
28. Trookman NS, Rizer RL, Ford R, Ho E, Gotz V. Immediate and long-term clinical benefits of a topical treatment for facial lines and wrinkles. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2009;2(3):38.
29. Murphy-Ullrich JE, Poczatek M. Activation of latent TGF- $\beta$  by thrombospondin-1: mechanisms and physiology. *Cytokine & growth factor reviews*. 2000;11(1-2):59-69.
30. Gorouhi F, Maibach H. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. *International journal of cosmetic science*. 2009;31(5):327-45.
31. Aldag C, Teixeira DN, Leventhal PS. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:411.

45. Marini A, Farwick M, Grether-Beck S, Brenden H, Felsner I, Jaenicke T, et al. Modulation of skin pigmentation by the tetrapeptide PKEK: in vitro and in vivo evidence for skin whitening effects. *Experimental dermatology*. 2012;21(2):140-6.
46. Jungersted JM, Bomholt J, Bajraktari N, Hansen JS, Klærke DA, Pedersen PA, et al. In vivo studies of aquaporins 3 and 10 in human stratum corneum. *Archives of dermatological research*. 2013;305(8):699-704.
47. Dumas M, Sadick NS, Noblesse E, Juan M, Lachmann-Weber N, Boury-Jamot M, et al. Hydrating skin by stimulating biosynthesis of aquaporins. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2007;6(6 Suppl):s20-4.
48. Sanz MT, Campos C, Milani M, Foyaca M, Lamy A, Kurdian K, et al. Biorevitalizing effect of a novel facial serum containing apple stem cell extract, pro-collagen lipopeptide, creatine, and urea on skin aging signs. *Journal of cosmetic dermatology*. 2016;15(1):24-30.
49. Herndon JJ, Jiang L, Kononov T, Fox T. An Open Label Clinical Trial of a Multi-Ingredient Anti-Aging Moisturizer Designed to Improve the Appearance of Facial Skin. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2015;14(7):699-704.
50. Gruchlik A, Chodurek E, Dzierzewicz Z. Effect of gly-his-lys and its copper complex on TGF- $\beta$ 1 secretion in normal human dermal fibroblasts. *Acta Pol Pharm*. 2014;71:954-8.
39. Abdel-Malek ZA, Kadekaro AL, Kavanagh RJ, Todorovic A, Koikov LN, McNulty JC, et al. Melanoma prevention strategy based on using tetrapeptide  $\alpha$ -MSH analogs that protect human melanocytes from UV-induced DNA damage and cytotoxicity. *The FASEB journal*. 2006;20(9):1561-3.
40. Ubeid AA, Zhao L, Wang Y, Hantash BM. Short-sequence oligopeptides with inhibitory activity against mushroom and human tyrosinase. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(9):2242-9.
41. Iozumi K, Hoganson GE, Pennella R, Everett MA, Fuller BB. Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 1993;100(6):806-11.
42. Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2010;3(7):20.
43. Kassim AT, Hussain M, Goldberg DJ. Open-label evaluation of the skin-brightening efficacy of a skin-brightening system using decapeptide-12. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2012;14(2):117-21.
44. Farwick M, Maczkiewitz U, Lersch P, Summers B, Rawlings AV. Facial skin-lightening benefits of the tetrapeptide Pro-Lys-Glu-Lys on subjects with skin types V-VI living in South Africa. *Journal of cosmetic dermatology*. 2011;10(3):217-23.

