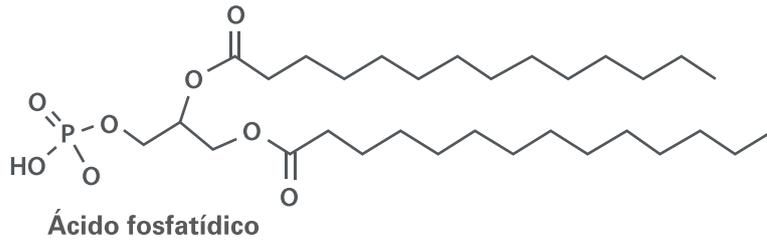


LIPO•PA[®] ORAL

Anabolismo Muscular



Ativador de mTOR
Hormônio de Crescimento-*Like*
Crescimento Capilar

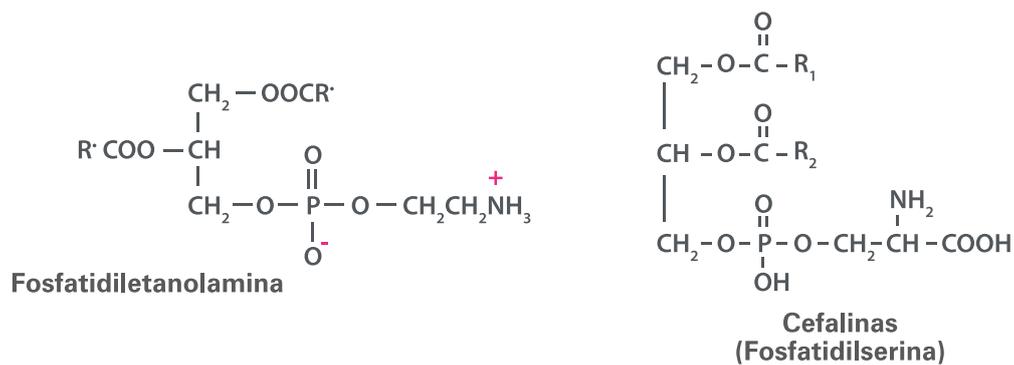


Estrutura molecular do ácido fosfatídico.

b) Cefalinas

As cefalinas são insolúveis em álcool e solúveis no éter, clorofórmio, benzeno e outros solventes orgânicos e são encontradas, sangue, etc (Aranha, 1999).

As cefalinas produzem, por hidrólise, ácido graxo, glicerol, ácido ortofosfórico e colamina (Aranha, 1999). A fosfatidiletanolamina e a fosfatidilserina são exemplos de cefalinas.



Estruturas moleculares das cefalinas fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina.

c) Lecitinas

As lecitinas produzem, por hidrólise, ácidos graxos, glicerol, ácido ortofosfórico e colina (Aranha, 1999). As lecitinas são solúveis em álcool, éter, benzeno e clorofórmio, além de outros solventes orgânicos. Encontram-se em todos os tecidos, particularmente no sistema nervoso (SN). A gema de ovo é, particularmente, rica em lecitinas (Aranha, 1999).

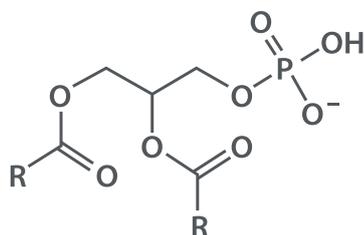
Ácido Fosfatídico

Definição, Química e Propriedades

O ácido fosfatídico (PA) ou 1,2-diacil-*sn*-glicero-3-fosfato é um fosfolípídeo que soma uma pequena porcentagem do pool total de fosfolípídeos das células (Singer *et al.*, 1997; Andresen *et al.*, 2002). Embora esteja presente em baixas concentrações nas biomembranas, o ácido fosfatídico é, indiscutivelmente, um dos mais importantes glicerofosfolípídeos encontrados nessas organelas (Athenstaedt e Daum, 1999).

Caracteristicamente, o ácido fosfatídico é o mais simples dos fosfolípídeos encontrados em todos os organismos vivos, constituindo a menor fração dos lipídeos totais das células; no entanto, esse fosfolípídeo tem chamado bastante atenção devido à sua atividade como segundo mensageiro lipídico e modulador da forma das membranas (Ammar *et al.*, 2014).

O ácido fosfatídico não apenas compõe todas as membranas celulares, mas também atua como um intermediário na biossíntese de triglicérides e outros fosfolípídeos (Singer *et al.*, 1997; Andresen *et al.*, 2002). O ácido fosfatídico é precursor dos glicerofosfolípídeos (como fosfatidilcolina e fosfatidilserina) e tem sido implicado em processos de sinalização a partir das membranas (Arisz *et al.*, 2009; Stace *et al.*, 2008).



Representação estrutural da molécula de ácido fosfatídico.

Estudos têm sugerido que o ácido fosfatídico atua como um segundo mensageiro lipídico intracelular, regulando as proteínas de sinalização, incluindo diversas quinases e fosfatases (Singer *et al.*, 1997; Andresen *et al.*, 2002). Uma das proteínas de sinalização que o ácido fosfatídico pode estimular é a mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), uma serina-treonina quinase que integra os sinais metabólicos de vários fatores incluindo o metabolismo das proteínas e a organização do citoesqueleto que controla o crescimento celular (Fang *et al.* 2001; Koopman, 2007).

