



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Potencial efecte ergogènic de la curcumina

Gabriel Joan Viver Llompart

Grau de Biologia

Any acadèmic 2018-19

Treball tutelat per Josep Mercader Barceló
Departament de Biologia, Biologia Fonamental i Ciències de la Salut

| | | | | |
|---|-------|----|-------|----|
| S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació | Autor | | Tutor | |
| | Sí | No | Sí | No |
| | X | | X | |

Paraules clau del treball: curcumina, DOMS, SNP, esport, inflamació, IL-6, suplementació, ergogènic

Índex

| | |
|--|----|
| Resum | 1 |
| Abstract | 2 |
| 1. Introducció..... | 3 |
| 2. Objectius..... | 3 |
| 3. Material i mètodes..... | 3 |
| 4. Suplementació i efecte ergogènic..... | 4 |
| 5. Dieta i genètica..... | 5 |
| 6. Curcumina..... | 6 |
| 7. Diances moleculars de la curcumina..... | 7 |
| 8. Biodisponibilitat de la curcumina..... | 10 |
| 9. Curcumina i esport..... | 12 |
| 10. DOMS..... | 17 |
| 11. Mecanismes moleculars i cel·lulars del DOMS..... | 18 |
| 11.1. Paper de la IL-6 en el DOMS..... | 19 |
| 12. Variants genètiques candidates a modular l'efecte ergogènic de la curcumina..... | 20 |
| 13. Conclusions..... | 23 |
| 13. Bibliografia | 24 |

Resum

La curcumina és el polifenol majoritari que trobam a les arrels de la planta herbàcia *Curcuma longa*. Ha estat utilitzada durant segles al continent asiàtic degut a les seves propietats medicinals. En els darrers anys ha estat objecte de múltiples estudis que li han atribuït propietats antioxidants, antiinflamatòries i anticancerígenes. La curcumina modula l'activitat de nombroses dianes moleculars alterant l'expressió gènica, l'activitat enzimàtica o interaccionant directament. Entre les múltiples dianes moleculars trobem el NF- κ B, el TNF- α i la IL-6, proteïnes amb un paper en la inflamació, les quals també estan relacionades amb l'activitat física. La ingesta de suplementos de curcumina podria tenir un efecte ergogènic i en aquest treball s'han revisat 10 estudis en humans que analitzen aquest efecte. Aquests estudis mostren que la suplementació amb curcumina afecta els nivells de biomarcadors d'inflamació i dolor muscular, el rendiment en una prova física o en la sensació percebuda de dolor, tot i que hi ha molta variabilitat en quant als paràmetres mesurats i els protocols de suplementació. La revisió d'aquests estudis suggereix que la curcumina podria tenir un efecte en el retard en l'aparició de dolor, i que la seva inclusió en la dieta d'un esportista podria suposar una avantatge competitiva a tenir en compte. No obstant, no es poden treure conclusions sòlides degut a que els resultats són encara insuficients i, a més, hi ha certa variabilitat en els efectes de la suplementació, que podria explicar-se, al manco en part, en les diferències genètiques individuals. Els SNPs són polimorfismes d'un sol nucleòtid que podrien modular l'efecte ergogènic de la curcumina. Un SNP candidat és l'IL-6 -174 (G>C) (rs1800795), associat a la producció d'IL-6, la inflamació i als esports explosius, de manera que els portadors de l'al·lel GG tenen una avantatge competitiva respecte dels CG o CC, d'acord a alguns estudis. Donat l'efecte inhibidor de la curcumina sobre la IL-6 seria interessant estudiar si els efectes sobre el dolor muscular en condicions d'exercici depenen de la presència dels genotips d'aquest SNP.

Abstract

Curcumin is the most abundant polyphenol found in the roots of an herbaceous plant called *Curcuma longa*. It has been used for centuries in Asia due to its medicinal properties. In recent years it has been the object of multiple studies that have attributed antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties to this compound. Curcumin modulates the activity of many molecular targets by altering their expression, enzymatic activity or direct interaction. Among its molecular targets, there are NF- κ B, TNF- α and IL-6, which are proteins with a role in inflammation, which have also been related to physical activity. The intake of curcumin supplements could have an ergogenic effect and in this work 10 studies in humans that analyze this effect. have been reviewed . These studies show that supplementation with curcumin affects the level of biomarkers of inflammation and muscle pain, the performance in a physical test or theperceived muscle pain. However, there is variability between the parameters measured and the obtained results. This research review suggests that curcumin could have an effect on the delay in the onset of pain, and its inclusion in an athlete's diet could be a competitive advantage to take into account. Nevertheless, solid conclusions cannot be drawn because the results are still insufficient and there is some variability in the effects of supplementation, which could be explained, partly because of the individual genetic differences. The SNPs are polymorphisms of a single nucleotide that could modulate the ergogenic effect of curcumin. A candidate SNP is IL-6 -174 (G> C) (rs1800795), which is associated to the production of IL-6, inflammation and explosive sports, so that the GG allele carriers have a competitive advantage over CG and CC carriers, according to some studies. Given the inhibitory effect of curcumin on IL-6 it would be interesting to study whether the effects on muscle pain under exercise conditions depend on the presence of the genotypes of this SNP.

1. Introducció

La *Curcuma Longa* és una planta de gran interès pels seus beneficis com a herba medicinal. De les seves arrels se n'extreu un compost anomenat curcumina o "Diferuloylmethane", un polifenol amb propietats antioxidants, antiinflamatòries i anticancerígenes (Aggarwal et al., 2009)¹. Pot actuar com a *scavenger* d'espècies reactives d'oxigen i nitrogen, i modular enzims amb paper antioxidant com la catalasa o el glutatió (GSH) (Menon et al., 2007)².

La curcumina té una gran varietat de dianes moleculars sobre les quals pot actuar, activant o inhibint múltiples factors de transcripció (com la proteïna activadora 1 AP-1 o el factor de transcripció nuclear NF-κB), enzims (ciclooxigenasa-2), citocines pro-inflamatòries (interleucines), entre d'altres

Degut a aquestes propietats s'han començat a fer estudis on relacionen la curcumina i els beneficis que pot tenir en l'àmbit esportiu. Així doncs se li atribueix un efecte ergogènic, que s'aplica a qualsevol eina que permeti una millora del rendiment esportiu i de la recuperació muscular (Porrini et al., 2016)³.

El DOMS o *Delayed onset muscle soreness* es un procés de dolor associat a una activitat física poc habitual. Els mecanismes que desencadena el DOMS es caracteritzen per ser molt similars als que trobam en una resposta inflamatòria comú, presentant un augment dels radicals lliures (Close et al., 2005)⁴ i la conseqüent infiltració de cèl·lules pro-inflamatòries com els macròfags que produiran citocines pro-inflamatòries com la IL-6 (Peake et al., 2005)⁵.

La variabilitat genètica que existeix dins la nostra espècie explica que les variacions en la resposta a un estímul, per exemple en la ingesta d'un nutrient. Els conjunt d'al·lels que presenta un gen s'anomenen polimorfismes. Existeixen polimorfismes ben descrits localitzats en dianes moleculars de la curcumina, i que a més estan relacionades amb l'àmbit de l'exercici físic. Això podria suposar que dos esportistes responguin de manera diferent a l'administració de la curcumina, depenent del perfil genètic de l'individu .

2. Objectius

- 1.- Conèixer què és la curcumina i de quina manera actua en el nostre organisme, és a dir, quines són les seves propietats i quines són les seves dianes moleculars.
- 2.- Fer una revisió dels estudis de suplementació amb curcumina en humans enfocats en l'àmbit esportiu, per tal d'avaluar el potencial efecte ergogènic que se li atribueix.
- 3.- Entendre els processos moleculars implicats en el DOMS.
- 4.- Estudiar i proposar polimorfismes que podrien interaccionar amb la suplementació de curcumina sobre biomarcadors relacionats amb l'exercici físic.

3. Material i mètodes

Al ser un treball bibliogràfic només s'han utilitzat materials informàtics. La major font de informació emprada és el repositori conegut com a PubMed. Per a fer la recerca sobre els temes a tractar en aquest treball s'han emprat les següents combinacions de paraules claus: (Curcumin OR "curcuma longa") AND review; curcumin AND "molecular mechanisms"; curcumin AND (sport OR exercise) AND humans; curcumin AND (DOMS OR "delayed onset muscle soreness"), DOMS AND "mechanisms".

Per a la part dels polimorfismes s'ha emprat sobretot el portal web www.snpedia.com. Altres pàgines visitades són també les del AIS (*Australian Institute of Sport*) o la de la WADA (*World Anti-Doping Agency*). Alguns dels articles revisats també han sigut proporcionats pel tutor del treball.

4. Suplementació i efecte ergogènic

No hi ha una definició universal per explicar exactament el terme suplement; no obstant, en l'àmbit del treball que és l'esport, podríem considerar un suplement com un menjar, un ingredient, un nutrient o un component fora de la dieta que és ingerit i afegit de manera voluntària a la dieta habitual per tal d'aconseguir un benefici específic per a la salut o destinat a millorar el rendiment en una pràctica esportiva (Maughan et al., 2018)⁶. Alguns suplementes reben la qualificació d'ergogènics per part de la comunitat científica. El terme ergogènic s'aplica a qualsevol mètode d'entrenament, aparell mecànic, proposta nutricional o farmacològica, o tècniques psicològiques que millorin el rendiment i potenciïn la recuperació després de l'exercici (Porrini et al., 2016)³.

Els suplementes es poden presentar en múltiples formes entre les que podem destacar els aliments funcionals que són aquells que han estat enriquits amb algun tipus de compost extra que no presenten de manera natural. També trobam els “formulated foods” i els “sports foods” que proveeixen els nutrients en una forma més aprofitable que els aliments convencionals o per moments puntuals al llarg d'una pràctica física. Per altra banda existeixen també el grup de suplementes que consta de nutrients en formes concentrades o aïllades. L'últim grup són els anomenats multi-ingredients que contenen una mescla de components amb una mateixa diana funcional.

L' AIS (“Australian Institute of Sports”) és una de les institucions capdavanteres en la nutrició esportiva arreu del món. Aquest organisme pertanyent al govern australià va dur a terme un programa anomenat “Sports Supplement Framework”. En aquest programa, que va sent actualitzat a mesura que es van fent nous estudis, classifica aliments, nutrients i suplementes esportius atenent a evidències científiques que recolzin el seu efecte ergogènic, a més de atendre a criteris que determinen si un suplement és segur per l'organisme o si està permès per els organismes esportius pertinents com a substàncies no dopants.

La classificació consta de 4 categories: A, B, C i D.

- Categoria A: està comprovat científicament a múltiples estudis que el seu ús és beneficiós en certes situacions, i està permès el seu consum en atletes professionals. Hi trobam productes especialitzats per l'esport com poden ser begudes, gels, barretes energètiques o suplementes de proteïnes aïllades, que serveixen per oferir nutrients que no es poden aconseguir en els aliments diaris. També hi trobam suplementes mèdics per prevenir o tractar certes deficiències nutricionals com per exemple el suplement de ferro (anèmies) o probiòtics. Per últim s'hi engloben els suplementes que poden millorar el rendiment de l'esportista com la cafeïna, que serà discutida posteriorment, o la creatina.

