

# Fosfatidilserina: argumentos neurobiológicos para su empleo en la prevención del declive cognitivo relacionado con el envejecimiento

C. Álamo González<sup>1</sup>, P. García-García<sup>1</sup> y F. López-Muñoz<sup>1,2</sup>

## Resumen

La fosfatidilserina, constituyente de la membrana celular, presenta un papel esencial en el envejecimiento cerebral. La fosfatidilserina mantiene la fluididad de la membrana, en parte por su papel antioxidante, por lo que interviene en la función de proteínas estructurales, canales iónicos, enzimas, receptores, liberación de neurotransmisores, plasticidad sináptica. La fosfatidilserina es un cofactor en la activación de isoformas de la proteína cinasa C, estimula la bomba Na/K-ATPasa dependiente y aumenta la liberación de catecolaminas y acetilcolina, así como la densidad de receptores muscarínicos, N-metil-D-aspartato (NMDA) y factor de crecimiento nervioso (NGF) implicados en la neuroprotección. Estudios experimentales y clínicos han puesto de manifiesto su eficacia en la prevención del deterioro cognitivo. En este sentido, la fosfatidilserina actuaría como nootrópico al facilitar el aprendizaje y la memoria.

**Palabras clave:** Fosfatidilserina. Envejecimiento cerebral. Neuroprotección. Deterioro cognitivo. Nootrópico.

## Abstract

*Phosphatidylserine, a constituent of the cell membrane, has an essential role in ageing of the brain. Phosphatidylserine maintains the fluidity of membranes, due in part to its antioxidant role, and it is involved in the function of structural proteins, ionic channels, enzymes, receptors, release of neurotransmitters, and synaptic plasticity. Phosphatidylserine is a cofactor in activation of protein kinase C isoforms, stimulating the dependant Na/K-ATPase and increasing the release of catecholamine and acetylcholine, and muscarinic NMDA and NGF receptor density involved in neuroprotection. Experimental and clinical studies have shown efficacy in the prevention of cognitive decline. In this regard, phosphatidylserine acts as a nootropic, facilitating learning and memory.* (Kranion. 2012;9:37-42)

**Corresponding autor:** Cecilio Álamo González, cecilioalamo@hotmail.com

**Key words:** Phosphatidylserine. Ageing brain. Neuroprotection. Cognitive decline. Nootropic.

## INTRODUCCIÓN

La fosfatidilserina fue identificada en el año 1941 por Folch y Schneider en el cerebro<sup>1</sup>. Debido a su distribución tan ubicua, se conocen muchos aspectos relacionados con su bioquímica, su papel fisiológico y fisiopatológico, pero también quedan muchos por desvelar. El papel de la fosfatidilserina exógena en los procesos relacionados con el envejecimiento cerebral es un reto apasionante.

Las membranas que envuelven a las células eucariotas, así como las que delimitan los distintos compartimentos intracelulares, están formadas por una bicapa lipídica en la que la fosfatidilserina, pese a ser cuantitativamente un constituyente menor, tiene una importancia fisiológica estructural y funcional trascendental. La fosfatidilserina es clave para la funcionalidad de las estructuras intercaladas en las membranas, proteínas, enzimas, canales y receptores, y participa en la transducción de

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología  
Universidad de Alcalá  
Madrid

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud  
Universidad Camilo José Cela  
Madrid

**Dirección para correspondencia:**  
Cecilio Álamo González  
E-mail: cecilioalamo@hotmail.com

señales y permite el reconocimiento y eliminación de las células apoptóticas<sup>2</sup>.

## BIOSÍNTESIS Y DEGRADACIÓN DE LA FOSFATIDILSERINA

La fosfatidilserina está formada por dos cadenas de ácidos grasos, tanto saturados como insaturados, que se unen al glicerol, y este a su vez a la serina. La serina es un aminoácido neutral, lo que dota a las membranas de un considerable potencial electrostático que le permite el anclaje de proteínas, enzimas, canales iónicos, transportadores, etc. Esto facilita su importante papel biológico. La importancia de la fosfatidilserina es vital, ya que ratones con una pérdida completa de la capacidad de sintetizarla no son viables<sup>3</sup>.

En los mamíferos, la fosfatidilserina no se sintetiza *de novo*, y lo hace a partir de la fosfatidiletanolamina o de la fosfatidilcolina, en el retículo endoplásmico, consumiendo una importante cantidad de energía<sup>4</sup>. La metabolización de la fosfatidilserina se produce por decarboxilación, dando lugar a fosfatidiletanolamina, y por las fosfolipasas A1 y A2, a metabolitos que activan mastocitos, inhiben a las células T y facilitan la diferenciación neuronal<sup>2</sup>.

En el cuerpo humano existen aproximadamente unos 30 g de fosfatidilserina y alrededor de la mitad de esta cantidad está presente en el cerebro<sup>5</sup>.