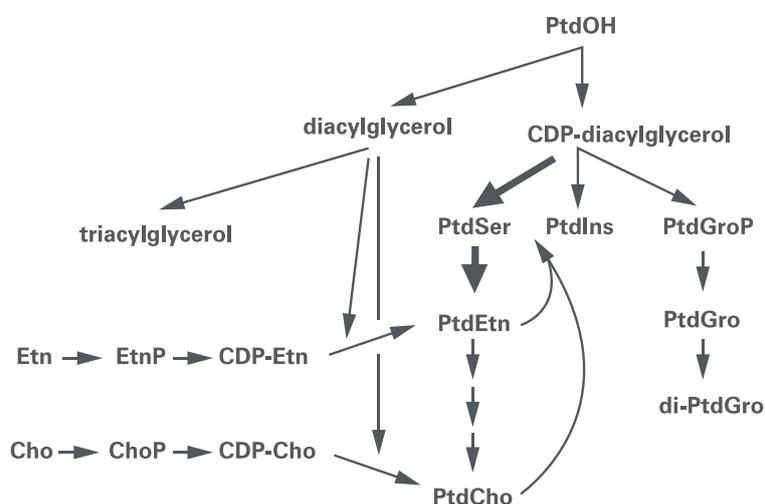
Pesquisas em animais têm demonstrado que o ácido fosfatídico pode prevenir ou restaurar distúrbios gastrointestinais (Tanaka *et al.*, 2009) e aumentar a massa muscular esquelética. Além disso, exerce função na estrutura dos neurônios e pode melhorar a memória, o aprendizado, o humor e o estresse (Hellhammer *et al.*, 2004). Outros estudos demonstraram que o ácido fosfatídico decresce os níveis de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e as respostas do cortisol

ao estresse físico agudo e mental (Jäger *et al.*, 2007). Adicionalmente, a ingestão de ácido fosfatídico tem sido associada à melhora de quadros psiquiátricos, como depressão uni e bipolar, assim como à prevenção de eventos neurodegenerativos inflamatórios (Appleton *et al.*, 2008).

Farmacocinética e Metabolismo

O ácido fosfatídico é um substrato essencial para enzimas envolvidas na síntese de glicerofosfolípídeos (como fosfatidilcolina, fosfatidilserina, entre outros) e triglicérides. Ele entra na cascata biossintética dos fosfolípídeos por meio da ativação CTP-dependente, catalisada pela CDP-diacilglicerol sintetase. A enzima CDP-diacilglicerol sintetase forma o CDP-diacilglicerol, um precursor direto do fosfatidilinositol, do fosfatidilglicerol e da cardiolipina.

Nos mamíferos, a fosfatidilserina é sintetizada pela troca do grupo “cabeça” de fosfatidiletanolamina ou fosfatidilcolina. A fosfatidilserina pode ser descarboxilada em fosfatidiletanolamina que é finalmente convertida em fosfatidilcolina por três passos de metilação (Athenstaedt e Daum, 1999). O ácido fosfatídico também pode ser desfosforilado pela fosfatidato fosfatase produzindo o diacilglicerol, que atua como precursor para a síntese de fosfatidiletanolamina e fosfatidilcolina por meio das cascatas CDP-etanolamina e CDP-colina (via de Kennedy) ou para a síntese de triglicérides por intermédio de outro passo de acilação. Com isso, todos os lipídeos acilglicerois são direta ou indiretamente derivados do ácido fosfatídico (Athenstaedt e Daum, 1999).



Ácido fosfatídico (PtdOH) é um intermediário “chave” na síntese de glicerofosfolípídeos e triglicérides (triacilglicerois). PtdSer – fosfatidilserina, PtdEtn – fosfatidiletanolamina e PtdCho – fosfatidilcolina (retirado de Athenstaedt e Daum, 1999).

Mecanismo de Ação

As funções pleiotrópicas do ácido fosfatídico são uma consequência direta da sua estrutura química muito simples que consiste em apenas duas cadeias acil ligadas por ligações éster a dois grupos hidroxil adjacentes de glicerol, cujo grupo hidroxil restante é esterificado com um grupo fosfomonoéster. Por isso, o fosfato que forma o grupo “cabeça” do ácido fosfatídico dá a esta molécula a forma de cone provendo flexibilidade e curvaturas negativas no contexto da bicamada lipídica. Adicionalmente, a carga negativa proveniente do grupo “cabeça” do ácido fosfatídico é única devido a sua capacidade de carregar uma ou duas cargas negativas exercendo função no recrutamento de moléculas com cargas positivas para as biomembranas. Como consequência, têm sido propostas diversas funções para o ácido fosfatídico.

Estímulo do Crescimento

Desenvolvimento da Musculatura Esquelética

Conforme já citado, há estudos que têm demonstrado que o ácido fosfatídico pode estimular a cascata de sinalização mTOR que está relacionada ao crescimento celular. Tanto a ingestão dietética quanto a suplementação de ácido fosfatídico têm demonstrado estimular essa cascata de sinalização. Esses diferentes estímulos parecem atuar em diferentes substratos a partir da mTOR.

A musculatura esquelética exerce função essencial no organismo incluindo a geração de movimentos dos membros, tronco e olhos, além de controle da respiração. Além disso, a musculatura esquelética, um órgão bastante ativo metabolicamente, exerce importante função na regulação do metabolismo geral (como por exemplo, controla os níveis de glicose) (Izumiya *et al.*, 2008).

A atrofia muscular ocorre em condições como imobilizações causadas por insultos, queimaduras graves, câncer, caquexia, envelhecimento, obesidade, diabetes, doenças pulmonares obstrutivas crônicas, doenças renais, infecções por HIV, entre outras, e pode ser induzida por alterações em uma variedade de fatores, como atividade neural, produção de citocinas, fatores de crescimento, hormônios e cargas mecânicas (Srikanthan e Karlamangla, 2011). Há claramente uma necessidade de terapias que possam prevenir a perda ou aumentar o conteúdo de massa muscular esquelética.