- Categoria B: es tracta de composts que són potencialment beneficiosos degut a algunes evidències que encara són insuficients per assegurar-ho, però que per tant mereixen una continuació en l'estudi dels mateixos. Entre ells hi trobam polifenols, que són components amb potencial per millorar les funcions corporals i metabòliques (curcumina, quercitina...), alguns aminoàcids com leucina i tirosina, així com certs antioxidants (vitamines C i E o N-acetil cisteïna).

- Categoria C: no estan recolzats per evidències científiques fermes o no hi ha estudis suficients per formar-ne una opinió. S'hi poden incloure en aquest grup els productes dels grups A i B que no siguin emprats mitjançant protocols aprovats i controlats. No es suggereixen més productes per evitar categoritzar com a especials compostos que en realitat no ho són.

- Categoria D: format per composts prohibits o contaminats per d'altres que poden conduir a un resultat positiu de dopatge. Les substàncies que hi trobam no són dopants en si, però solen anar incloses a productes amb múltiples ingredients que contenen substàncies no permeses per la llista WADA (“World Anti-Doping Agency”) i que per tant

no són recomanables ni són emprats per esportistes d'elit. Engloba estimulants com l'efedrina, prohormones, alliberadors de factors de creixement GH...

5. La dieta i la genètica

Per norma general, al llarg dels anys s'ha viscut amb la idea de que si un suplement o un aliment funciona a un grup d'individus concret, es pot extrapolar a la resta de la societat. Per sort, amb els avanços científics i tecnològics s'ha demostrat que la genètica té un paper clau en la nutrició d'un organisme.

Amb l'auge de la digitalització per al tractament de dades sorgeixen noves tècniques denominades -òmiques. La nutrigenòmica i la nutrigenètica són ciències que empren la informació del genoma per trobar diferències entre individus en relació a la resposta a un nutrient o un compost concret. La nutrigenòmica es dedica a estudiar com els components de la dieta poden alterar l'expressió de certs gens, és a dir, la interacció entre el genoma i els nutrients. Així doncs podem considerar que la dieta influeix en l'expressió de certs gens diana que s'encarreguen de modular la resposta fisiològica del nostre cos a aquests propis aliments.

Per altra banda, la nutrigenètica estudia com les variants genètiques dels individus influeixen en la manera de metabolitzar els nutrients. Així, depenent del perfil genètic d'un individu en concret, podem trobar diferències en l'absorció, metabolisme, consum, utilització i eliminació de nutrients i composts bioactius (Guest et al., 2018)⁹. Aquestes variacions genètiques poden conduir a canvis en la gestió dels nutrients i, per tant, en una resposta diferent del subjecte. Mitjançant l'ús de tests genètics, que identifiquen les variants genètiques d'interès, es poden personalitzar els requeriments nutricionals del subjecte en qüestió i ajustar-los d'una manera més precisa a les necessitats personals, a diferència de les dietes generalistes dirigides a un grup de població molt gran. A més, segons (Horne et al. 2018)¹⁰, el fet de sotmetre els individus a tests genètics pot servir com a catalitzador en el canvi del comportament i els hàbits, tant els alimentaris com els referits a l'activitat física.

Si bé avui en dia existeixen nombroses evidències que demostren que la dieta influeix de manera diferent dependent del perfil genètic d'un individu, aquestes evidències s'han constatat majoritàriament en l'estudi de la prevenció i/o desenvolupament de patologies (obesitat, diabetis, intoleràncies alimentàries, etc). A més dels estudis enfocats a patologies, s'han publicat els primers treballs que demostren que la ingesta de suplementos nutricionals podria tenir un efecte ergogènic diferent dependent de la càrrega genètica de l'esportista.

Degut al creixement constant de la competitivitat en l'àmbit esportiu, cada cop són més els atletes que requereixen tests genètics i una major personalització de la seva alimentació per maximitzar el seu rendiment en competició. Aquest avanç científic podria marcar un abans i un després en l'esport d'alt rendiment tal i com el coneixem, per això la ciència enfocada al desenvolupament esportiu treballa per aconseguir noves propostes que marquin la diferència alhora de competir, sempre des de un punt de vista efectiu, que no infringeixi les normes "anti-doping" i sobretot segur per l'atleta (Guest et al., 2019)⁹. La cafeïna és un dels composts al qual se li atribueix un efecte ergogènic. El trobam al cafè, té, cacau i guaraná; és emprat en forma de pastilles, gels o xiclets. En els estudis que avaluen l'efecte ergogènic de la cafeïna s'ha posat de manifest una variabilitat interindividual en la resposta molt gran. Una explicació sembla ser les variants del gen CYP1A2, el qual s'encarrega del metabolitzar la cafeïna quasi en la seva totalitat (Yang et al., 2010)¹¹. Aquestes variants tenen un impacte sobre la tolerància i la resposta fisiològica a aquest compost. Existeix un SNP -163A>C en aquest gen que segons Koonrunsesomboon et al., 2017¹² altera la capacitat de metabolitzar la cafeïna. Així, els

individus portadors dels genotips AC o CC són considerats com a metabolitzadors lents, mentre que el individu AA són metabolitzadors ràpids.

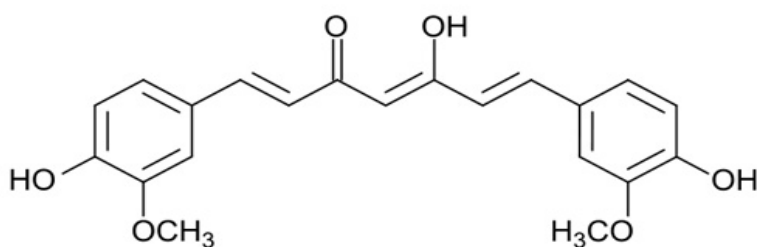
En un estudi dut a terme per Guest et al., 2018¹³ en què s'avalua el rendiment de ciclistes professionals després de la presa de 0, 2 o 4 mg de cafeïna/kg de pes, es van obtenir resultats que mostraven una millora, en general, del 3% en el temps per completar els 10 km de la prova en els subjectes administrats amb 4 mg/kg. No obstant això, es va veure que l'efecte depenia del genotip 163 A>C. Així, els portadors del genotip AA varen millorar un 6,8% mentre que en els individus AC no hi va haver cap efecte. Al contrari, els portadors del genotip CC sofrien un retràs del 13,7%. Aquests experiments on es té en compte la variabilitat genètica individual són molt interessants de cara al futur alhora de trobar suplementos optimitzats d'acord a les característiques genètiques individuals, que puguin marcar la diferència en el rendiment dels esportistes d'alt nivell, pel que és important que es segueixin investigant l'impacte de la genètica sobre la ingesta de suplementos amb potencial ergogènic.

6. Curcumina

La *curcuma longa* és una planta herbàcia rizomatosa perenne. Les seves propietats medicinals han sigut conegudes al llarg de la història, a pesar de que el seu mecanisme concret d'acció no hagi estat descobert fins els darrers anys. Tradicionalment ha estat emprada a països asiàtic com a herba medicinal. La cúrcuma té molt d'interès tant en el món culinari com en el món científic i mèdic. La curcumina és el polifenol majoritari que trobam a les arrels de la cúrcuma i es responsable dels múltiples beneficis descrits fins ara.

La curcumina s'empra arreu del món en moltes formes diferents. El trobam en aliments, càpsules, pastilles, begudes energètiques, sabons i fins i tot cosmètics. Ha estat catalogada com a "Generally recognized as safe" per l'agència nord-americana "Food and Drug Administration" FDA (Gupta et al., 2013)¹⁴.

El principi actiu de la cúrcuma, la curcumina o "Diferuloylmethane", té com a diana múltiples cèl·lules senyalitzadores (Gupta et al., 2013)¹⁴. Entre els efectes beneficiosos que té destaquen els que milloren les condicions inflamatòries, el síndrome metabòlic, el dolor i les seves propietats anticancerígenes. La majoria d'aquests beneficis es deuen a les seves propietats antioxidants i antiinflamatòries (Aggarwal et al., 2009)¹.



Curcumina / Diferuloylmethane

La curcumina afecta als radicals lliures de maneres diverses. Pot recollir certes formes de radicals lliures com les espècies reactives d'oxigen (ROS, *reactive oxygen species*) i nitrogen (RNS, *reactive nitrogen species*) (Menon et al., 2007)². També pot modular l'activitat de enzims amb paper antioxidant com el glutatió (GSH, *glutathione*), glutatió peroxidasa (GPx, *glutathione peroxidase*), catalasa i superòxid dismutasa que participen

en la neutralització de radicals oxidants. A més inhibeix la producció enzimàtica dels compostos ROS (Lin et al., 2007)¹⁵.

Els processos oxidatius i inflamatoris estan molt relacionats i poden actuar conjuntament. Així doncs, a una regió del cos on hi ha una inflamació que pot ser crònica, s'alliberaran espècies reactives per part de les cèl·lules responsables del procés inflamatori, que com es d'esperar, conduiran a un augment de l'estrès oxidatiu. Algunes d'aquestes espècies ROS i RNS poden induir l'expressió de gens pro-inflamatoris a través d'una cascada de senyalització.

La inflamació es presenta a moltes patologies cròniques com per exemple: Alzheimer, Parkinson, esclerosi múltiple, epilèpsia, malalties cardiovasculars i cerebrals... En aquests processos d'inflamació sistèmica crònica, o també anomenada inflamació metabòlica, hi ha compostos que juguen un paper clau com la interleucina 6 (IL-6, *interleukin 6*) o el factor de necrosis tumoral α (TNF- α , *Tumor necrosis factor α*), que està regulat per l'activació del factor de transcripció nuclear κ B (NF- κ B, *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Aquest factor també s'activa en resposta a la majoria de citocines inflamatòries, bacteries Gram negatives, virus, contaminants, agents químics... (Hewlings et al., 2017)¹⁶.

7. Diances moleculars de la curcumina

La curcumina té la capacitat d'influir en un ampli rang de dianes moleculars mitjançant la interacció directa amb la diana o amb la modulació de factors de transcripció, de l'activitat enzimàtica i de l'expressió gènica. Pot actuar a més sobre factors de creixement i receptors, sobre citocines inflamatòries, molècules d'adhesió, proteïnes associades a processos d'apoptosi, proteïnes del cicle cel·lular, sobre el supressor tumoral p53, sobre varis micro RNAs (miRNAs), etc.