## DISTRIBUCIÓN CELULAR DE LA FOSFATIDILSERINA

La distribución celular de la fosfatidilserina es muy ubicua, pero no homogénea, existiendo en mayor proporción en la membrana citoplasmática, retículo endoplásmico y en menor proporción en las mitocondrias, donde se convierte rápidamente en fosfatidiletanolamina<sup>6</sup>. En condiciones fisiológicas, la fosfatidilserina se encuentra en las membranas enfocada hacia el citoplasma, gracias a unas flipasas que transportan de forma activa a la fosfatidilserina al lado citosólico<sup>2</sup>, y activa a múltiples sistemas, como la NEDD4 (ubiquitina), que marca proteínas para su destrucción, a las proteínas cinasas C (PKC), fosfolipasas C y D, la disferlina, reparadora muscular, y la sinaptotagmina, una proteína que influye en el aprendizaje, memoria y en el mantenimiento de la plasticidad de las sinapsis<sup>7</sup>.

Sin embargo, cuando las células degeneran, la fosfatidilserina se enfoca hacia el lado externo de la membrana celular como señal para que los fagocitos reconozcan a las células apoptóticas y las eliminen. En las plaquetas, cuando la fosfatidilserina se orienta al exterior, se activa la agregación plaquetaria<sup>8</sup>.

## FARMACOCINÉTICA DE LA FOSFATIDILSERINA EXÓGENA

La fosfatidilserina es poco abundante en los alimentos, con la excepción del cerebro, y en el organismo se

sintetiza a partir de la fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina. Tras la ingestión exógena de fosfatidilserina, las enzimas digestivas del páncreas separan los ácidos grasos, formando lisofosfolípidos, que son absorbidos por el intestino y reciclados parcialmente en fosfatidilserina. La máxima concentración plasmática ( $C_{\text{máx}}$ ) se observa entre 1-4 h, pasando con rapidez al cerebro, donde se distribuye principalmente por la corteza, el hipotálamo y el hipocampo. Se elimina por las heces y orina, el 90% como fosfatidilserina y el resto como metabolitos, lisofatidilcolina y lisofosfatidilserina<sup>9,10</sup>.