Nos últimos anos, significativo progresso tem sido observado na identificação de mecanismos potenciais que regulam a massa muscular esquelética sob diferentes condições. Goodman e Homberger (2014), por meio de um estudo de revisão, mostraram a sinalização Smad e a síntese de ácido fosfatídico na regulação da massa muscular esquelética.

Antes disso, Hornberger *et al.* (2006) observaram que o mecanismo de ativação a partir de cargas externas (como visto a partir de uma sessão de exercício de resistência) pode ser aumentado na presença de ácido fosfatídico. Outros estudos mostraram que o ácido fosfatídico poderia estimular a mTOR

via ativação do substrato S6 quinase (Lim *et al.*, 2003; Xu *et al.*, 2004). De forma interessante, a ligação do ácido fosfatídico à S6 quinase pode ocorrer independentemente da mTOR (Lehman *et al.*, 2007), sugerindo que o ácido fosfatídico pode aumentar a resposta de sinalização quando a mTOR é ativada pelos exercícios.

Esses dados indicam que a ingestão de ácido fosfatídico, em combinação com exercícios de resistência, pode estimular potencialmente mais o ganho de massa, assim como a força muscular quando comparado ao treino de resistência isolado.

Estímulo do Crescimento/Desenvolvimento Neural

No cérebro, o ácido fosfatídico garante um bom equilíbrio entre o crescimento celular, a migração e a diferenciação, sendo, portanto, importante para o desenvolvimento neural (Ammar *et al.*, 2014). Burkhardt *et al.* (2014) observaram em um estudo conduzido em animais que, na deficiência de fosfolipase D (PLD1 e 2), uma enzima envolvida na degradação da fosfatidilcolina em ácido fosfatídico e colina, os animais apresentaram menor crescimento cerebral aos 14-27 dias após o nascimento, comparado aos animais controle. Nos camundongos adultos deficientes em PLD, a função cognitiva foi prejudicada nas tarefas de reconhecimento objetivo e social.

Estudos em animais ressaltaram que a ingestão de ácido fosfatídico tem sido associada à melhora de quadros psiquiátricos como depressão uni e bipolar, assim como pode prevenir eventos neurodegenerativos inflamatórios (Appleton *et al.*, 2008).

Estímulo do Crescimento Celular Atividade “Hormônio de Crescimento-Like”

Os ácidos fosfatídico e liso-fosfatídico são de particular interesse em pesquisas, nos últimos anos. Esses dois fosfolípidos têm demonstrado exercer efeitos de “hormônios de crescimento” sobre vários tipos celulares e produzir uma variedade de respostas celulares envolvendo mecanismos mediados por interação com receptores ou não (Nietgen e Durieux, 1998; Steed e Chow, 2001).

O ácido fosfatídico pode promover crescimento de vários tipos celulares incluindo células C3H/10T1/2 fibroblasto-*like* derivadas de embriões de camundongos (Krabak e Hui, 1991), células Swiss 3T3 fibroblasto-*like* derivadas de embriões de camundongos (Wood *et al.*, 1993), linhagem celular de fibroblastos Rat-1 de ratos, fibroblastos humanos (van Corven *et al.*, 1992), células epiteliais-*like* MCKK derivadas de rins de cães, células A431 de carcinoma epidermoide de seres humanos (Kaszkin *et al.*, 1992), células endoteliais (English *et al.*, 2001), células mesangiais (Kester *et al.*, 1989; Kester, 1993), astrócitos corticais (Pearce *et al.*, 1994) e células osteoblásticas (Carpio e Dziak, 1998).

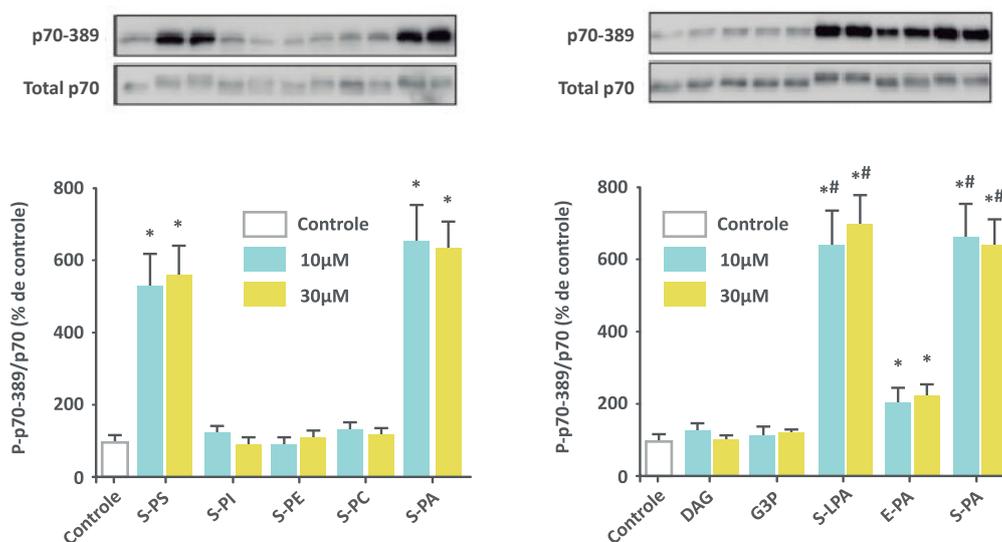
O ácido fosfatídico também tem demonstrado exercer importante função no controle das divisões celulares por meio do envolvimento nos mecanismos de G1 à transição S (Flores *et al.*, 1999).

Anabolismo Muscular

Joy *et al.* (2014) conduziram um estudo *in vitro* e clínico para comparar os efeitos de vários precursores de ácido fosfatídico e fosfolipídeos em relação à habilidade de estimular a cascata de sinalização mTOR e a habilidade de aumentar as alterações induzidas pelo treino de resistência na composição corpórea e performance.