Els **factores de transcripció** són proteïnes que s'uneixen a promotors específics o a regions potenciadores de la cadena de DNA amb l'objectiu de regular l'expressió de varis gens. Molts d'aquests factors de transcripció s'han convertit en dianes terapèutiques alhora de crear nous fàrmacs per a malalties específiques. La curcumina s'encarrega d'inhibir els següents factors de transcripció:

- Proteïna activadora 1 (AP-1, *Activator protein-1*): es relaciona amb la proliferació i la transformació de cèl·lules tumorals ja que ofereix protecció a alguns tipus d'estrès com els raigs ultraviolats, mentre en alguns casos es necessita per el procés d'apoptosi (Karin et al., 1997)¹⁷.

- β -Catenina: interactua amb altres factors de transcripció per estimular el desenvolupament, l'homeòstasi i la regeneració de les cèl·lules. La seva cascada de senyalització juga un paper important en la carcinogènesi (Jaiswal et al., 2002)¹⁸.

- Factor induït per hipòxia 1 (HIF-1, *Hypoxia inducible factor*): té un paper fonamental en la supervivència de cèl·lules tumorals ja que indueix el procés d'angiogènesi per obtenir un gran flux d'oxigen. La curcumina actua com a supressor del mRNA que codifica per una subunitat HIF-1, la HIF-1 α , que és la reguladora transcripcional principal de la resposta cel·lular en condicions d'hipòxia (Shisodia, 2013)¹⁹.

- "Notch-1": la inhibició de la cascada de senyalització de "Notch-1" condueix a la inactivació de NF- κ B i així a una aturada del creixement cel·lular i a un procés d'apoptosi (Wang et al., 2006)²⁰.

- NF- κ B: regula l'expressió d'uns 200 gens. La curcumina és un compost potent per disminuir l'activació d'aquest factor de transcripció i ho fa mitjançant la inhibició de promotors tumorals com el factor de necrosis de tumors (TNF), l'èster de forbol i el peròxid d'hidrogen (H₂O₂). Unes altres modificacions que provoca la curcumina és la

inhibició de la translocació de la subunitat p65 al nucli i la interrupció del sistema proteosòmic de la ubiquitina (UPS, *Ubiquitin proteasome system*), el que provoca un augment de la vida mitja de IκBα, una proteïna de la família IκB que s'encarrega d'evitar l'entrada de NF-κB al nucli, a més d'inhibir-ne la seva degradació (Singh and Aggarwal, 1995)²¹. L'activació de NF-κB es regula principalment per l'inhibidor endogen IκB, que forma un complex i el segresta al citoplasma. Per alliberar l'NF-κB s'ha de produir la fosforilació de la subunitat α de IκB, un procés en que participen múltiples quinases que convergeixen formant la quinasa inductora de NF-κB (NIK, "NF-κB-inducing kinase") (Malinin et al., 1997)²². La NIK activa amb una altra fosforilació al complexe IκB quinasa (IKK, "IκB kinase complex"), que al seu torn induirà la degradació de IκBα i el posterior alliberament de NF-κB. Mitjançant la supressió de IKK s'ha aconseguit el decreixement de l'expressió de gens encarregats de la proliferació i de la supervivència cel·lular que codifiquen per Bcl-2, Bcl-xL, ciclina D1, IL-6, ciclooxigenasa-2 (COX-2) i (MMP)-9. En un estudi de Jobin et al., 1999²³ el tractament amb curcumina resulta en la inhibició de l'activació de NF-κB mediada per citocines. Per a que es doni aquest resultat s'inhibeix també la fosforilació i degradació de IκBα, i es redueix significativament l'activitat de IKK. La curcumina no actua directament sobre IKK ni NIK pel que afecta a composts precursors de la NIK.

En canvi, la curcumina activa altres factors de transcripció i/o elements de resposta com:

- Factor de transcripció activador 3 (ATF3, *Activating transcription factor 3*): s'indueix durant l'estrès fisiològic i presenta efectes pro-apoptòtics (Yan et al., 2005)²⁴.
- Element de resposta electròfil (EpRE, *Electrophile response element*): afecta la regulació de gens que codifiquen per a enzims antioxidants i per enzims de la fase II. La fase II és la fase de conjugació, en la qual es produeixen metabòlits menys reactius que a la fase I. Es donen reaccions de metilació, acetilació, glucuronidació... L'EpRE afecta concretament a la glutamat cisteïna lligasa (GCL) i a altres enzims de la fase II (Dickinson et al., 2003)²⁵.
- Factor de xoc tèrmic (HSF-1, *Heat shock factor-1*): la curcumina activa aquest factor de transcripció per induir l'expressió de hsp70, que són una família de proteïnes que actuen en resposta a un estrès tèrmic (Dunsmore et al., 2001)²⁶.
- Factor 2 relacionat amb el factor nuclear eritroide-2 (Nrf2, *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*): quan arriba al nucli inicia la transcripció de gens d'enzims detoxificants com hemo oxigenasa-1 (HO-1, *heme oxygenase-1*) o GSH. Un augment de Nrf2 en el nucli significa un increment en la capacitat proteolítica i la resistència a estrès oxidatiu per part de la cèl·lula (Pickering et al., 2012)²⁷. En un estudi en rates que segueixen una dieta alta en greixos, la curcumina activa tant Nrf2 com HO-1 per millorar l'estrès oxidatiu que sofreix el múscul, així com la tolerància a la glucosa (He et al., 2012)²⁸.
- Receptor activat pel proliferador del peroxisoma γ (PPAR-γ, *Peroxisome proliferator-activated receptor-γ*): s'activa per àcids grassos i té un paper important en la sensibilitat a la insulina i en l'adipogènesi (Shisodia, 2013)¹⁹. La curcumina estimula l'expressió del gen codificant per PPAR-γ i activa aquest compost en cèl·lules hepàtiques (Xu et al., 2003)²⁹.

Les **citocines pro-inflamatòries** també són dianes moleculars a tenir en compte, ja que participen en processos infecciosos, inflamatoris i en alguns tipus de càncers. L'expressió d'algunes d'aquestes citocines es veu afectada si s'aplica un tractament en curcumina. Entre aquestes destaquen les següents:

- TNF- α : actua com a mediador de cèl·lules immunes i de processos inflamatoris. No obstant, es veu sobreexpressat en la iniciació, diferenciació i metàstasi de múltiples tumors (Shisodia, 2013)¹⁹. Els seus efectes inflamatoris es deuen a que actua com a un dels activadors de NF- κ B, responsable de la regulació de molts gens pro-inflamatoris esmentats anteriorment. La curcumina inhibeix l'expressió de TNF- α als nivells transcripcional i post-transcripcional.

- Interleucines: participen en el desenvolupament i en la diferenciació de cèl·lules hematopoètiques, a més de limfòcits T i B, i per tant participen en la resposta inflamatòria i immune. També indueixen l'activació de molècules d'adhesió, de factors que provoquen angiogènesi i de rutes de senyalització involucrades en la metàstasi tumoral (Dinarello, 2006)³⁰. En un estudi de Cho et al., 2006³¹ la curcumina inhibeix l'expressió de IL-1 β , IL-6 i TNF- α , i ho fa a partir de la inhibició de les rutes de senyalització de les MAP quinases (MAPKs) i de NF- κ B.

A més de regular l'expressió de citocines pro-inflamatòries i de factors de transcripció, la curcumina també actua a nivell enzimàtic, sobretot en **proteïnes quinases i enzims** associats a processos d'inflamació i a processos carcinogènics. Entre aquests destaquen:

- Proteïnes quinases activades per mitògens (MAPK, *Mitogen activated protein kinases*): la curcumina inhibeix l'activitat d'aquestes proteïnes, que com el seu nom indica formen els diferents passos de la ruta de senyalització de les MAPKs per la qual s'activa a NF- κ B, promovent així el creixement i la supervivència a cel·lules tumorals (Seger and Krebs, 1995)³².

- Diana dels mamífers de rapamicina (mTOR, *Mammalian target of Rapamycin*): és una proteïna quinasa que regula el creixement cel·lular, la supervivència, la motilitat... Es veu alterada en malalties com la diabetis i el càncer. Existeixen estudis que demostren que la curcumina inhibeix la ruta de senyalització de mTOR provocant l'aturada de la proliferació i la inducció de l'apoptosi (Johnson et al., 2009)³³.

- Ciclooxygenasa-2 (COX-2): la seva inducció per part de mitògens i promotors tumorals condueix a un augment en la síntesi de prostaglandines. La seva transcripció pot estar estimulada tant per AP-1 com per NF- κ B. En l'estudi de Plummer et al., 1999³⁴, la curcumina redueix l'expressió de COX-2 a cèl·lules tumorals, principalment mitjançant la inhibició de NIK i IKK, que conduirà a la inactivació de NF- κ B.

- Lipooxygenasa (LOX): a partir d'àcid araquidònic produeix leucotriens. Un metabolisme de l'àcid araquidònic alterat s'associa a processos inflamatoris i càncers. La curcumina té la capacitat d'inhibir l'alliberació d'aquest compost i dels seus metabòlits (Shisodia, 2013)¹⁹.

Existeixen altres dianes d'interès terapèutic sobre els que actua la curcumina. Una d'elles és la prostaglandina E2 (PGE₂), que té un paper important en la relació entre inflamació i creixement cel·lular a tumors. A més, també són responsables de conduir a un estat d'hiperalgèsia als nociceptors dels músculs després d'una activitat física no habitual per a l'individu que el du a terme, tema que es tractarà posteriorment. La síntesi de PGE₂ està regulada de manera directe per la COX-2, que transforma l'àcid araquidònic a PGH₂ i aquest es converteix en PGE₂ gràcies a l'acció de sintases PGE₂; la COX-2 i la sintasa PGE₂ microsomal s'activen a través d'estímuls inflamatoris (Samuelsson et al., 2007)³⁵. En l'estudi de Koeberle et al., 2009³⁶ es posa de manifest que la curcumina disminueix els nivells de PGE₂, i ho fa preferentment interferint directament amb la sintasa PGE₂ microsomal, en lloc d'afectar l'activitat de COX-2. No obstant, el mecanisme concret d'acció sembla que no està del tot resolt. La sintasa PGE₂ microsomal juga un paper

crucial en el desenvolupament i manteniment en processos de inflamació, de dolor, febre i malalties cardiovasculars (Friesen and Mancini, 2008)³⁷.

Seguint la línia de les propietats antiinflamatòries de la curcumina i de les prostaglandines que actuen com hiperalgèsics, trobam altres dianes moleculars com la via TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*). El TRPV1 és un canal catiònic no selectiu que té un paper important en la nocicepció. Un dels seus activadors és un compost bioactiu present a algunes espècies de pebres anomenat capsaïcina, responsable de la sensació de cremor. La curcumina pot interactuar amb TRPV1, i això es deu a que presenta una estructura molecular molt semblant a la capsaïcina (Martelli et al., 2007)³⁸. En l'estudi de Yeon et al., 2009³⁹ s'analitza l'efecte que exerceix la curcumina sobre TRPV1 i, per tant, sobre la nocicepció. Els resultats obtinguts indiquen que la curcumina actua com a antagonista en l'activació de TRPV1 induïda per capsapaïcina. Així doncs, la curcumina redueix la hipersensibilitat al dolor mitjançant un efecte antagonístic selectiu sobre el canal de TRPV1.