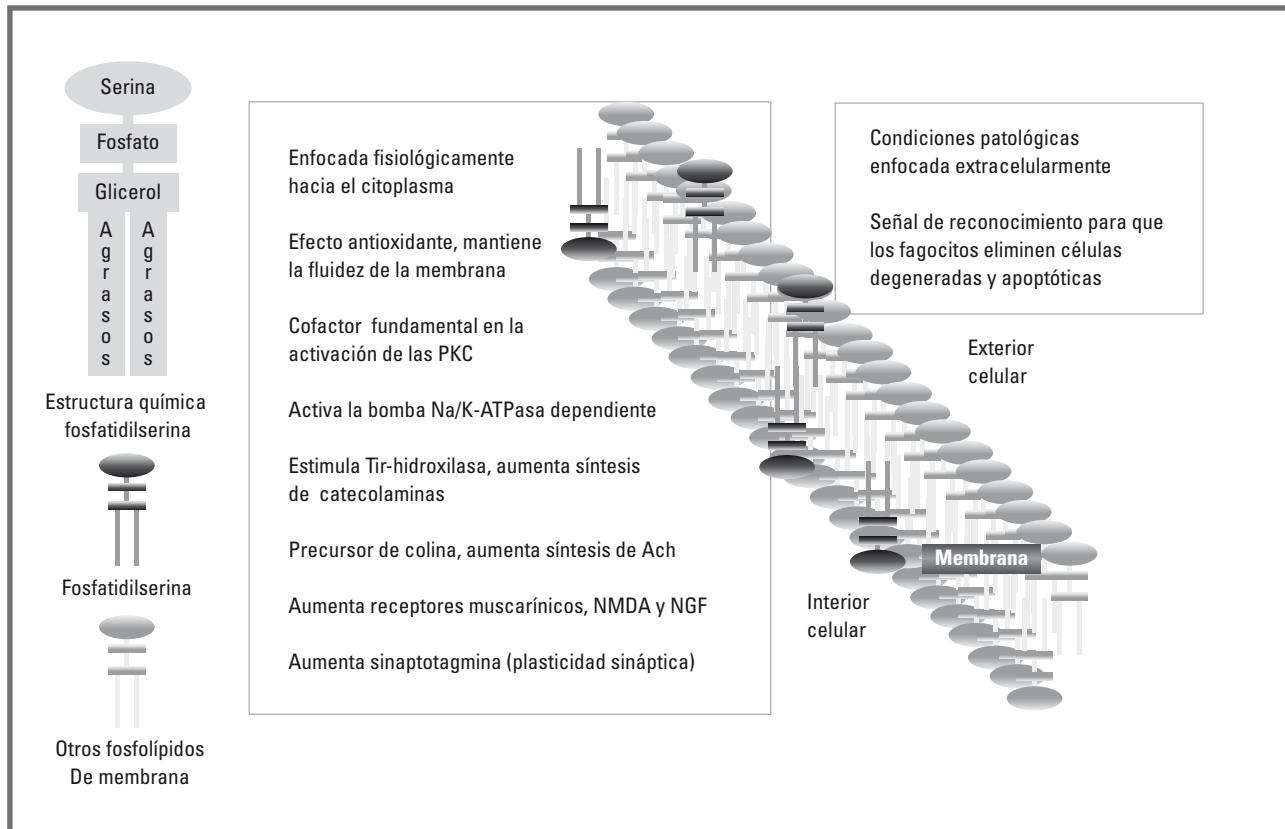
## EFICACIA DE LA FOSFATIDILSERINA EN INDIVIDUOS CON DETERIORO DE LA MEMORIA

Se han realizado algo más de una docena de estudios clínicos doble ciego, aleatorizados frente a placebo, con fosfatidilserina en pacientes con deterioro cognitivo<sup>11</sup>. En muchos de estos estudios se evaluó la memoria con test psicométricos estándar o diseñados para detectar deterioro cognitivo y otros estudios se combinaron con electroencefalografía. En la mayoría de estos estudios, que incluyeron más de 1.300 pacientes, la fosfatidilserina bovina mejoró la función cognitiva de los ancianos<sup>11</sup>. Sin embargo, la fosfatidilserina bovina no es aconsejable debido al riesgo de encefalopatía espongiforme bovina<sup>12</sup>. Por ello, se ha desarrollado una fosfatidilserina de soja, sin riesgo de encefalopatía, que ha demostrado, en roedores de edad avanzada o con deterioro cognitivo inducido por fármacos, que sus efectos son idénticos a los de la bovina<sup>13-16</sup>. Comentaremos solo los estudios clínicos con fosfatidilserina de soja en humanos que, en general, muestran similar eficacia a la bovina.

El primer ensayo clínico con fosfatidilserina de soja se realizó en ancianos con deterioro de memoria asociado a la edad<sup>17</sup>, en el que se demostró su eficacia en la memoria visual, siendo este efecto más evidente en el subgrupo de pacientes que tenían puntuaciones más altas antes del tratamiento. Posteriormente, Crook, et al.<sup>18</sup> comunicaron que la fosfatidilserina de soja mejoró la memorización de nombres y caras en ancianos con deterioro de memoria. Resultados similares fueron obtenidos en el trabajo de Schreiber, et al.<sup>19</sup>.

El único trabajo discrepante en humanos ha sido el realizado por Jorissen, et al.<sup>20</sup>, donde la fosfatidilserina de soja no mejoró ninguno de los parámetros relacionados con la memoria evaluados. La discrepancia no está clara, pero se achaca a diferencias en el diseño del estudio, criterios de selección y duración del tratamiento<sup>12</sup>.

Recientemente se ha publicado un estudio doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de la fosfatidilserina de soja (100 o 300 mg/día durante seis meses) en 78 ancianos con deterioro leve de la memoria. Se estudió también la eficacia residual tras tres meses sin tratamiento. La tolerabilidad fue buena, sin efectos secundarios relacionados con el tratamiento. La fosfatidilserina



**FIGURA 1.** Acciones fisiofarmacológicas de la fosfatidilserina relacionadas con sus efectos sobre la memoria.

mejoró significativamente las puntuaciones de memoria con respecto al nivel basal, fundamentalmente el recuerdo verbal diferido, sin que estas cambiaron en el grupo placebo. Estos efectos seguían siendo positivos, e incluso más evidentes, después del periodo de seguimiento de tres meses, ya sin tratamiento<sup>12</sup>. El recuerdo verbal diferido es el parámetro que se ve alterado en los estadios tempranos de la demencia y es el dominio cognitivo más efectivo para distinguir los primeros estadios de la demencia (enfermedad de Alzheimer temprana y deterioro cognitivo leve) del envejecimiento normal. Este parámetro, que mejora con fosfatidilserina de soja<sup>12</sup>, mejoró también con fosfatidilserina bovina<sup>21</sup>. El efecto de la fosfatidilserina de soja se mantiene tras tres meses de haber suspendido el tratamiento, hecho también observado con la fosfatidilserina bovina<sup>22</sup>. Se postula que la fosfatidilserina podría causar cambios neuronales estructurales, además de los cambios metabólicos transitorios, que explicarían que el efecto se conserve después del cese del tratamiento.

## ARGUMENTOS JUSTIFICATIVOS DE LA EFICACIA DE LA FOSFATIDILSERINA EN DETERIORO DE LA MEMORIA

El beneficio clínico de la fosfatidilserina en los procesos que cursan con deterioro de la memoria tiene una base experimental preclínica y unos posibles mecanismos de acción que se comentan a continuación (Fig. 1).