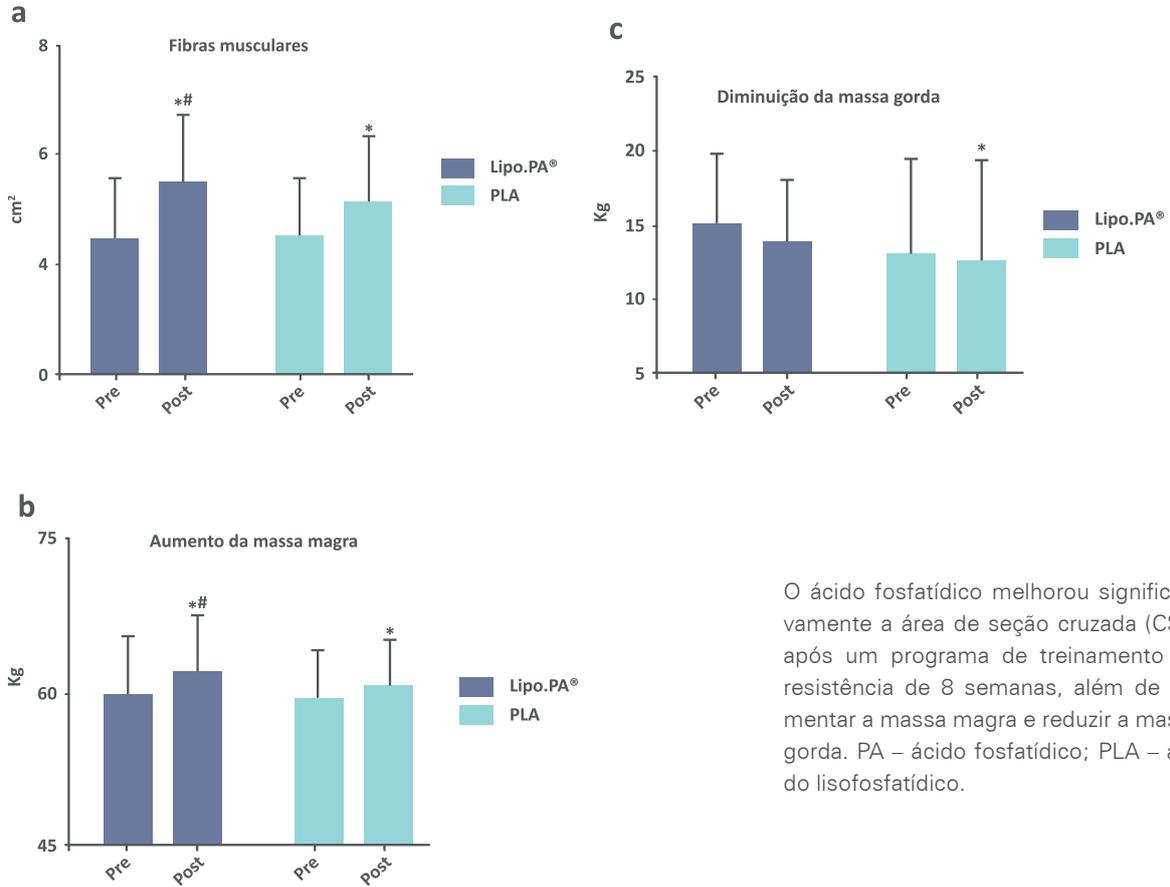
Na fase 1, mioblastos C2C12 foram estimulados com diferentes fosfolipídeos e precursores de fosfolipídeos derivados da soja e de ovos. Na fase 2, indivíduos treinados (n=28; idade média de 21 anos) consumiram 750 mg de ácido fosfatídico diariamente, ou placebo, por 8 semanas, associado ao treino de resistência.

Os resultados mostraram que a fosfatidilserina da soja, o ácido liso-fosfatídico da soja e o ácido fosfatídico da soja estimularam a cascata de sinalização mTOR, sendo os efeitos do ácido fosfatídico da soja muito maiores que os observados do ácido fosfatídico dos ovos (+636% vs. +221%, respectivamente).

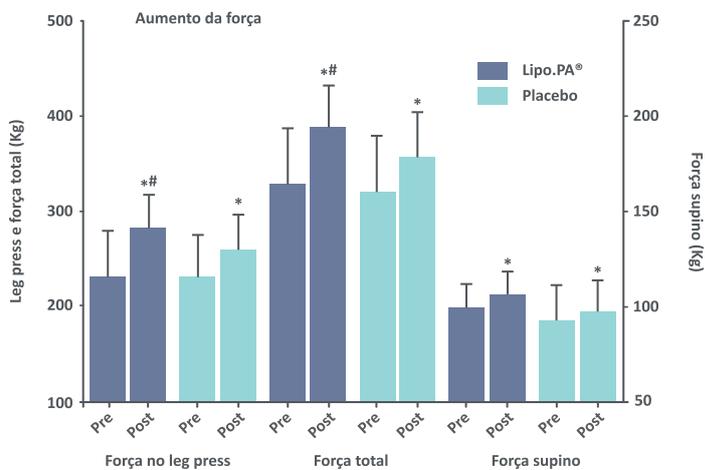


Os efeitos de vários lipídeos sobre a ativação da sinalização mTOR. Mioblastos C2C12 foram estimulados por 20 minutos com veículo (controle) ou 10 a 30 μ M de fosfatidilserina derivada da soja (S-PS), fosfatidilinositol derivado da soja (S-PI), fosfatidiletanolamina derivada da soja (S-PE), fosfatidilcolina derivada da soja (S-PC), ácido fosfatídico derivado da soja (S-PA), ácido lisofosfatídico derivado da soja (S-LPA), diacilglicerol (DAG), glicerol-3-fosfato (G3P) ou ácido fosfatídico derivado dos ovos (E-PA). As amostras foram então sujeitas às análises de *Western blot* em relação à p70 fosforilada sobre a treonina 389 residual (p70-389) e p70 total. A razão desses sinais foi calculada e usada como marcador para sinalização mTOR.