Un altre nociceptor interessant amb el que pot interaccionar la curcumina és el canal iònic TRPA1 (*transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*). Aquest s'expressa en un subconjunt de neurones encarregades d'expressar el TRPV1 (Story et al., 2003)⁴⁰. Com la curcumina és una molècula electrofílica que pot formar adductes de Michael amb molècules com GSH, pot actuar sobre el canal TRPA1, ja que aquest està activat per composts de propietats similars (Awasthi et al., 2000)⁴¹. S'ha demostrat que la curcumina activa el canal iònic TRPA1 a diverses espècies de mamífers, provocant així la dessensibilització d'aquest nociceptor, i en conseqüència, una disminució de les sensacions doloroses (Leamy et al., 2011)⁴².

A més de tenir un gran interès en l'àmbit del càncer degut a les nombroses dianes moleculars relacionades amb aquesta patologia sobre les que actua la curcumina, també té potencial per tractar altres malalties. En un estudi dut a terme per Panahi et al. (2016)⁴³ es van obtenir resultats que mostraven un decreixement significatiu en les concentracions sèriques de TNF- α i IL-6 a pacients diagnosticats amb síndrome metabòlic que havien estat administrats amb un suplement de curcumina.

El síndrome metabòlic és un exemple de inflamació sistèmica i és un conjunt de patologies que inclou la hipertensió, hiperglucèmia, la resistència a la insulina, alt LDL-C (Low density lipoprotein cholesterol) i baix HDL-C (High density lipoprotein cholesterol), alts nivells de triglicèrids (TG) i obesitat. S'ha demostrat que la curcumina redueix la resistència a la insulina (Na et al., 2013)⁴⁴ i l'acumulació de lípids (Bradford, 2013)⁴⁵. També segons Mohammadi et al. (2013)⁴⁶ els derivats de la curcumina modulen l'expressió de gens i enzims responsables del metabolisme de les lipoproteïnes, provocant-ne una reducció i conseqüentment una baixada dels nivells de colesterol en sang.

Fins ara la majoria dels estudis realitzats amb suplementació de curcumina s'han dut a terme en grups d'individus que presentaven alguna patologia. No obstant, ens els darrers anys s'han començat a fer experiments amb persones sanes. Alguns d'aquests estudis estan relacionats amb l'activitat física, ja que es un procés que pot desencadenar un estrès oxidatiu, inflamació i dolor muscular posterior a l'exercici, respostes que es veuen agreujades en persones que no estan acostumades a realitzar l'activitat en qüestió.

8. Biodisponibilitat de la curcumina

El gran problema que presenta la curcumina és la seva baixa biodisponibilitat. Com a qualsevol altre compost, una baixa biodisponibilitat es deu a una absorció pobre, a més d'una alta taxa metabòlica i una ràpida eliminació de l'organisme. Concretament es deu

a que presenta una baixa solubilitat en els fluids gastrointestinals, a més d'una baixa absorció i un metabolisme molt ràpid tant al fetge com al llarg del tracte digestiu. També es caracteritza per ser químicament inestable a pH fisiològic (Sanidad et al., 2019)⁴⁷. Aquesta és la principal raó per la que la curcumina no ha estat aprovada com un agent terapèutic.

La curcumina es degrada en solucions aquoses. El temps de degradació depèn del pH al que es trobi; a pH fisiològic (entre 7,2 i 8) es degrada en uns 1-9 minuts. Aquesta degradació condueix a la formació de derivats producte d'una hidròlisi (Gordon et al. 2015)⁴⁸. D'acord a l'estudi de Zhu et al. (2017)⁴⁹ els derivats resultants d'aquesta degradació no tendrien la mateixa activitat biològica que la curcumina. S'han observat nivells de curcumina extremadament baixos al sèrum en diversos estudis en ratolins i humans. En un estudi de Vareed et al. (2008)⁵⁰ després d'administrar entre 10 i 12 g de curcumina, pràcticament era indetectable en el plasma dels subjectes. Això indica que es necessiten altes dosis per aconseguir les propietats beneficioses que s'atribueixen a la curcumina. Una de les solucions que es plantegen per incrementar la biodisponibilitat és la ingesta de lípids que augmentin la solubilitat i la facin més accessible, mitjançant la formació de micel·les que protegeixin la curcumina de la degradació. Segons Zou et al. 2016⁵¹, els triglicèrids de cadena mitjana i llarga són vehicles efectius per augmentar la biodisponibilitat de la curcumina.

L'activitat biològica de la curcumina també depèn de la distribució de la mateixa en els teixits corporals. En un estudi de Ravindranath et al. (1981)⁵² es va avaluar la distribució de la curcumina. Per a això es van emprar dosis de 400, 80 i 10 mg de curcumina marcada amb H³. Als 12 dies d'administrar la dosi, els subjectes administrats amb 400 mg presentaven nivells considerables de marcadors de triti a la sang, al fetge i al ronyons. No obstant, els nivells d'absorció de la curcumina que oscil·laven entre 60-66% eren constants independentment de la quantitat de dosi administrada.

En els darrers anys s'estan treballant en nous sistemes que permetin crear matrius alimentàries apropiades per augmentar la biodisponibilitat del compost. El més estudiat fins ara són les dispersions col·loïdals, que consten bàsicament d'una solució aquosa on es dispersen les partícules del compost en qüestió (Sanidad et al., 2019)⁴⁷. Entre els sistemes col·loïdals hi trobam les emulsions (micro- i nano-), els liposomes, SLNs ("solid lipid nanoparticles"), microgels...

La majoria d'aquests sistemes es basen en la polaritat de les molècules. Tant les micel·les, les emulsions o els liposomes formen estructures tancades on es troben en contacte les coes hidrofòbiques, mentre que els caps hidròfils es troben en contacte amb l'aigua. La curcumina, al ser un compost apolar, pot ser encapsulat a la part hidrofòbica d'aquests sistemes col·loïdals de transport, augmentant així la seva solubilitat. Encapsular la curcumina en liposomes ajuda a que es dispersi millor i sigui més estable des d'un punt de vista químic, ja que s'aïlla dels composts responsables de la seva degradació quan entra en contacte amb el medi aquós (Chen et al., 2015)⁵³. En un estudi de Takahashi et al. 2009⁵⁴, es va concloure que tant la biodisponibilitat com la bioactivitat de la curcumina varen augmentar en rates que havien estat administrades oralment amb curcumina encapsulada en liposomes.

Un altra manera d'augmentar l'eficiència de la curcumina és l'ús conjunt amb un adjuvant. Entre ells destaca la piperina, un compost que s'extreu del pebre negre, que es caracteritza per inhibir els processos de glucuronidació a l'intestí i al fetge. Una

administració acompanyada amb piperina pot augmentar la biodisponibilitat en un 2000% (Shoba et al., 1998)⁵⁵.

No obstant, avui en dia ja es comercialitzen productes a l'abast de la gent, amb resultats demostrables a diversos estudis. Un dels més coneguts és el producte CurcuFit® de l'empresa Cien por Cien Natural, S.L. Es ven en càpsules de 500mg que contenen 100mg de curcumina i 200mg de fosfatidilcolina. Empren una tecnologia anomenada Phytosome® amb la que aconseguen una biodisponibilitat 29 vegades major que si es prengués la curcumina sola, ja que el complex que es forma entre la curcumina i la fosfatidilcolina procedent de la soja és aproximadament 2 vegades més fàcil d'absorbir i assimilar en el tracte gastrointestinal. Segons el prospecte del producte s'aprecien resultats amb 1 càpsula al dia com a dosi de manteniment o amb 2 càpsules al dia per a una dosi de reforç, sempre atenent al criteri d'un expert. Aquest producte es eficaç i segur, com s'ha comprovat a diversos estudis científics. Un exemple n'és el de Belcaro et al., 2010⁵⁶ on es tracta amb CurcuFit® al llarg de 8 mesos a pacients amb osteoartritis. El grup suplementat sofreix una disminució dels marcadors inflamatoris i del dolor. També aconseguen millorar la seva activitat física (en aquest cas caminar) de manera significativa.

Aquest producte s'empra també en un dels estudis on s'estableix una relació entre la curcumina i la recuperació muscular que es comenta posteriorment en aquest treball (veure apartat 9).

9. Curcumina i esport

Com ja s'ha explicat, una de les propietats per les que destaca la curcumina és la de combatre la inflamació. La inflamació és un procés que respon a diferents estímuls, i un d'ells n'és el dolor muscular com a conseqüència d'una activitat física no habitual, el que comunament coneixem com esbraonament o "agulletes". El terme apropiat per aquest dolor és el de "*Delayed onset muscle soreness*" (DOMS), del que en parlarem des d'un punt de vista molecular més envant. En els darrers anys s'han realitzat diversos estudis on s'avalua l'efecte de la curcumina sobre el DOMS en humans. Prèviament s'havia avaluat el potencial ergogènic de la curcumina en animals. Un exemple és l'estudi de Huang et al., 2015⁵⁷ que analitza l'efecte de la suplementació amb curcumina sobre la fatiga a nivell fisiològic i sobre el rendiment en ratolins. Els resultats obtinguts indiquen que la suplementació té beneficis significatius sobre diversos marcadors fisiològics com el decreixement de lactat o CK; també s'observa una millora significativa en la resistència i en la força d'agafada en els ratolins.

En la taula 1 es resumeix la informació de 10 estudis en humans en els que s'ha avaluat l'efecte de la curcumina sobre el rendiment i la recuperació muscular. És de destacar la varietat que presenten entre si els estudis en quant als protocols de suplementació emprats, els exercicis duts a terme i els paràmetres mesurats. Pràcticament tots els estudis obtenen resultats significatius en algun dels paràmetres mesurats relacionats amb el potencial ergogènic de la curcumina.