## **Fosfatidilserina. Potenciador cognitivo experimental**

Los potenciadores cognitivos, denominados también «nootrópicos», son compuestos que facilitan el aprendizaje y la memoria, y la fosfatidilserina se podría considerar como tal. Existen más de una docena de estudios experimentales en ratas, ratones y perros, con deficiencias de memoria relacionada con la edad o inducida experimentalmente, tratados con fosfatidilserina. La fosfatidilserina tiene una eficacia contrastada en ratas con déficits cognitivos inducidos por escopolamina<sup>13,14,23-25</sup> o por la depleción de catecolaminas inducida por reserpina<sup>26</sup>. Asimismo, en ratas viejas, la fosfatidilserina mejoró significativamente el rendimiento cognitivo y la memoria espacial en el test del laberinto<sup>16,27,28</sup>.

En perros con un síndrome de disfunción cognitiva relacionado con la edad, la administración de fosfatidilserina mejoró, de forma estadísticamente significativa, la interacción social y la conducta relacionada con la edad, la calidad de vida y la relación entre perro y dueño frente a los animales tratados con placebo<sup>29</sup>, así como la desorientación, la interacción social, el ciclo sueño y vigilia y la actividad general<sup>11</sup>, manteniéndose su efecto hasta después de 70 días de haber suprimido el tratamiento<sup>30</sup>. En general, se puede señalar que a nivel experimental, la fosfatidilserina mejora el aprendizaje y la memoria, pudiendo incluso revertir el deterioro de la misma y tiene un cierto efecto residual de eficacia.

## Mecanismos de acción de fosfatidilserina

El envejecimiento se acompaña de un aumento en la rigidez de las membranas celulares<sup>31</sup>. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno provoca la oxidación y rigidez de la membrana y la pérdida de fluidez<sup>32</sup>, lo que provoca una alteración de los transportadores, enzimas, canales iónicos, liberación de neurotransmisores, mecanismos de transducción y tráfico de receptores, desde el citoplasma a las membranas, que altera considerablemente la función celular. Se ha comprobado una disminución del número de receptores, como los muscarínicos o los NMDA, en zonas del hipocampo, junto con una modificación de los canales de calcio, hechos que alteran la función sináptica. Además, fragmentos de proteínas  $\beta$ -amiloide reducen la fluidez de las membranas alterando la neurotransmisión<sup>33</sup>. Todo ello altera la señalización intracelular e intercelular, lo que provoca una disfunción neurológica progresiva<sup>34</sup>.

### Fosfatidilserina.

#### Antioxidante fundamental para mantener la fluidez de la membrana celular

Se sabe que con las convulsiones provocadas por el pentilentetrazol se produce una disminución de factores antioxidantes, como catalasas y superóxido-dismutasa, que llevan a la muerte de células en el hipocampo y empeoramiento de la memoria espacial. La fosfatidilserina redujo, de forma significativa, la pérdida de memoria provocada por las convulsiones y aumentó la actividad de los sistemas antioxidantes en hipocampo. La fosfatidilserina aumenta la fluidez de la bicapa lipídica y mejora la señalización neuronal, al contrarrestar la disminución en la densidad de receptores del cerebro y aumentar la capacidad de fijarse los neurotransmisores a los mismos<sup>31</sup>.

Además, la fosfatidilserina participa en la regulación de muchos procesos metabólicos, como la activación de la tirosina hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de catecolaminas, por lo que aumenta la transmisión noradrenérgica y dopaminérgica y mejora la plasticidad sináptica. Por otra parte, la fosfatidilserina contrarresta la entrada de calcio disminuida por el envejecimiento en las células nerviosas. La fosfatidilserina también está involucrada en los procesos de reparación celular y eliminación de neuronas apoptóticas. Todo ello podría explicar los efectos farmacológicos de la fosfatidilserina en el cerebro<sup>35</sup>.

### Fosfatidilserina y proteína cinasa C

La proteína cinasa C comprende una familia de más de 10 isoformas de cinasas que regulan la comunicación intercelular, la reorganización del citoesqueleto, así como la «limpieza neuronal» mediante la fosforilación de múltiples sustratos<sup>36</sup>.

Con el envejecimiento, la cantidad y distribución celular de PKC está alterada en corteza total, hipocampo y corteza

prefrontal, y las alteraciones en la PKC $\gamma$  del hipocampo contribuyen al déficit en la memoria observada en el envejecimiento<sup>37</sup>. Experimentalmente, la inhibición de la PKC produce alteraciones de memoria y aprendizaje, mientras que la activación de algunas isoenzimas mejora ambos procesos. Además, en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer y el déficit de memoria postictus o isquemia cerebral, se han detectado anomalías funcionales en la cascada de señales de la PKC cerebral. Diversas isoenzimas de la PKC están involucradas en la modulación de la plasticidad neuronal, en funciones sinápticas, en las funciones de las proteínas de membrana, como las enzimas y los canales iónicos, en la proliferación neuronal y en la regulación de la expresión génica, por lo que participan en la neuroprotección y neurogénesis, así como en procesos como el aprendizaje y la memoria. La cascada de señalización relacionada con la PKC constituye una diana terapéutica muy importante<sup>38</sup>.