Os resultados do estudo clínico revelaram que a ingestão de ácido fosfatídico (PA) aumentou significativamente a massa magra (+2,4 kg), área de seção cruzada (CSA) (+1,0 cm) e a força de pressão da perna (+51,9 kg).

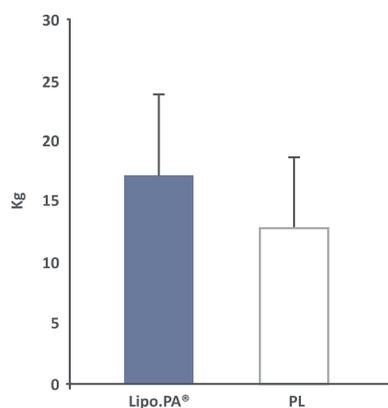


O ácido fosfatídico melhorou significativamente a área de seção cruzada (CSA) após um programa de treinamento de resistência de 8 semanas, além de aumentar a massa magra e reduzir a massa gorda. PA – ácido fosfatídico; PLA – ácido lisofosfatídico.



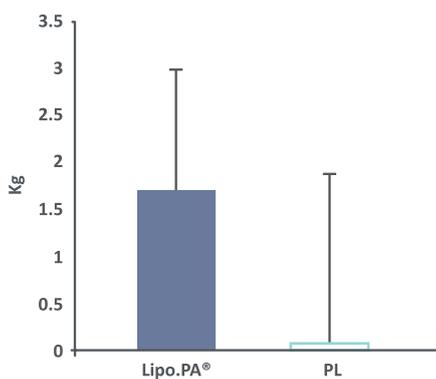
Alterações na força muscular do pré-treino x pós-treino são indicados pelas avaliações de repetição máxima-1 (1RM) do *leg press* (supino de perna) e *bench press* (supino de banco). A força total foi calculada pela soma das 2 medidas.

Outro estudo, dessa vez conduzido por Hoffman *et al.* (2012), avaliou se a ingestão de ácido fosfatídico (750 mg ao dia) poderia aumentar a força, a espessura do músculo e a massa magra durante um programa de treinamento de oito semanas. De acordo com os resultados, a ingestão de ácido fosfatídico aumentou a força em 12,7%.



Alterações em relação à massa magra. Comparativo entre ácido fosfatídico (PA) e placebo (PL).

As diferenças em relação à microarquitetura muscular (espessura do *vastus lateralis* e ângulo da penetração das fibras musculares) observadas após a ingestão de ácido fosfatídico e placebo não foram claras. No entanto, as diferenças em relação ao aumento da massa magra pareceram ser mais benéficas quando o ácido fosfatídico foi ingerido (aumento de 2,6%) vs. placebo (aumento de 0,1%).



Alterações em relação à massa magra. Comparativo entre ácido fosfatídico (PA) e placebo (PL).

Atividade “Hormônio de Crescimento-like” com Aumento do Crescimento Capilar

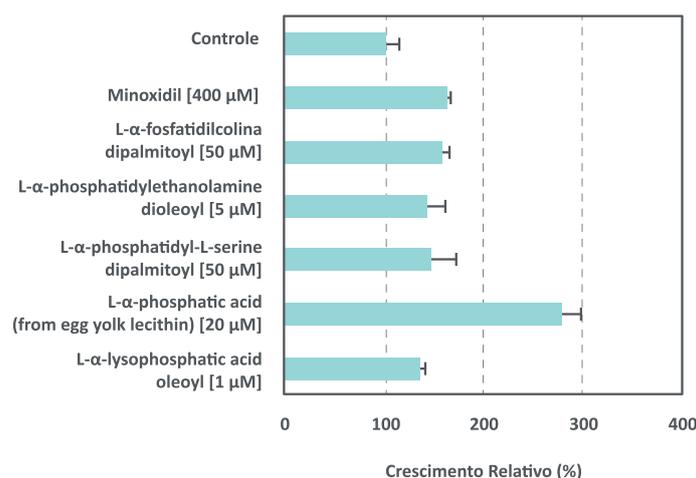
Takahashi *et al.* (2003) conduziram um estudo para examinar os efeitos promotores de crescimento dos ácidos fosfatídico e liso-fosfatídico em modelo murínico. O potencial dos ácidos foi avaliado sobre o crescimento de pelos dos animais. Os resultados demonstraram que o ácido fosfatídico apresenta intenso efeito promotor de crescimento sobre as células do folículo piloso e queratinócitos epidermais. Em contraste, o ácido liso-fosfatídico mostrou baixo poder promotor de crescimento sobre as células do folículo capilar e uma ação mínima sobre os queratinócitos epidermais.

O ácido fosfatídico também mostrou atividade promotora de crescimento capilar (ou de pelos) por induzir a fase anágena do ciclo capilar em modelo murínico (*in vivo*).

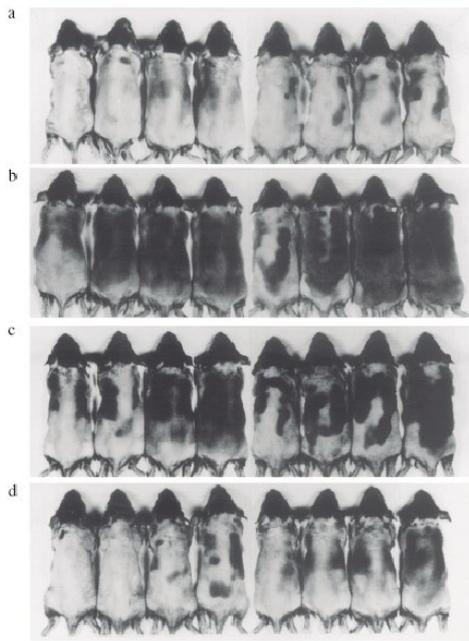
Os mecanismos de ação envolvidos foram: ativação da cascata proteína quinase ativada por mitógeno (MEK-1/2) relacionada à proliferação celular e regulação positiva da expressão da MEK-1/2 em culturas de células do folículo capilar murínicas.