En la taula 1 hi trobam una síntesi de cada un d'aquests estudis, constant de 6 columnes que contenen la informació més rellevant, en aquest ordre: referència bibliogràfica, característiques dels participants (sexe, edat i condició física), característiques del tractament (dosi, duració, format), tipus de prova física, paràmetres o biomarcadors mesurats i, per últim, resultats més importants.

| Referència bibliogràfica | Característiques participants | Característiques tractament | Prova física | Paràmetres mesurats | Resultats |
|---------------------------------------|--|--|--|---|--|
| Chilelli et al., 2016 ⁵⁸ | Nº: 47 individus Sexe: Masculí Edat: 46 ± 8 Condicció: Ciclistes no professionals | <u>Grup 1:</u> Dieta mediterrània. <u>Grup 2:</u> Dieta mediterrània + 1 pastilla diària de <i>Boswellia serrata</i> i curcumina (10 mg). Administració oral | Ciclisme; 200 km/setmana | AGEs IL-6 TNF- α MDA sRAGE NEFA | Decreixement significatiu de sRAGE, NEFA i MDA als dos grups. En el grup 2 es redueixen també els AGEs i MDA respecte del grup 1. |
| Delecroix et al., 2017 ⁵⁹ | Nº: 10 individus Sexe: Masculí Edat: 20,7 ± 1,4 Condicció: Jugadors d'elit de rugbi | <u>Grup 1:</u> Placebo <u>Grup 2:</u> 6g curcumina + 60mg piperina/dia; durant 48 h abans fins 48 h després. Administració oral. | 25 repeticions de 25m de pendent negativa a una cama | ·Torsió extensors genolls ·Sprint a una cama 6'' ·Bots alternats ·CK ·Marcadors de dolor muscular | No trobam cap efecte significatiu, exceptuant una pèrdua menor de potència en l'sprint al grup suplementat respecte del control. |
| Drobnic et al., 2014 ⁶⁰ | Nº: 19 individus Sexe: Masculí Edat: ·Grup 1: 38,1 ± 11,1 ·Grup 2: 32,7 ± 12,3 Condicció: Activitat física moderada (4 h/setmana), no fumadors | <u>Grup 1:</u> Placebo <u>Grup 2:</u> 200mg curcumina/2 vegades dia; durant 48 h abans fins 24 h després. Administració oral. Producte comercial: CurcuFit® | 45' de carrera continua en pendent negativa a una velocitat mantinguda en el llinar anaeròbic per induir dolor muscular | ·CK ·Marcadors de dolor muscular i estrès oxidatiu ·IL-8 | Menor dolor muscular al grup suplementat, significatiu a la part anterior de la cuixa. Sense diferències significatives en marcadors de dolor muscular i d'inflamació, excepte la davallada de IL-8 a les 2h de l'activitat. |
| McAllister et al., 2018 ⁶¹ | Nº: 14 individus Sexe: Masculí Edat: 21-30 anys Condicció: Actius i entrenats, no fumadors | <u>Grup 1:</u> Placebo <u>Grup 2:</u> 1,5g curcumina/dia; durant 3 dies abans. Darrera ingestió 45 minuts abans de l'activitat. Administració oral. | Prova d'estrès doble simultani; físic i psicològic. · 20' estrès mental. · 35' de ciclisme a un 60% de VO ₂ de cada subjecte. | ·GSH ·SOD ·H ₂ O ₂ ·AOPP | El tractament no és efectiu en cap dels paràmetres mesurats, pel que no hi ha diferències entre grups. La prova del doble estrès no produeix canvis significatius en els marcadors d'estrès oxidatiu <i>a posteriori</i> . |
| McFarlin et al., 2016 ⁶² | Nº: 28 individus Sexe: Masculí i femení Edat: ·Grup 1: 20 ± 1 ·Grup 2: 19 ± 2 Condicció: no especificat, s'exclouen esportistes de resistència. | <u>Grup 1:</u> Placebo <u>Grup 2:</u> 400mg curcumina/dia; 6 dies compresos 2 abans a 4 després de l'activitat. Administració oral. | Premsa de cames ·6 series de 10 repeticions a un pes del 110% d'una repetició màxima. ·Aguantar 5'' de contracció després de cada sèrie. | ·Mesura subjectiva del dolor. ·CK ·IL-6 ·IL-8 ·IL-10 ·TNF- α | S'obtenen davallades significatives en el grup suplementat en varis marcadors inflamatoris com CK(-48%), TNF- α (-25%) i IL-8(-21%). IL-6 segueix la mateixa tendència que els anteriors, però les diferències no són significatives. |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|--|--|
| Nicol et al., 2015 ⁶³ | Nº: 17 individus Sexe: Masculí Edat: 33,8 ± 5,4 Condicció: activitat lleugera o moderada, no esportistes de resistència de cames. | Grup 1: Placebo Grup 2: 5g curcumina/dia; 5 dies compresos 2 abans a 3 després de l'activitat. Administració oral. | Prensa de cames ·5 series de 10 repeticions a un pes del 120% d'una repeticio màxima. ·2 series de 10 repeticions a un pes del 100% d'una repeticio màxima. ·Aguantar 3-5'' de contracció després de cada repeticio. | ·Mesura subjectiva del dolor. ·CK ·IL-6 ·TNF- α | En el grup suplementat hi trobam diferències significatives en quant a la mesura de dolor muscular. No són significatius els canvis en els marcadors inflamatoris. No obstant, s'observa una tendència decreixent en els nivells de CK. |
| Sciberras et al., 2015 ⁶⁴ | Nº: 11 individus Sexe: Masculí Edat: 35,5 ± 5,7 Condicció: esportistes amateurs. | Grup 1: Placebo Grup 2: 500mg curcumina/dia; durant 3 dies previs, i una presa abans del test. Administració oral. | 2h ciclisme al 95% del llindar de lactat. Llindar de lactat = 85% FC màxima. | ·IL-6 ·IL1-RA ·IL-10 ·Cortisol ·CRP ·Avaluació subjectiva | Sense diferències significatives entre grups. Decreixement moderat de IL-6 al grup suplementat. El grup suplementat va afirmar sentir-se millor que el grup placebo durant la prova. |
| Takahashi et al., 2014 ⁶⁵ | Nº: 10 individus Sexe: Masculí Edat: 26,8 ± 2 Condicció: esportistes recreatius i sedentaris. | Grup 1: Placebo Grup 2: 90mg curcumina 2 hores abans del test. Grup 3: 90mg 2 hores abans i 90mg en acabar l'activitat. Administració oral. | 60' a una cinta de córrer a una intensitat del 65% de VO _{2max} | ·Nivells plasmàtics de curcumina. ·d-ROMs ·BAP ·GSH ·SOD ·TRX-1 | Els nivells de curcumina eren significativament majors als grups 2 i 3. Tant els d-ROMs com la TRX-1 van ser significativament majors al grup placebo. GSH i BAP també ho foren als dos grups suplementats després de l'activitat. |
| Tanabe et al., 2019a ⁶⁶ | Nº: 20 individus Sexe: Masculí Edat: ·Exp 1: 28,5 ± 3,4 ·Exp 2: 29,0 ± 3,9 Condicció: sans, no especifica si són esportistes. | ·Exp 1: 180mg/dia de curcumina o placebo durant 7 dies abans. ·Exp 2: 180mg/dia de curcumina o placebo durant 7 dies després. Administració oral. | 30 contraccions excèntriques màximes dels músculs flexors del colze amb un dinamòmetre isocinètic. | ·MVC ·ROM ·Dolor muscular ·CK ·IL-8 ·TNF- α ·d-ROMs ·BAP | ·Exp1: només davallada significativa en el nivell de IL-8 en el grup suplementat. ·Exp2: MVC i ROM majors significativament al suplementat entre dies 2 i 7, i dies 3 i 7 respectivament. El dolor muscular i la CK foren menors significativament al grup suplementat entre dies 3 i 6, i entre dies 5 i 7 respectivament. |
| Tanabe et al., 2019b ⁶⁷ | Nº: 24 individus Sexe: Masculí Edat: 26-33 anys Condicció: sans, no especifica si són esportistes. | ·Grup 1: PRE-180mg/dia curcumina durant 7 dies abans. ·Grup 2: POST-180mg/dia curcumina durant 4 dies després ·Grup 3: Control-180mg/dia placebo durant 4 dies després. | 30 contraccions excèntriques màximes dels músculs flexors del colze amb un dinamòmetre isocinètic. | ·MVC ·ROM ·Dolor muscular ·CK | En el grup POST hi ha diferències significatives en l'increment del ROM en els dies 3 i 4, i en la davallada de dolor al dia 3. Per a MVC i CK no hi va haver diferències significatives entre grups. |

AGEs: "Advanced glycation end-products"; IL-6: Interleuquina 6; TNF- α : "Tumor necrosis factor alfa"

MDA: Malonilaldehid; sRAGE: "soluble receptor for AGEs"; NEFA: "non-esterified fatty acids"; CK: creatina quinasa

IL-8: Interleuquina 8; GSH: Glutatió; SOD: Superòxid dismutasa; H₂O₂: Peròxid d'hidrogen

AOPP: "Advanced oxidation protein products"; IL-10: Interleuquina 10; FC: Freqüència cardíaca; IL1-RA: "Interleukin 1 receptor antagonist"; CRP: "c-reactive protein"; d-ROMs: derivats de metabòlits d'oxigen reactius; BAP: potencial antioxidant biològic;

TRX-1: tioredoxina 1; MVC: "maximal voluntary contraction"; ROM: "range of motion"

En l'estudi de Chilelli et al., 2016⁵⁸ els efectes positius sobre el perfil lipídic i el procés de glicosilació en els dos grups experimentals es deu al seguiment d'una dieta mediterrània al llarg dels tres mesos de durada de l'estudi, com a conseqüència de l'elevat contingut en àcids grassos poliinsaturats PUFAs. Dels resultats obtinguts en destaca l'efecte positiu de la suplementació combinada de curcumina i BSE en processos com glicosilació i peroxidació lipídica a atletes que han entrenat durant un llarg període de temps.

En l'estudi de Drobnic et al., 2014⁶⁰ es demostra el potencial de la curcumina per prevenir el DOMS degut als efectes sobre el dolor i el dany en el teixit muscular, però no hi ha canvis significatius a nivell molecular, a excepció dels nivells de IL-8. Probablement es necessiten estudis amb una mostra més gran i d'una major durada per determinar si es poden obtenir resultats significatius a nivell histològic.

En l'estudi de McAllister et al., 2018⁶¹ la curcumina no té l'impacte esperat en l'estrès oxidatiu a subjectes exposats a un estrès doble (mental i físic). Una explicació a aquest fet és que en aquest cas, la prova del doble estrès no ha causat un increment notable en els marcadors de l'estrès oxidatiu, per tant no es necessita d'un suplement antiinflamatori exogen com en aquest cas la curcumina. Sí que s'observa una disminució significativa en els nivells d'estrès oxidatiu posteriors a l'exercici. Per tant els resultats suggereixen que un doble estrès no condueix a un estrès oxidatiu com havia ocorregut a altres estudis. Per assegurar-se s'haurien de fer estudis en subjectes no entrenats també, i no en persones físicament actives.

En l'estudi de McFarlin et al., 2016⁶² els resultats posen de manifest que la suplementació amb curcumina serveix per reduir la inflamació però no per reduir el dolor muscular subjectiu de manera significativa. Això contrasta amb l'estudi de Nicol et al. 2015⁶³, que obté una reducció en els marcadors inflamatoris avaluats, però sí en les mesures subjectives de dolor dels individus sotmesos a l'estudi. Això es pot deure a que a l'estudi de Nicol et al. 2015⁶³ s'empra una font natural de curcumina d'uns 5000 mg/dia que correspon a una absorció de menys de 200 mg/dia reals. El grup de McFarlin et al. 2016⁶³ determina que es necessària una dosi diària de almenys 400 mg de curcumina bioactiva per provocar canvis significatius en els nivells dels marcadors d'inflamació. Els resultats d'aquest estudi concorden amb els de Drobnic et al. 2014⁶⁰, on s'observa una disminució dels nivells de IL-8 a les dues hores de l'activitat física proposada. Es poden comparar les dues mesures, ja que en el cas de Drobnic et al. 2014⁶⁰, l'exercici consisteix en una prova de córrer en baixada, que provoca uns nivells més alts de CK degut a que el múscul consumeix una major quantitat d'oxigen al ser un exercici aeròbic, i per tant sofreix un estrès oxidatiu major que en una prova de força anaeròbica com la premsa de cames.