La fosfatidilserina es un cofactor indispensable para la activación de algunas isoformas de PKC<sup>39</sup>. La fosforilación de la proteína presináptica B-50/GAP-43, un sustrato de la PKC, es fundamental para el aprendizaje y la memoria, y su activación está disminuida en ratas viejas. La fosfatidilserina activando la PKC restauró la fosforilación de esta proteína, por lo que podría disminuir el deterioro cognitivo inducido por la edad<sup>40</sup>.

### Fosfatidilserina y bomba Na/K ATPasa dependiente

La bomba Na/K-ATPasa dependiente es fundamental para el mantenimiento del balance osmótico, del volumen celular y para restaurar el potencial de membrana tras la despolarización. Esta bomba participa en la formación de la memoria modulando la tasa de noradrenalina, participando en la inhibición de la recaptación de serotonina y dopamina y aumentando la liberación de acetilcolina. Además, la inhibición de esta bomba por ouabaína interfiere con el aprendizaje<sup>41</sup>.

Con el envejecimiento, disminuye la actividad de la bomba Na/K-ATPasa en neuronas de roedores<sup>42</sup>. Fragmentos de  $\beta$ -amiloide disminuyen la función de esta bomba, lo que interfiere en la despolarización de las dendritas y bloquea el procesamiento de las señales intraneuronales<sup>41</sup>. La  $\beta$ -amiloide, en hipocampo humano, provoca un aumento de la peroxidación lipídica y una entrada excesiva de calcio en la neurona, que conlleva una inhibición selectiva de la bomba Na/K-ATPasa dependiente, que precede a la degeneración neuronal<sup>43</sup>.

La fosfatidilserina, pero no otros fosfolípidos, se incorpora a las membranas sinaptosómicas y es capaz de estimular la bomba Na/K-ATPasa dependiente, lo que fluidifica la membrana celular<sup>35,44,45</sup>. En ratas viejas, la fosfatidilserina, en administración continuada, mejora la actividad de la bomba Na/K-ATPasa dependiente y aumenta significativamente el rendimiento en el test del laberinto de Morris, lo que sugiere que dicha

activación participa en la actividad nootrópica de la fosfatidilserina<sup>16</sup>.

### **Fosfatidilserina, neurotransmisores y receptores en el sistema nervioso central**

En el envejecimiento cerebral existen alteraciones específicas de neurotransmisores. Se han descrito disminución de catecolaminas, especialmente dopamina, y de los niveles de acetilcolina, junto con la pérdida de los receptores muscarínicos<sup>46</sup>. En perros viejos, se ha hallado una disminución en corteza e hipocampo de receptores para el glutamato del tipo NMDA<sup>47</sup>. Igualmente, se ha demostrado una importante deficiencia de factores neurotróficos (fundamentalmente factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF] y NGF) relacionada con la edad<sup>48</sup>.

La fosfatidilserina estimula la acción de la tirosina hidroxilasa, paso limitante en la síntesis de catecolaminas, por lo que puede aumentar los niveles de noradrenalina en hipotálamo<sup>49</sup> e incrementa su síntesis y liberación en estriado y corteza de animales viejos<sup>50</sup>.

Se postula que la fosfatidilserina mantiene la densidad de receptores cerebrales gracias a preservar la fluidez de las membranas cerebrales<sup>51-53</sup>.

En el envejecimiento, una serie de trastornos cognitivos guardan una estrecha relación con un déficit colinérgico. La fosfatidilserina se convierte en fosfatidilcolina, principal fuente de colina para la síntesis de acetilcolina<sup>54</sup>. De hecho, se ha demostrado que la fosfatidilserina exógena aumenta la liberación de acetilcolina<sup>55</sup> y recupera su liberación disminuida por la edad<sup>11</sup>. Asimismo, estimula la actividad de acetilcolinesterasa en sinaptosomas de perro<sup>35,45</sup>. Además, la fosfatidilserina, en tratamiento crónico, restaura la disminución de receptores muscarínicos cerebrales en la rata vieja, sin modificar los mismos en animales jóvenes<sup>53</sup>. En animales con el hipocampo lesionado la fosfatidilserina mejoró significativamente los déficits cognitivos y de la memoria espacial, lo que se asoció con una recuperación de la acetilcolinesterasa, acetiltransferasa y receptores muscarínicos, hechos indicativos de una actividad neuroprotectora de las neuronas colinérgicas, que podría ser de utilidad para frenar la progresión de la enfermedad<sup>54</sup>. La fosfatidilserina mejora el rendimiento cognitivo no solo en ratas envejecidas, sino también en humanos con déficits de memoria dependientes de la edad o relacionados con la demencia tipo Alzheimer<sup>11</sup>.

El déficit de receptores NMDA se relaciona con el deterioro cognitivo, y en ratones viejos su densidad disminuyó en un 35%. La fosfatidilserina aumentó la densidad de receptores NMDA en aproximadamente el 25% y normalizó la afinidad de L-glutamato y glicina por estos receptores. La normalización de los receptores NMDA con fosfatidilserina puede estar en la base de la mejoría cognitiva que se produce en sujetos de edad avanzada<sup>56</sup>.