O ácido fosfatídico, quando adicionado em meio de cultura neutralizou os efeitos inibitórios do crescimento exercido pelo fator de crescimento transformador $\beta 1$ e protegeu as células contra a apoptose.

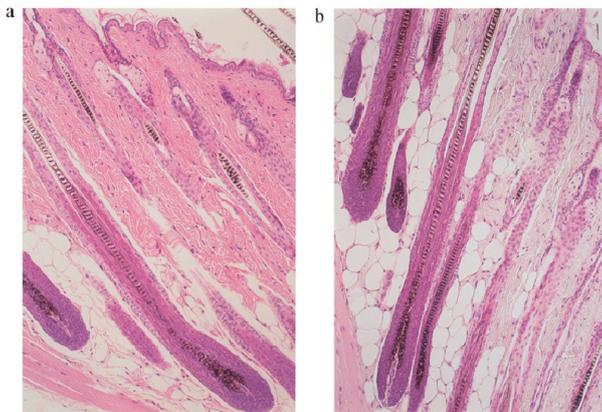
Pesquisadores concluíram que os efeitos promotores de crescimento exercido pelo ácido fosfatídico, pelo menos em parte, estão associados à ativação da proteína quinase ativada por mitógeno e sinais extracelulares regulados pela ativação da proteína quinase e sua ação protetora sobre a apoptose induzida pelo fator de crescimento transformador β que, assumidamente, ativa a indução da fase catágena do ciclo capilar.



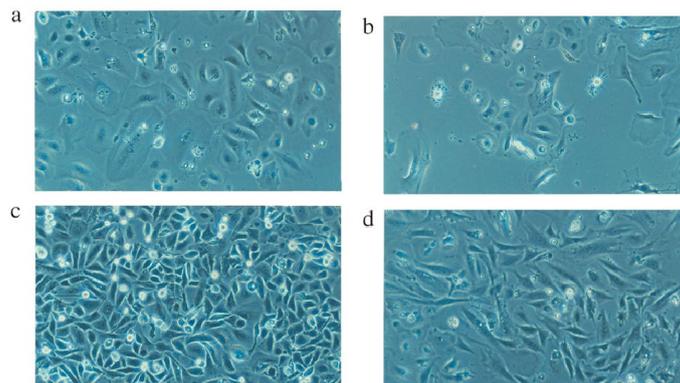
Ácido fosfatídico promove, seletiva e intensamente, o crescimento das células do folículo piloso. Segundo os resultados, as atividades máximas de crescimento foram exercidas pelo ácido fosfatídico.



Ácido fosfatídico estimula a indução da fase anágena do ciclo capilar em modelo murínico: a) veículo; b) 1% de minoxidil; c) 0,4% de ácido L- α dioleoil fosfatídico; d) 0,4% de ácido L- α dioleoil liso-fosfatídico.



Secções coradas com hematoxilina/eosina de pele da região dorsal dos ratos após a aplicação dos agentes testados por 18 dias. Secção de pele tratada com veículo (a) da área de crescimento de pelos e 0,4% de ácido L- α dioleoil fosfatídico (b).



Micrografias da cultura de células do folículo piloso na presença de fator de crescimento transformador (TGF) β 1 e ácido L- β dioleoil fosfatídico. As células foram tratadas por 5 dias: a) controle – cultura de células dos folículos pilosos; b) cultura de células na presença de 0,3 ng/mL de TGF- β 1; c) cultura de células na presença de 10 μ M de ácido L- β dioleoil fosfatídico; d) cultura de células na presença de 0,3 ng/mL de TGF- β 1 e 10 μ M de ácido L- β dioleoil fosfatídico.

Melhora Cognitiva e Doença de Alzheimer

Estudo publicado por Bana *et al.* (2013) examinou a habilidade de lipossomas bi-funcionais com ácido fosfatídico e um peptídeo modificado derivado da ApoE em afetar a agregação e desagregação da amiloide β (A β), presente na doença de Alzheimer, *in vivo* e *in vitro*. As análises mostraram, entre outros resultados, que os lipossomas ligaram-se fortemente à proteína A β e inibiram a agregação (70% após 72h de incubação).

Controle do Estresse

Estudo conduzido por Hellhammer *et al.* (2004) avaliou os efeitos da administração de um complexo formado por fosfatidilserina e ácido fosfatídico (400 mg de cada um), durante 21 dias. Os resultados demonstraram redução dos níveis séricos de ACTH e cortisol e cortisol salivar, com redução da ansiedade do TSST (*Trier Social Stress Test*). O exato mecanismo de ação de como o ácido fosfatídico e a fosfatidilserina contribuíram para a adaptação da resposta ao estresse ainda não está completamente elucidado.

Diversas desordens relacionadas ao estresse como depressão e alterações de humor têm sido associadas à deficiência de ácidos graxos. A ingestão diária de fosfolípídeos dietéticos como ácido fosfatídico e fosfatidilserina pode promover alterações e otimizar a composição das membranas celulares, que podem, por sua vez, modular as funções celulares e a atividade de membrana (Parker *et al.*, 2006); Appleton *et al.*, 2008).