En l'estudi de Nicol et al., 2015⁶³ els resultats suggereixen que una suplementació amb curcumina pot ajudar a reduir el dolor muscular després de l'entrenament, i per tant ajudar a la recuperació de l'esportista, a més de permetre una volta a l'entrenament més ràpida. Els resultats concorden amb els de Drobnic et al. 2014⁶⁰, on s'obtenen unes dades de dolor muscular menors gràcies a la suplementació amb curcumina. Una de les causes per les que els marcadors inflamatoris i de dolor muscular no presenten canvis significatius pot ser que els exercicis no varen provocar un dany en el teixit muscular suficient. Una altra raó, com ja s'ha esmentat anteriorment, podria ser el fet de que la suplementació prové d'una font de curcumina natural, i per tant amb una baixa biodisponibilitat; així doncs,

l'efecte sobre els marcadors no pot ser tan accentuat com es desitjaria a l'estudi en un principi.

En l'estudi de Sciberras et al., 2015⁶⁴ no hi ha resultats significatius i es pot deure a la petita mida de la mostra o a una intensitat de la prova massa baixa per obtenir canvis notables en els paràmetres estudiats. A pesar de no obtenir resultats significatius es pot apreciar una tendència a la davallada dels nivells de IL-6 immediatament posteriors a la prova i una hora després d'aquesta en el grup suplementat. Aquesta tendència coincideix amb l'observada per McFarlin et al. 2016⁶² on la IL-6, a pesar de no ser de manera significativa, presenta un decreixement similar a la IL-8 i al TNF- α , que si foren significatius en l'estudi en qüestió. Aquests resultats suggereixen un efecte inhibitori positiu en la producció i/o alliberament de la IL-6.

En l'estudi de Takahashi et al., 2014⁶⁵ s'evidencia el potencial de reducció de l'estrès oxidatiu per part de la curcumina. Aquest fet es posa de manifest en les diferències entre grups on trobam nivells significativament més alts de d-ROMs i TRX-1, que són espècies reactives d'oxigen o derivats, en el grup control. A més les concentracions de BAP i GSH mesurades just després de l'entrenament varen ser significativament majors als dos grups suplementats en comparació amb el grup control. Aquest és un resultat interessant ja que el GSH o glutatió és el principal antioxidant del que disposen les cèl·lules per fer front a espècies reactives d'oxigen com peròxids i radicals lliures.

Així doncs es pot afirmar que la curcumina disminueix l'estrès oxidatiu induït per l'activitat física mitjançant un increment del potencial antioxidant de l'organisme.

En l'estudi de Tanabe et al., 2019a⁶⁶ els resultats obtinguts posen de manifest que la suplementació amb curcumina abans de l'exercici ajuda a reduir la inflamació muscular a les poques hores, com es pot apreciar en els nivells de IL-8 a l'experiment 1; el mateix passa amb les concentracions de IL-8 en l'estudi de Drobic et al., 2014⁶⁰. Els resultats obtinguts a l'experiment 2 suggereixen que una suplementació posterior a l'exercici contribueix a una recuperació més ràpida del múscul i a un menor dolor muscular. No obstant, contràriament a la hipòtesi de l'estudi, els marcadors inflamatoris tals com TNF- α o els d-ROMs no han sofert canvis significatius, pel que en aquest estudi no hi ha hagut una millora de l'estrès oxidatiu produït per l'exercici en el grup suplementat respecte del placebo; aquest fet és contradictori per exemple amb l'estudi de Takahashi et al. 2014⁶⁵ en que sí que s'observa una reducció significativa dels d-ROMs, entre d'altres, en els grups suplementats amb curcumina. No obstant, la reducció dels nivells de CK els dies posteriors a la prova sí concorda amb els resultats obtinguts per McFarlin et al. 2016⁶², on els nivells de CK són significativament inferiors en el grup de curcumina al llarg dels 4 dies posteriors a l'activitat física.

En l'estudi de Tanabe et al., 2019b⁶⁷ la suplementació post-entrenament millora el ROM i el dolor muscular, mentre que la suplementació abans del mateix no afecta als marcadors de dolor muscular; per tant la ingesta de curcumina després de l'activitat física atenua el dany en el teixit muscular. Aquests resultats contrasten amb els obtinguts pel mateix grup d'investigació en un estudi anterior Tanabe et al. 2019a⁶⁶ en que, per exemple, sí hi trobam diferències significatives en els nivells sèrics de CK. Això es podria deure a que la suplementació post-exercici a l'estudi del 2019a s'allargà fins a 7 dies després de la prova, mentre que en aquest cas només es suplementa als participants durant 4 dies. Curiosament és durant els dies compresos entre el 5è i el 7è dia de suplementació en que s'obtenen uns nivells significativament més baixos de CK en el sèrum. Això suggereix

que una suplementació més prolongada, pot ser més beneficiosa per el teixit muscular, ja que a més de reduir-ne el dolor, pot reduir-ne també la inflamació. Tampoc concorden els resultats obtinguts per MVC respecte de l'estudi del mateix grup esmentat anteriorment. També es planteja la possibilitat de que en aquest estudi, tant els nivells de CK com de MVC eren molt majors als de l'estudi previ, pel que l'efecte de la curcumina podria no ser suficient degut a la diferència del dany provocat al teixit muscular. Les raons poden ser la variabilitat genètica individual o l'historial d'activitat física de cada participant. Sí que són similars els resultats obtinguts per al ROM, pel que la durada de la suplementació no es tan important en l'atenuació del dolor muscular, sempre hi quan hi hagi una suplementació amb curcumina d'uns 3-4 dies posteriors a la prova que és quan comença la recuperació muscular dels flexors del colze.

En l'estudi de Delecroix et al., 2017⁵⁹ només s'observa una pèrdua menor de potència en l'sprint al dia següent en el grup suplementat amb curcumina i piperina. No s'obtenen diferències ni en marcadors de dany tissular, ni en la sensació de dolor en els participants. Això es pot deure a que la curcumina no ha estat assimilada de manera correcte. Una de les explicacions als únics resultats obtinguts, és que la prova per induir dany muscular involucrava molts grups de músculs, una prova semblant en quant a moviment a la prova d'sprint a una cama, la única que ha mostrat efectes positius de la curcumina.

D'acord amb alguns dels efectes de la curcumina podríem concloure que la suplementació podria ser beneficiosa en el rendiment esportiu i que podria suposar un gran avantatge en atletes d'alta competició. No obstant, sempre s'ha de tenir en compte que els resultats obtinguts depenen de l'adequació del protocol a les condicions experimentals, i que petits canvis en el mateix poden tenir conseqüències significatives en els resultats. No és el mateix realitzar els estudis en persones no professionals que en esportistes d'elit, ja que pot ser que la curcumina només tingui efecte en persones que entrenen d'una manera menys intensa que un professional, que està acostumat a exigir un major rendiment als seus músculs. Com veiem, l'únic estudi amb atletes professionals (en aquest cas jugadors de rugbi) és en el que s'han obtingut menys resultats significatius. Per últim també s'hauria de sospesar el possible impacte de la variabilitat genètica inter-individual i com això pot afectar la resposta dels gens en front al mateix nutrient, en aquest cas la curcumina.

10. DOMS

El retard en l'aparició de dolor muscular (DOMS, "Delayed onset muscle soreness") és el terme que s'empra per fer referència al dolor muscular que es produeix com a conseqüència d'una activitat física a la que el múscul no està acostumat. El dolor es va incrementant al llarg de les hores posteriors a l'exercici i arriba al seu màxim entre el primer i el tercer dia; després es va reduint fins que entre el cinquè i el setè dia ha desaparegut (Armstrong, 1984)⁶⁸. Depenent de la persona aquesta sensació pot ser tan sols una petita molèstia que desapareix amb una nova sessió d'entrenament o arribar a ser un dolor suficientment fort que impedeixi una correcta funció motora en el grup muscular implicat. Segons Newham et al., 1983a⁶⁹ la regió del múscul on la intensitat del dolor és major és a la zona on s'uneix el múscul amb els tendons. Això es deu a que és en aquesta part del múscul on trobam una major concentració de nociceptors. Un dels primers experiments per estudiar el dolor muscular és el de Hough, 1900⁷⁰ en que demostra que el rendiment del múscul després d'una activitat a la qual no està acostumat és més baix. Això es deu al propi dolor existent que no permet l'ús normal del múscul i a la pèrdua de

força per les lesions en les cèl·lules musculars, així com la inflamació del teixit intersticial connectiu. L'activitat responsable de causar més dolor i una lesió muscular més important és l'excèntrica, que es produeix quan el múscul en qüestió s'allarga a l'hora de fer força (MacIntyre et al., 1995)⁷¹. El motiu és el següent: si posam una càrrega al múscul que sobrepassa les possibilitats de resistència del mateix, s'obliga al múscul a allargar-se i a generar una tensió activa per fer front a una sobrecàrrega externa (Stauber, 1989)⁷². Com a resultat de la generació d'una major força per les unitats motores del múscul, existeix un major risc de lesió a la part d'unió miotendinosa, que com ja hem dit abans, és una part vulnerable degut a la gran concentració de receptors del dolor que s'hi situen. Segons Eston et al., 1995⁷³ hi ha evidències de que si un grup muscular es sotmet a unes series d'exercicis excèntrics, es redueix significativament el DOMS en exercicis posteriors. Aquest fet demostra que el múscul esquelètic és capaç d'adaptar-se per prevenir futures lesions tissulars, a més de recuperar-se del dany induït per exercicis d'allargament del múscul. Aquesta adaptació és només transitòria si no es manté una repetició continuada dels exercicis, pel que sempre estarem exposats a tornar a sofrir DOMS (Close et al., 2005)⁴. Altres factors a tenir en compte en el desenvolupament de DOMS són la durada i la intensitat de l'exercici (Cheung et al., 2003)⁷⁴. Segons Hyldahl et al., 2013⁷⁵ es produeixen alteracions a les membranes cel·lulars, als sarcòmers i al teixit connectiu com a resultat d'una activitat excèntrica no entrenada prèviament; no obstant, la importància de les lesions provocades està subjecte a altres factors com el tipus d'exercici, l'estat de forma de l'esportista o la variabilitat genètica interindividual.