Por otra parte, el envejecimiento disminuye la densidad de receptores para el NGF en el hipocampo de ratas,

lo que se correlaciona con un peor rendimiento de la memoria, que mejora con la administración experimental de NGF. La fosfatidilserina, en ratas viejas, aumenta la síntesis y liberación de NGF y conserva la densidad de sus receptores dentro de niveles similares a los de las ratas jóvenes<sup>52,57</sup>.

### **Fosfatidilserina y neuroprotección**

Se han publicado múltiples estudios relacionados con los efectos neuroprotectores de la fosfatidilserina (revisados por Osella<sup>11</sup>). La fosfatidilserina presenta un efecto trófico cerebral y contrarresta las alteraciones estructurales y la pérdida de neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal y de receptores NGF, que se producen con la edad, facilitando la diferenciación y la plasticidad neuronal, a la vez que mejora la cognición en el laberinto<sup>15,58,59</sup>. Además, la fosfatidilserina disminuyó la mortalidad de neuronas piramidales del hipocampo en gerbillos sometidos a lesión isquémica<sup>15</sup> y conserva las espinas dendríticas en hipocampo<sup>52,60</sup>, debido probablemente a una mejoría de la fluidez de la membrana<sup>15,58</sup>.

### **TOLERABILIDAD DE LA FOSFATIDILSERINA**

La fosfatidilserina se expresa fisiológicamente en las membranas celulares, lo cual es un factor predictivo de seguridad. La dosis letal 50 (DL50) por vía oral en las ratas fue > 5 g/kg, careciendo de teratogenicidad o mutagenicidad<sup>61</sup>.

La fosfatidilserina, a la dosis de 200 mg 3/día, en más de 30 estudios clínicos, la mayoría en ancianos, presenta un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad<sup>62</sup> sin modificar los parámetros hematológicos, bioquímicos, ni cardiovasculares<sup>20</sup>. Además, no presenta problemas de incompatibilidad o interacciones con otros medicamentos<sup>63</sup>. La fosfatidilserina se considera segura, incluso en ancianos<sup>12,20</sup>.

### **CONCLUSIONES**

Los estudios clínicos de fosfatidilserina que muestran, en general, un efecto protector frente al declive cognitivo y de la memoria relacionados con la edad y con algunas enfermedades neurodegenerativas son como mínimo prometedores. A nuestro entender, existen argumentos a favor de dicha eficacia que se basan en el, cada vez mejor conocido, papel fisiológico y fisiopatológico de la fosfatidilserina en el sistema nervioso central (SNC). En roedores, las deficiencias funcionales colinérgicas y de factores neurotróficos son contrarrestadas por la fosfatidilserina. Asimismo, la diferente orientación que ocupa la fosfatidilserina en las membranas celulares, dependiendo de las circunstancias, junto a su capacidad antioxidante, permite mantener la fluidez de las membranas celulares y por ende la función de enzimas, canales, transportadores,

vesículas, receptores y otras proteínas intercaladas en las mismas. Estos hechos serían la base de su mecanismo de acción.