Em estudo publicado recentemente por Hellhammer *et al.* (2014) foi avaliado os efeitos da suplementação diária, por via oral de 400 mg de fosfatidilserina e 400 mg de ácido fosfatídico (PAS 400) sobre a resposta endócrina ao estresse (ACTH e cortisol salivar e sérico) causada por estressor psicológico. Um foco especial foi dado para a análise de subgrupos de indivíduos cronicamente estressados em um nível mais baixo ou mais alto, assim como testar doses menores de ácido fosfatídico (200 mg) e fosfatidilserina (200 mg) (PAS 200). Para isso, 75 indivíduos saudáveis foram recrutados e estratificados pelo nível de estresse crônico em três grupos: placebo, PAS 200 e PAS 400 e receberam a suplementação por 42 dias. Os resultados mostraram que a suplementação diária com PAS 400 foi efetiva em normalizar os níveis de ACTH ($p=0,010$) e os níveis de cortisol salivar ($p=0,043$) e sérico ($p=0,035$) nos indivíduos mais estressados (de acordo com o *Trier Inventory for Chronic Stress* – TSST).

Dose, Toxicidade e Efeitos Adversos

As doses de ácido fosfatídico utilizadas em estudos clínicos foram de:

400 mg de Ácido Fosfatídico	▶▶	1,9 g de Lipo.PA®
750 mg de Ácido Fosfatídico	▶▶	3,8 g de Lipo.PA®

Nessas doses, não observaram efeitos adversos ou toxicidade (Hoffman *et al.*, 2012; Hellhammer *et al.*, 2014; Joy *et al.*, 2014).

Especificações Farmacotécnicas

Denominação Química	Ácido fosfatídico.
Aparência	Branco a levemente amarelado.
Posologia	1,9g a 3,8g/dia

Referências Bibliográficas

- Ammar MR1, Kassas N1, Bader MF1, Nicolas V2. Phosphatidic acid in neuronal development: a node for membrane and cytoskeleton rearrangements. *Biochimie*. 2014 Aug 8. pii: S0300-9084(14)00217-X. doi: 10.1016/j.biochi.2014.07.026. [Epub ahead of print]
- Andresen BT, Rizzo MA, Shome K, Romero G: The role of phosphatidic acid in the regulation of the Ras/MEK/Erk signaling cascade. *FEBS Lett* 2002, 531:65-68. McDermott M, Wakelam JM, Morris AJ: Phospholipase D. *Biochem Cell Biol* 2004, 82:225-253.
- Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR: Is there a role for n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in the regulation of mood and behaviour? A review of the evidence to date from epidemiological studies, clinical studies and intervention trials. *Nutr Res Rev* 2008, 21:13–41.
- Aranha, FL. *Bioquímica Didática*. 2ª edição. Editora Copola. 1998. Campinas/SP.
- Arisz SA1, Testerink C, Munnik T. Plant PA signaling via diacylglycerol kinase. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Sep;1791(9):869-75. doi: 10.1016/j.bbalip.2009.04.006. Epub 2009 Apr 24.
- Athenstaedt K1, Daum G. Phosphatidic acid, a key intermediate in lipid metabolism. *Eur J Biochem*. 1999 Nov;266(1):1-16.
- Bana L1, Minniti S1, Salvati E1, Sesana S1, Zambelli V1, Cagnotto A2, Orlando A1, Cazzaniga E1, Zwart R3, Scheper W4, Masserini M5, Re F1. Liposomes bi-functionalized with phosphatidic acid and an ApoE-derived peptide affect A β aggregation features and cross the blood-brain-barrier: Implications for therapy of Alzheimer disease. *Nanomedicine*. 2013 Dec 10. pii: S1549-9634(13)00684-9. doi: 10.1016/j.nano.2013.12.001. [Epub ahead of print]
- Burkhardt U1, Stegner D2, Hattingen E3, Beyer S1, Nieswandt B2, Klein J4. Impaired brain development and reduced cognitive function in phospholipase D-deficient mice. *Neurosci Lett*. 2014 Jun 20;572:48-52. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.052. Epub 2014 May 9.
- Carpio LC & Dziak R. Phosphatidic acid effects on cytosolic calcium and proliferation in osteoblastic cells. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* (1998) 59: 101–109.
- English D, Garcia JG & Brindley DN. Platelet-released phospholipids link haemostasis and angiogenesis. *Cardiovasc Res* (2001) 49: 588–599.
- Fang Y, Vilella-Bach M, Bachmann R, Flanigan A, Chen J: Phosphatidic acid-mediated mitogenic activation of mTOR signaling. *Science* 2001, 294:1942-1945.
- Flores I, Jones DR, Ciprés A, Díaz-Flores E, Sanjuan MA & Mérida I. Diacylglycerol kinase inhibition prevents IL-2-induced G1 to S transition through a phosphatidylinositol-3 kinase-independent mechanism. *J Immunol* (1999) 163: 708–714.
- Goodman CA, Hornberger TA. New roles for Smad signaling and phosphatidic acid in the regulation of skeletal muscle mass. *F1000Prime Rep*. 2014 Apr 1;6:20. doi: 10.12703/P6-20. eCollection 2014.

Hellhammer J, Fries E, Buss C, Engert V, Tuch A, Rutenberg D, Hellhammer DH: Effects of soy lecithin phosphatidic acid and phosphatidylserine complex (PAS) on the endocrine and psychological responses to mental stress. *Stress* 2004, 7:119–126.

Hellhammer J, Vogt D, Franz N, Freitas U, Rutenberg D. A soy-based phosphatidylserine/ phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis.* 2014 Jul 31;13(1):121. [Epub ahead of print]

Hoffman JR1, Stout JR, Williams DR, Wells AJ, Fragala MS, Mangine GT, Gonzalez AM, Emerson NS, McCormack WP, Scanlon TC, Purpura M, Jäger R. Efficacy of phosphatidic acid ingestion on lean body mass, muscle thickness and strength gains in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012 Oct 5;9(1):47. doi: 10.1186/1550-2783-9-47.