11. Mecanismes moleculars i cel·lulars del DOMS

A dia d'avui encara no es té la certesa de tot el mecanisme implicat en aquesta lesió tan comú en el món de l'esport. Són molts els mecanismes potencials descrits per diferents autors. El primer fou l'estudi de Hough, 1902⁷⁶ en que atribueix el dolor experimentat principalment a la ruptura del teixit muscular i les seves cèl·lules. Aquest dany és conseqüència d'un augment de la tensió per unitat motora del múscul quan es fan exercicis excèntrics, és a dir, es produeixen forces majors per part de fibres musculars que són menys actives i més susceptibles a patir lesions. No obstant, es poden desenvolupar DOMS sense necessitat d'haver d'arribar a la càrrega màxima, concretament quan es fan activitats poc familiaritzades o amb una coordinació de moviments deficient (Hotfiel et al., 2018)⁷⁷. Per donar força a aquesta teoria es van realitzar mesures de diferents enzims presents a la sang, com per exemple la CK. És una molècula que només es troba dins el múscul esquelètic i el cardíac, pel que la seva aparició en un anàlisi de sang indica que la permeabilitat de les membranes cel·lulars als músculs s'ha vist alterada i/o que hi ha hagut una ruptura de les mateixes o de les línies z, que són les estructures que mantenen units els sarcòmers (Cleak and Eston, 1992)⁷⁸. En condicions de repòs els nivells plasmàtics de CK són de 100 IU/L, mentre que després de dur a terme exercici excèntric s'han arribat a obtenir nivells de uns 40000 IU/L, el que ha d'indicar inequívocament un augment de la permeabilitat de les membranes (Newham et al., 1983b)⁷⁹. Una altra proposta va ser l'acumulació de lactat (Asmussen, 1953)⁸⁰ que no gaudeix d'una gran acceptació. Els nivells d'àcid làctic tornen a la concentració d'abans de l'exercici en una hora, mentre que els de lactat en sang varien al llarg de les 72 hores posteriors però no mostren una relació amb els nivells de dolor associats al DOMS (Schwane et al., 1983)⁸¹. També s'ha especulat que una altra causa podria ser el deteriorament de la matriu del teixit connectiu arrel d'una reacció inflamatòria i una distensió induïdes per exercicis en que el múscul s'estira més del que ho pot fer (Jones et al., 1989)⁸². Segons Smith, 1991⁸³ la sensació de dolor que s'experimenta va associada

de manera inequívoca a una resposta inflamatòria aguda. Això es deu a que el procés del DOMS i el d'una inflamació comú comparteixen molts elements com poden ser la sensació de dolor, la inflor i la pèrdua de funció en el múscul. La substància química responsable del dolor són les prostaglandines E, que si bé no provoquen directament la sensació en qüestió, sí que augmenten la sensibilitat dels nociceptors conduint així a un estat de hiperalgèsia, en el qual estímuls que abans eren inofensius ara són interpretats com a nocius.

En un estudi de Davies and Baknes, 1972⁸⁴ proposen que en exercicis on es fa un treball negatiu (ex: córrer amb un desnivell negatiu) es produeix un major estrès fisiològic en els grups musculars implicats degut a una quantitat de treball major aplicada en el subjecte, que haurà de ser dissipada a través de la calor en el múscul, el que pot causar un major dany tissular. La darrera de les teories proposades és la del flux d'enzims de Gulick and Kimura, 1996⁸⁵. Es parteix del precepte de que el calci, que normalment s'emmagatzema el reticle sarcoplasmàtic, s'acumula dins el múscul quan hi ha una lesió (Armstrong, 1984)⁶⁸. Segons aquesta teoria, això condueix a una inhibició de la respiració mitocondrial i per tant de la producció de ATP (Adenosina trifosfat); aquest ATP és necessari per tornar el calci mitjançant transport actiu al reticle sarcoplasmàtic. A més, aquesta acumulació pot induir l'activació de certes proteases i fosfolipases, que agreujaran la lesió tissular amb l'alliberació de prostaglandines.

Segons Close et al., 2005⁴ la majoria d'aquestes propostes tenen en comú un augment en la presència de radicals lliures, malgrat que la literatura fins ara es ambigua sobre aquest tema. Un radical lliure no és res més que una molècula que pot viure de manera independent i que té un o més electrons no aparellats (Aruoma, 1994)⁸⁶. Quan es troben un radical i un compost no radical, es forma un nou radical. Això provoca una reacció en cadena, i per exemple, la membrana cel·lular és un lloc susceptible de ser atacat degut a la gran quantitat d'àcids grassos poliinsaturats que hi trobam (Cheeseman and Slater, 1993)⁸⁷. Aquest fenomen és conegut com a peroxidació lipídica, produint aldehids reactius que es poden transportar mitjançant aquesta cadena de reaccions des del lloc inicial, fins a qualsevol altre punt de la cèl·lula.

11.1. Paper de la IL-6 en el DOMS

El DOMS es caracteritza també per un desequilibri electrolític i una acumulació de leucòcits, així com la infiltració de diferents tipus cel·lulars entre els que destaquen els macròfags. Els neutròfils envaeixen el teixit lesionat a les poques hores, fins que posteriorment són substituïts per macròfags (Peake et al., 2005)⁵. Aquests macròfags seran responsables de la producció d'algunes citocines pro-inflamatòries com IL-1 o IL-6. S'observa, a més, un augment de marcadors bioquímics com els de l'activitat lisosomal i de proteïnes característiques de la resposta inflamatòria. L'alliberació de citocines afavoreix l'increment de la permeabilitat dels vasos circulatoris (Yanagisawa et al., 2015)⁸⁸.

La IL-6 també està produïda per cèl·lules endotelials, monòcits i fibroblasts, a més dels macròfags ja esmentats. Segons Cannon and St. Pierre, 1998⁸⁹ la IL-6 es produeix en resposta a un estrès sobre les cèl·lules endotelials, però també per precursors de cèl·lules musculars o per cèl·lules reparadores del procés inflamatori com els fibroblasts. Aquesta citocina està regulada per altres citocines com IL-1 i IL-2, interferons i per el TNF- α (Pedersen et al., 1998)⁹⁰.

Altres estímuls responsables d'activar els factors de transcripció que regulen la producció d'IL-6 son els mecanismes que es donen en la contracció muscular com els canvis en l'homeòstasi del calci, la no disponibilitat de glucosa i l'increment de les concentracions de ROS (Fischer, 2006)⁹¹. Les seves concentracions plasmàtiques es veuen afectades per

la duració i la intensitat de l'exercici, així com per la quantitat de massa muscular involucrada; a més els exercicis excèntrics provoquen un retard per arribar als màxims nivells i per tant un decreixement dels mateixos més lent (Fischer, 2006)⁹¹. Aquest retard en assolir la màxima concentració de IL-6 en el plasma es pot deure al temps que tarda en arribar al sistema circulatori, ja que ocorre després de que la ruptura del sarcolemma produeixi l'obertura de canals per possibilitar el transport de la IL-6 (Baumert et al., 2016)⁹².

En varis estudis s'observa que els nivells circulants de IL-6 augmenten significativament durant les primeres hores posteriors a la lesió muscular, com per exemple en l'estudi de MacIntyre et al., 2001⁹³, en que la concentració màxima s'observa a les 6 hores. Es considera a la IL-6 com un de les proteïnes responsables de la fase de dolor agut posterior a l'exercici.

No obstant, la IL-6 no només actua com una citocina pro-inflamatòria. Es considera que té un paper dual a l'organisme, i que quan és alliberada per les fibres de múscul esquelètic en contracció presenta propietats antiinflamatòries, en lloc de pro-inflamatòries com és usual, contribuint a la reparació del múscul. En aquest cas concret, la IL-6 inhibeix la producció tant de IL-1 com de TNF- α (Petersen and Pedersen, 2005)⁹⁴.

El consens entre la comunitat científica és que no hi ha una teoria que sigui capaç d'explicar el mecanisme d'acció del DOMS per si sola, sinó que ha de ser un compendi de les diferents teories proposades fins a dia d'avui. Es podria resumir el mecanisme conjunt en els punts següents (Lewis et al., 2012)⁹⁵:

1. Tensió produïda per l'exercici a la unitat funcional del múscul, el sarcòmer.
2. Acumulació de calci intracel·lular, degradant encara més el sarcòmer.
3. Alliberació de marcadors de dany tissular en el múscul com CK, provocant l'atracció de monòcits i neutròfils.
4. Resposta inflamatòria amb infiltració de cèl·lules pro-inflamatòries i citocines. Producció de PGE (prostaglandines) per part dels macròfags, conduint a un estat de hiperalgèsia.
5. Acumulació de potassi, histamina i quinines resultants del procés de fagocitosi.
6. Pujada dels nivells de IL-6, arribant a màxims a les 6h.
7. Augment de la sensació dolorosa com a conseqüència del propi moviment del cos.

12. Variants gèniques candidates a modular l'efecte ergogènic de la curcumina

La variabilitat genètica que trobem entre els humans és immensa, dotant a cada individu d'unes característiques que el fan únic a partir de la informació contingut en el seu ADN. Malgrat que en el nostre genoma hi trobem gens comuns a tots els individus, aquests gens poden tenir variacions en certes bases nitrogenades, provocant així que es pugui obtenir una resposta diferent a un mateix estímul. Els polimorfismes són els múltiples al·lels que existeixen d'un gen. Aquests polimorfismes poden afectar a seqüències codificants d'un gen i provocar canvis en el fenotip. Es podria pensar que un polimorfisme i una mutació són el mateix, però la realitat és que una mutació és un canvi poc freqüent a la seqüència de nucleòtids, mentre que un polimorfisme ha d'estar present en >1% de la població.

Existeixen diferents tipus de polimorfismes, però en aquest treball ens centrarem en un cas en particular: el polimorfisme d'un sol nucleòtid (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*). L'SNP, com el seu propi nom indica, és una variació en la seqüència que afecta a una sola base, malgrat que per certs sectors de la comunitat científica també fa referència a petits grups de nucleòtids així com a algunes insercions i delecions. El que fa que els SNPs siguin una bona diana terapèutica és que normalment s'hereten de manera

estable a través de generacions, pel que es relativament fàcil seguir la dinàmica d'una població en relació a un SNP concret, i per tant desenvolupar un fàrmac que pugui ser d'interès.

En aquest treball és interessant proposar alguns polimorfismes que es relacionin amb la curcumina i l'esport. Els polimorfismes d'interès serien aquells que puguin explicar la variabilitat en la resposta ergogènica a la curcumina. En particular són d'interès els polimorfismes: 1) associats amb l'absorció, biodisponibilitat i metabolisme de la curcumina; 2) de gens que són dianes moleculars de la curcumina (veure apartat 7); 3) relacionats amb el DOMS. Mencionarem dos polimorfismes que afecten al gens actinina alfa 3 (ACTN3, *actinin alpha 3*) i al TNF- α , i ens centrarem amb més detall amb un polimorfisme localitzat al gen que codifica per la IL-6.