- aging peptide. *Journal of cosmetic science*. 2007;58(2):157-71.
58. Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G, Gil A, Fernández-Ballester G, Ponsati B, et al. A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *International journal of cosmetic science*. 2002;24(5):303-10.
59. Wang Y, Wang M, Xiao S, Pan P, Li P, Huo J. The Anti-Wrinkle Efficacy of Argireline, a Synthetic Hexapeptide, in Chinese Subjects. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(2):147-53.
60. Zhmak MN, Utkin YN, Andreeva TV, Kudryavtsev DS, Kryukova EV, Tsetlin VI, et al. Peptide inhibitors of nicotinic acetylcholine receptor. Google Patents; 2017.
61. Chhipa NM, Chaudhari B. Toxin as a Medicine. *Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2012;9(1):11-8.
62. Dragomirescu A, Andoni M, Ionescu D, Andrei F. The Efficiency and Safety of Leuphasyl—A Botox-Like Peptide. *Cosmetics*. 2014;1(2):75-81.
63. Nino M, Iovine B, Santoianni P. Carnosine and N-acetylcarnosine induce inhibition of UVB erythema in human skin. *Journal of cosmetics, dermatological sciences and applications*. 2011;1(04):177.
64. Zhou B-r, Ma L-w, Liu J, Zhang J-a, Xu Y, Wu D, et al. Protective effects of soy oligopeptides in ultraviolet B-induced acute Photodamage of human
51. Pickart L, Schagen S. New data of the Cosmeceutical and tripeptide GHK. *SOFW J*. 2015;9:141.
52. Abdulghani AA, Sherr A, Shirin S, Solodkina G, Tapia EM, Wolf B, et al. Effects of topical creams containing vitamin C, a copper-binding peptide cream and melatonin compared with tretinoin on the ultrastructure of normal skin-A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *Disease Management and Clinical Outcomes*. 1998;4(1):136-41.
53. Leyden J, Stevens T, Finkey M, Barkovic S, editors. Skin care benefits of copper peptide containing facial cream. *American Academy of Dermatology 60th Annual Meeting*; 2002: American Academy of Dermatology.
54. Hussain M, Goldberg DJ. Topical manganese peptide in the treatment of photodamaged skin. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2007;9(4):232-6.
55. Smith KC. Botulinum toxin type A: new information about an old medicine. *Skin Therapy Lett*. 2011;16(8):3-6.
56. Brandt F, O'CONNELL C, Cazzaniga A, Waugh JM. Efficacy and safety evaluation of a novel botulinum toxin topical gel for the treatment of moderate to severe lateral canthal lines. *Dermatologic Surgery*. 2010;36:2111-8.
57. Ruiz M, Clares B, Morales M, Cazalla S, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-



70. Reddy BY, Jow T, Hantash BM. Bioactive oligopeptides in dermatology: Part II. Experimental dermatology. 2012;21(8):569-75.
71. Marepally S, Boakye CH, Shah PP, Etukala JR, Vemuri A, Singh M. Design, synthesis of novel lipids as chemical permeation enhancers and development of nanoparticle system for transdermal drug delivery. PloS one. 2013;8(12):e82581.
72. Abolmaali SS, Tamaddon AM, Farvadi FS, Daneshamuz S, Moghimi H. Pharmaceutical Nanoemulsions and Their Potential Topical and Transdermal Applications. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;7(3):139-50.
73. Kalluri H, Banga AK. Transdermal delivery of proteins. Aaps Pharmscitech. 2011;12(1):431-41.
74. Zhang S, Qiu Y, Gao Y. Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2014;4(1):100-4.
- skin. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016.
65. Andre-Frei V, Perrier E, Augustin C, Damour O, Bordat P, Schumann K, et al. A comparison of biological activities of a new soya biopeptide studied in an in vitro skin equivalent model and human volunteers. International journal of cosmetic science. 1999;21(5):299-311.
66. Sim G-S, Lee D, Kim J, An S, Choe T, Kwon T, et al. Black rice (*Oryza sativa* L. var. japonica) hydrolyzed peptides induce expression of hyaluronan synthase 2 gene in HaCaT keratinocytes. Journal of microbiology and biotechnology. 2007;17(2):271.
67. Ochiai A, Tanaka S, Tanaka T, Taniguchi M. Rice bran protein as a potent source of antimelanogenic peptides with tyrosinase inhibitory activity. Journal of natural products. 2016;79(10):2545-51.
68. LOING E, SUERE T, LAMARQUE E. Trifluoroacetyl-tripeptide-2 to target senescence for anti-aging benefits. Cosmetics and toiletries. 2012;127(4).
69. Barba C, Méndez S, Roddick-Lanzilotta A, Kelly R, Parra J, Coderch L, et al. Wool peptide derivatives for hand care. International journal of cosmetic science. 2008;30(1):74-.

Cite this article as:

Najafi H, Jafari M, Abolmaali SS. Recent Approaches in the Treatment of Skin Ageing by Synthetic Bioactive Peptides. Sadra Med Sci J 2019; 7(3): 317-334.