Hornberger T, Chu W, Mak Y, Hsiung J, Huang S, Chien S: The role of phospholipase d and phosphatidic acid in the mechanical activation of mTOR signaling in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci* 2006, 103:4741-4746.

Izumiya Y, Hopkins T, Morris C, Sato K, Zeng L, Viereck J, Hamilton JA, Ouchi N, LeBrasseur NK, Walsh K. Fast/Glycolytic muscle fiber growth reduces fat mass and improves metabolic parameters in obese mice. *Cell Metab.* 2008;7:159–72. doi: 10.1016/j.cmet.2007.11.003.

Jäger R, Purpura M, Kingsley M: Phospholipids and sports performance. *J Int Soc Sports Nutr* 2007, 4:1–8. 36.

Joy JM1, Gundermann DM2, Lowery RP1, Jäger R3, McCleary SA1, Purpura M3, Roberts MD4, Wilson SM5, Hornberger TA2, Wilson JM1. Phosphatidic acid enhances mTOR signaling and resistance exercise induced hypertrophy. *Nutr Metab (Lond).* 2014 Jun 16;11:29. doi: 10.1186/1743-7075-11-29. eCollection 2014.

Kaszkin M, Richards J & Kinzel V. Proposed role of phosphatidic acid in the extracellular control of the transition from G2 phase to mitosis exerted by epidermal growth factor in A431 cells. *Cancer Res* (1992) 52: 5627–5634.

Kester M, Simonson MS, Mené P & Sedor JR. Interleukin-1 generates transmembrane signals from phospholipids through novel pathways in cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* (1989) 83: 718–723.

Kester M. Platelet-activating factor stimulates phosphatidic acid formation in cultured rat mesangial cells: Roles of phospholipase D, diglyceride kinase, and de novo phospholipid synthesis. *J Cell Physiol* (1993) 156: 317–325.

Koopman R: Role of amino acids and peptides in the molecular signaling in skeletal muscle after resistance exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007, 17(Suppl):S47-S57.

Krabak MJ & Hui S-W. The mitogenic activities of phosphatidate are acyl-chain-length dependent and calcium independent in C3H/10T1/2 cells. *Cell Regulation* (1991) 2: 57–64.

Lehman N, Ledford B, Di Fulvio M, Frondorf K, McPhail L, Gomez-Cambroner G: Phospholipase D2-derived phosphatidic acid binds to and activates ribosomal p70 S6 Kinase independently of mTOR. *FASEB J* 2007, 21:1075-1094.

Lim H, Choi Y, Park W, Lee T, Ryu S, Kim S, Kim JR, Kim JH, Baek S: Phosphatidic acid regulates systemic inflammatory responses by modulating the Akt-mamalian target of rapamycin-p70 S6 Kinase pathway.

Nietgen GW & Durieux ME. Intercellular signaling by lysophosphatidate: Recent developments. *Cell Adhes Commun* (1998) 5: 221–235.

Parker G, Gibson N, Brotchie H, Heruc G, Rees A-M, Hadzi-Pavlovic D: Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006, 163:969–978.

Pearce B, Jakobson K, Morrow C & Murphy S. Phosphatidic acid promotes phosphoinositide metabolism and DNA synthesis in cultured cortical astrocytes. *Neurochem Int* (1994) 24: 165–171.

Singer WD, Brown HA, Sternweis PC: Regulation of eukaryotic phosphatidylinositol-specific phospholipase C and phospholipase D. *Annu Rev Biochem* 1997, 66:475-509.

Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2898–903. doi: 10.1210/jc.2011-0435.

Stace C1, Manifava M, Delon C, Coadwell J, Cockcroft S, Ktistakis NT. PA binding of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase. *Adv Enzyme Regul.* 2008;48:55-72. doi: 10.1016/j.advenzreg.2007.11.008. Epub 2007 Nov 26.

Steed PM & Chow AHM. Intracellular signaling by phospholipase D as a therapeutic target. *Curr Pharm Biotechnol* (2001) 2: 241–256.

Takahashi T1, Kamimura A, Hamazono-Matsuoka T, Honda S. Phosphatidic acid has a potential to promote hair growth in vitro and in vivo, and activates mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in hair epithelial cells. *J Invest Dermatol.* 2003 Sep;121(3):448-56.

Tanaka T, Horiuchi G, Matsuoka M, Hirano K, Tokumura A, Koike T, Satouchi K: Formation of lysophosphatidic acid, a wound-healing lipid, during digestion of cabbage leaves. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009, 73:1293–1300.

van Corven EJ, van Rijswijk A, Jalink K, van der Bend RL, van Blitterswijk WJ & Moolenaar WH. Mitogenic action of lysophosphatidic acid and phosphatidic acid on fibroblasts. *Biochem J* (1992) 281: 163–169.

Xu Y, Fang Y, Chen J, Prestwich G: Activation of mTOR signaling by novel fluoromethylene phosphonate analogues of phosphatidic acid. *Bioorg Med Chem Lett* 2004, 14:1461-1464.



AQIA
QUÍMICA INDUSTRIAL



BIOTEC
DISTRIBUIDOR EXCLUSIVO



NOVASTELL
INGRÉDIENTS ESSENTIELS



BIOTEC DERMOCOSMÉTICOS LTDA.

Rua Gomes de Carvalho, 1069 - 5º andar
CEP 04547-004 - Vila Olímpia - São Paulo - SP
Tel: 55 (11) 3047 2447 / Fax: 55 (11) 3047 2455
info@biotecdermo.com.br



0800 770 6160

www.biotecdermo.com.br