## BIBLIOGRAFÍA

- Folch J, Schneider HA. An amino acid constituent of ox brain cephalin. *J Biol Chem*. 1941;137:51-60.
- Leventis PA, Grinstein S. The distribution and function of phosphatidylserine in cellular membranes. *Annu Rev Biophys*. 2010;39:407-27.
- Ariketh D, Nelson R, Vance JE. Defining the importance of phosphatidylserine synthase-1 (PSS1): Unexpected viability of PSS1-deficient mice. *J Biol Chem*. 2008;283:12888-97.
- Kidd PM. Phosphatidylserine; membrane nutrient for memory. A clinical and mechanistic assessment. *Altern Med Rev*. 1996;1:70-84.
- Horrocks LA, Rollins M, Yates AJ. En: Lipid changes in the aged brain. En: Davidson AN, Thompson RHS, editores. *The Molecular Basis of Neuropathology*. Londres: Edward Arnold Publishers; 1982. p. 601-30.
- Vance JE. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. *J Biol Chem*. 1990;265:7248-56.
- Cho W, Stahelin RV. Membrane binding and subcellular targeting of C2 domains. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1761:838-49.
- Kay JG, Grinstein S. Sensing phosphatidylserine in cellular membranes. *Sensors*. 2011;11:1744-55.
- Toffano G, Battistella A, Orlando P. Pharmacokinetics of radiolabeled brain phosphatidylserine. *Clin Trials*. 1987;24:18-24.
- Re G, Miolo A, Badino P. Phosphatidylserine for brain aging in dogs and cats: a pharmacological glance. Proceedings 9th EVCe Meeting; Salzburg; 2003. p. 53-7.
- Osella MC, Re G, Badino P, Bergamasco L, Miolo A. Phosphatidylserine (PS) as a potential nutraceutical for canine brain aging: A review. *J Vet Behav Clin Appl Res*. 2008;3:41-51.
- Kato-Kataoka A, Sakai M, Ebina R, Nonaka C, Asano T, Miyamori T. Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr*. 2010;47:246-55.
- Sakai M, Yamatoya H, Kudo S. Pharmacological effects of phosphatidylserine enzymatically synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1996;42:47-54.
- Furushiro M, Suzuki S, Shishido Y, et al. Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine on impaired learning of passive avoidance in mice. *Jpn J Pharmacol*. 1997;75:447-50.
- Suzuki S, Furushiro M, Takahashi M, Sakai M, Kudo S. Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine (SB-IPS) reduces ischemic damage in the gerbil hippocampus. *Jpn J Pharmacol*. 1999;81:237-9.
- Suzuki S, Yamatoya H, Sakai M, et al. Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats. *J Nutrition*. 2001;131:2951-6.
- Gindin J, Novikov M, Dedar D, et al. The effect of plant phosphatidylserine of age-associated memory impairment and mood in the functioning elderly. The Geriatric Institute for Education and Research, and Department Geriatrics, Kapran Hospital, Rehovot, Israel, 1995.
- Crook TH. Treatment of age-related cognitive decline: effects of phosphatidylserine. En: Katz RM, Goldman R, editores. *Anti-aging medical therapeutics*. Vol. II. Health Quest Publications. Carifornia: Marina del Rey; 1998. p. 20-8.
- Schreiber S, Kampf-Sherf O, Gorfine M, et al. An open trial of plant-source derived phosphatidylserine for treatment of age-related cognitive decline. *Isr J Psychiatr Relat Sci*. 2000;37:302-7.
- Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, et al. The influence of soy-derived phosphatidylserine on cognition in age-associated memory impairment. *Nutr Neurosci*. 2001;4:121-34.
- Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging Clin Exp Res*. 1993;5:123-33.
- Amaducci L, and the SMID Group. Phosphatidylserine in the treatment of Alzheimer's disease: results of a multicenter study. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:130-4.
- Zanotti A, Valzelli L, Toffano G. Reversal of scopolamine induced amnesia by phosphatidylserine in rats. *Psychopharmacology*. 1986;90:274-5.
- Claro FT, Silva RH, Frusso-Filho R. Bovine brain phosphatidylserine attenuates scopolamine-induced amnesia. *Physiol Behav*. 1999;67:551-4.
- Claro FT, Patti CL, Abilio VC, Frusso-Filho R, Silva RH. Bovine brain phosphatidylserine attenuates scopolamine induced amnesia in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:881-6.
- Alves CS, Andreatini R, Da Cunha C, Tufik S, Vital MA. Phosphatidylserine reverses reserpine-induced amnesia. *Eur J Pharmacol*. 2000;404:161-7.
- Blokland A, Honig W, Brouns F, Jolles J. Cognition-enhancing properties of subchronic phosphatidylserine (PS) treatment in middle-aged rats: comparison of bovine cortex PS with egg PS and soybean PS. *Nutrition*. 1999;15:778-83.
- Zanotti A, Valzelli L, Toffano G. Chronic phosphatidylserine treatment improves spatial memory and passive avoidance in aged rats. *Psychopharmacology*. 1989;99:316-21.
- Heath SE, Barabas S, Craze PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction – a clinical trial. *Appl Anim Behav Sci*. 2007;105:274-83.
- Araujo JA, Landsberg GM, Milgram NW, Miolo A. Improvement of short-term memory performance in aged beagles by a nutraceutical supplement containing phosphatidylserine, Ginkgo biloba, vitamin E, and pyridoxine. *Can Vet J*. 2008;49:379-85.
- Liu S, Chang C, Chen P, et al. Docosahexaenoic acid and phosphatidylserine supplementations improve antioxidant activities and cognitive functions of the developing brain on pentylenetetrazol-induced seizure model. *Brain Res*. 2012;1451:19-26.
- García JJ, Piñol-Ripoll G, Martínez-Ballarin E, et al. Melatonin reduces membrane rigidity and oxidative damage in the brain of SAMP8 mice. *Neurobiol Aging*. 2011; 32:2045-54.
- Head E, Torp R. Insights into Abeta and presenilin from a canine model of human brain aging. *Neurobiol Dis*. 2002;9:1-10.
- Fukaya T, Gondaira T, Kashiyae Y, et al. Arachidonic acid preserves hippocampal neuron membrane fluidity in senescent rats. *Neurobiol Aging*. 2007;28:1179-86.
- Tsakiris S, Delicostantinos G. Influence of phosphatidylserine on (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-stimulated ATPase and acetylcholinesterase activities of dog brain synaptosomal plasma membranes. *Biochem J*. 1984;220:301-7.
- Battaini F. Protein kinase C isoforms as therapeutic targets in nervous system disease states. *Pharmacol Res*. 2001;44:353-61.
- Brennan AR, Yuan P, Dickstein DL, et al. Protein kinase C activity is associated with prefrontal cortical decline in aging. *Neurobiol Aging*. 2009;30:782-92.
- Sun M, Alkon DL. Pharmacology of protein kinase C activators: Cognition-enhancing and antidiemential therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2010;127:66-77.
- Vance JE, Steenbergen R. Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog Lipid Res*. 2005;44:207-34.
- Gianotti C, Porta A, De Graan PN, Oestreicher AB, Nunzi MG. B-50/GAP-43 phosphorylation in hippocampal slices from aged rats: effects of phosphatidylserine administration. *Neurobiol Aging*. 1993;14:401-6.
- Dickey CA, Gordon MN, Wilcock DM, et al. Dysregulation of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase by amyloid in APP+PS1 transgenic mice. *BMC Neurosci*. 2005;6:7.
- Torlinska T, Grochowska A. Age-related changes of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, Ca<sup>++</sup>-ATPase and Mg<sup>++</sup>-ATPase activities in rat brain synaptosomes. *J Physiol Pharmacol*. 2004;55:457-65.
- Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP. Amyloid P-peptide impairs ion-motive ATPase activities: evidence for a role in loss of neuronal Ca<sup>2+</sup> homeostasis and cell death. *J Neurosci*. 1995;15:6239-49.
- Wheeler KP, Whittam R. ATPase activity of the sodium pump needs phosphatidylserine. *Nature*. 1970;225:449-50.
- Tsakiris S, Delicostantinos G. Phosphatidylserine and calmodulin effects on Ca<sup>2+</sup>-stimulated ATPase activity of dog brain synaptosomal plasma membranes. *Int J Biochem*. 1985;17:1117-9.
- Araujo JA, Studzinski CM, Milgram NW. Further evidence for the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model of aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:411-22.
- Magnusson KR, Scanga C, Wagner AE, Dunlop C. Changes in anesthetic sensitivity and glutamate receptors in the aging canine brain. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B448-54.
- Head E, Thornton PL, Tong L, Cotman CW. Initiation and propagation of molecular cascades in human brain aging: insight from the canine model to promote successful aging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;4:777-86.
- Toffano G, Leon A, Mazzari S, Savoini G, Teolato S, Orlando P. Modification of noradrenergic hypothalamic system in rat injected with phosphatidylserine liposomes. *Life Sci*. 1978;23:1093-101.
- Raiteri M, Marchi M, Maura G, et al. Selective recovery of neurotransmitter release in aged rat brain after chronic phosphatidylserine. En: Freysz L, Hawthorne JN, Toffano G, editores. *Neurochemical Aspects of Phospholipid Metabolism*. Padua: Liviana Press; 1989. p. 219-24.
- Freund G, Brophy TR, Scott JD. Membrane fluidization increases low-affinity muscarinic receptor binding in brain: changes with aging. *Exp Gerontol*. 1986;21:37-44.
- Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, Polato P, Toffano G. Effects of phosphatidylserine administration of aged-related structural changes in the rat hippocampus and septal complex. *Pharmacopsychiatry*. 1989;22:125-8.
- Gelbmann CM, Muller WE. Chronic treatment with phosphatidylserine restores muscarinic cholinergic receptor deficits in the aged mouse brain. *Neurobiol Aging*. 1992;13:45-50.
- Lee B, Sur B, Han J, et al. Krill phosphatidylserine improves learning and memory in Morris water maze in aged rats. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr*. 2010; 34:1085-93.
- Yamatoya H, Sakai M, Kudo S. The effects of soybean transphosphatidylated phosphatidylserine on cholinergic synaptic functions of mice. *Jpn J Pharmacol*. 2000;84:93-6.
- Cohen SA, Muller WE. Age-related alterations of NMDA-receptor properties in the mouse forebrain: partial restoration by chronic phosphatidylserine treatment. *Brain Res*. 1992;584:174-80.
- Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, Toffano G. Dendritic spine loss in hippocampus of aged rats. Effect of brain phosphatidylserine administration. *Neurobiol Aging*. 1987; 8:501-10.
- Milan F, Guidolin D, Polato P. Structural changes of basal forebrain cholinergic neurons in the aged rat. Effect of phosphatidylserine administration. En: Pepeu G, Tomlinson B, Wischik CM, editores. *New Trends in Aging Research*. Padua: Liviana Press; 1988. p. 221-31.
- Nunzi M, Guidolin D, Petrelli L, et al. Behavioral and morpho-functional correlates of brain aging: a preclinical study with phosphatidylserine. En: Bazan NG, editor. *Neurobiology of essential fatty acids*. Nueva York: Plenum Press; 1992. p. 393-8.
- Nunzi MG, Milan F, Guidolin D, Toffano G. Dendritic spine loss in hippocampus of aged rats. Effect of brain phosphatidylserine administration. *Neurobiol Aging*. 1987; 8:501-10.
- Heywood R, Cozens DD, Richold M. Toxicology of a phosphatidylserine preparation from bovine brain (BC-PS). *Clin Trials*. 1987;24:25-32.
- Cenacchi B, Baggio C, Palin E. Human tolerability of oral phosphatidylserine assessed through laboratory examinations. *Clin Trials*. 1987;24:125-30.
- Kidd PM. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev*. 1999;4:144-61.