Primer parlarem del gen *actn3*. L'*actn3* codifica per una proteïna anomenada α -actinina-3 que només s'expressa en fibres musculars del tipus IIX, també conegudes com a fibres glucolítiques ràpides, que són aquelles que entren en acció en exercicis explosius (Mills et al., 2001)⁹⁶. Va ser en l'estudi de North et al., 1999⁹⁷ en que van descobrir el polimorfisme R577X (rs1815739) a l'exó 16 del gen *actn3* en que es canvia una C (al·lel R) per una T (al·lel X), substituint així una arginina per un codó d'aturada en l'aminoàcid 577. Aquest polimorfisme 577XX, és a dir, homozigòtic XX, afecta a uns 1500 milions de persones al món, els quals presenten una deficiència total de la α -actinina-3. No obstant, no desemboca en cap malaltia ja que es supleix per la α -actinina-2 que és molt similar, en un 80%, des del punt de vista aminoacídic (Mills et al., 2001)⁹⁶. Un dels primers estudis en aquest tema realitzat en atletes d'elit australians, ha obtingut uns resultats que indiquen que l'al·lel R apareix en una freqüència significativament major a "sprinters" mentre que l'al·lel X és més freqüent a atletes de resistència. No obstant, aquestes associacions es veuen només en dones (Yang et al., 2003)⁹⁸. La tendència és la mateixa en homes, però no va assolir la significança estadística. Segons Eynon et al., 2013⁹⁹ aquest polimorfisme és el que ha obtingut resultats més consistents en l'associació a un rendiment d'elit en diferents poblacions d'atletes.

Com ja sabem, el TNF- α és una citocina pro-inflamatòria. Els seus nivells sistèmics pràcticament no varien després d'un exercici intens, però sí que ho fan significativament de manera local al múscul esquelètic (Peake et al., 2015)¹⁰⁰. A més segons Ling et al., 1997¹⁰¹ s'associa a processos catabòlics i a la supressió de la síntesis proteica al múscul. Un SNP d'interès és el TNF- α -308 (G>A) (rs1800629). Això significa que la variació es troba 308 nucleòtids abans de l'inici del gen, concretament en el promotor, i que l'al·lel G és predominant sobre l'al·lel A. Aquest polimorfisme influeix sobre els nivells d'expressió de TNF- α , de manera que els portadors de l'al·lel A presenten una major expressió de TNF- α en comparació als portadors de l'al·lel G. El principal estudi on s'investiga la relació entre aquest SNP i el dany induït per l'exercici és el de Yamin et al., 2008¹⁰². Els resultats mostren que els individus amb l'al·lel G presenten un increment notable en l'activitat de CK en resposta a un exercici excèntric, mentre que els portadors de l'al·lel A no presenten un increment significatiu en aquests nivells. Aquesta major expressió de TNF- α suggereix que els portadors de l'al·lel A seran més susceptibles a l'atrofiament muscular degut a la pèrdua de capacitat de regeneració muscular.

Per últim tractarem el polimorfisme present en el gen de la il-6. Com ja hem comentat abans, la IL-6 és una citocina que actua normalment amb propietats pro-inflamatòries, i que està produïda per macròfags, fibroblasts i cèl·lules endotelials entre d'altres.

Un SNP d'interès situat al gen de la il-6 és el IL-6-174 (G>C) (rs1800795). Consisteix en un canvi d'una G per una C a la posició -174 situada al promotor. En un estudi de Borinskaya et al., 2013¹⁰³ s'analitza la freqüència de l'al·lel ancestral G a les poblacions mundials. S'observa que l'al·lel G, que provoca una major expressió de IL-6, es trobava entre un 80-90% a les poblacions indígenes africanes, asiàtiques, australianes i americanes. Les freqüències més baixes es varen trobar a les regions del nord de la Índia i Aràbia, a Europa, i entre les poblacions de persones originàries d'Europa que havien emigrat a altres països. Dins el continent europeu hi ha grans variacions, superant el 70% als països situats al sud, mentre que així com ens movem cap a la part nord-oest la freqüència de l'al·lel G es situa en nivells inferiors al 50%. Va ser descrit per primera vegada en un estudi de Fishman et al., 1998¹⁰⁴ en que es varen mesurar els nivells de IL-6 en funció d'aquest polimorfisme. Els portadors de l'al·lel C presentaven nivells plasmàtics de IL-6 significativament més baixos, el que suggereix una relació entre aquesta variant genètica i el grau d'activitat de la IL-6. En aquest mateix estudi es va observar que entre un grup de joves que patien artritis reumatoide sistèmica, el genotip homozigòtic CC era molt poc freqüent, el que fa pensar que aquest genotip té un efecte protector sobre aquesta patologia. En l'estudi de Yamin et al., 2008¹⁰² es mesuren els nivells de CK després d'un exercici excèntric on s'involucrava als músculs flexors del colze. En els portadors de l'al·lel C (CC o CG) s'observa un increment dels nivells de CK major que als homozigòtics de l'al·lel G (GG). Els nivells de CK depenen del número d'al·lels C, ja que els CC són els que presenten majors valors de CK, seguit dels heterozigòtics CG, i finalment els GG que obtenen els més baixos de l'estudi. Aquests resultats suggereixen que l'al·lel C es relaciona amb un major risc de dany muscular, atès els alts nivells de CK, que com ja sabem és un marcador de la disrupció de teixit muscular. Aquest SNP ha rebut molta atenció degut a la seva posició en el promotor, i es que, novament segons Yamin et al., 2008¹⁰², el polimorfisme està situat a una distància suficientment propera al lloc d'unió del receptor glucocorticoide que li permet actuar com a repressor de la transcripció. El canvi de la G per la C canvia la disposició de manera que es produeix un lloc d'unió potencial per un factor de transcripció anomenat factor nuclear-1 (NF-1, *nuclear factor-1*), que actua com a repressor (Rein et al., 1995)¹⁰⁵. Així doncs, l'al·lel G s'associa a un increment de la transcripció i per tant de IL-6 en resposta a un estímul inflamatori. Els nivells més baixos de CK en els portadors del genotip GG i l'increment en la resposta de la IL-6, suggereixen que aquest genotip es beneficiós en exercicis excèntrics molt intensos. Això concorda amb l'estudi de Ruiz et al., 2010¹⁰⁶ en que es comparen les freqüències al·leliques en atletes de resistència, de potència i en persones no atletes, tots d'origen espanyol. La freqüència del genotip GG i de l'al·lel G és significativament major al grup d'atletes de potència ("sprinters", saltadors, llançadors...) respecte del grup control de no atletes i respecte del grup d'atletes de resistència. No hi ha diferències entre el grup control i el de resistència, pel que l'al·lel G no té cap tipus d'influència en els esports de resistència.

Els resultats tant de Yamin et al., 2008¹⁰², com de Ruiz et al., 2010¹⁰⁶ es podrien explicar per la raó següent. En una situació de lesió muscular produïda per un exercici excèntric, la IL-6 és produïda pel múscul esquelètic de manera que actua com a antiinflamatori, ajudant a la recuperació muscular.

En l'estudi de Huuskonen et al., 2009¹⁰⁷ s'obtenen resultats que difereixen dels comentats fins ara, i es que en aquest cas els individus que presenten majors nivells de IL-6 són els heterozigòtics CG. Els nivells de CK no varien entre els grups. Aquestes diferències amb els altres estudis podrien ser explicades pel tipus d'exercici; en aquest cas es va seguir un entrenament al llarg de 8 setmanes, que a diferència dels exercicis excèntrics emprats a altres estudis comentats anteriorment, es pot considerar un estudi a llarg termini.

No obstant, la presència de l'al·lel G pot tenir efectes negatius en individus que sofreixin de patologies associades a inflamació crònica de baix grau, al igual que en el cas de l'artritis reumatoide que ja s'ha explicat.

En el context d'aquest treball també és interessant saber com pot variar la resposta a l'administració d'un nutrient, en funció del genotip que presenti l'individu. Un bon exemple és l'estudi de Miranda-Vilela et al., 2016¹⁰⁸, en que es suplementa amb oli de pequi provinent de *Caryocar brasiliense* que té potencial antioxidant, a un grup de corredors al llarg de 14 dies, i s'analitzen els resultats en funció del SNP IL-6-174. Els resultats obtinguts indiquen que el genotip CC presenta nivells de peroxidació lipídica més baixos que els altres. També s'observen diferències significatives en la resposta a la suplementació en relació al dany muscular induït per l'exercici i als nivells de proteïna C reactiva (CRP, *C-reactive protein*). El genotip CG és el que presenta millor resposta davant el dany muscular, mentre que el CC presenta majors nivells de CRP després de la suplementació. La CRP és una proteïna que reacciona a fases agudes i és un indicador inflamatori que indueix a l'acumulació lipídica. Existeix una variant anomenada hs-CRP (high sensitivity) més fàcil de detectar. La falta de relació positiva entre els nivells de hs-CRP i els triglicèrids indica que pel genotip CC, l'oli de pequi tendria un efecte protector. Un altre estudi interessant en aquest àmbit és el de McKenzie et al., 2004¹⁰⁹ en que s'analitza la relació entre el genotip per al -174 (G>C) i la suplementació oral de glucosa en homes sedentaris i dones post-menopàusiques d'entre 50 i 75 anys. Són sotmesos a proves aeròbiques. A l'inici de l'estudi, els portadors del genotip CC presentaven nivells més alts de glucosa. Després de 6 mesos d'entrenament, es va fer un test de tolerància a la glucosa; els portadors del genotip GG varen experimentar un decreixement significatiu. No hi va haver variacions en la resposta de la insulina entre grups. Aquests resultats indiquen que els nivells de glucosa i els canvis induïts per l'exercici en la seva tolerància, poden veure's afectats per l'SNP IL-6 -174 (G>C).

13. Conclusions

Atenent als resultats comentats i a les diferents respostes dels diferents genotips per als tres polimorfismes estudiats, entre els que destaca el IL-6 -174 (G>C), seria interessant que en el futur es duguessin a terme estudis de suplementació amb curcumina a esportistes, que presentin diferents variants gèniques per tal d'avaluar l'efecte de la curcumina sobre els nivells de IL-6, sobre la recuperació muscular, sobre la resposta de la CK, o sobre altres dianes moleculars d'interès que modulen el procés inflamatori tan important en les lesions musculars com l'activitat del NF-κB. La gran conclusió que es pot treure d'aquest treball és que la curcumina de per si pot atorgar una avantatge competitiva a esportistes d'alt rendiment; no obstant, si es suma aquest efecte al potencial dels diferents genotips que puguin presentar els esportistes aquest efecte encara serà més pronunciat. Més enllà de l'àmbit de l'esport d'elit, també suposaria una gran millora de la qualitat de vida que les persones normals es sotmetessin a tests nutrigenètics per obtenir el màxim benefici dels aliments que ingerim i per evitar malalties potencials amb una dieta personalitzada a cada individu.

14. Bibliografia

1. Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 40-59.
2. Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. In *The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease* (pp. 105-125). Springer, Boston, MA.
3. Porrini, M., & Del Bo', C. (2016). Ergogenic aids and supplements. In *Sports Endocrinology* (Vol. 47, pp. 128-152). Karger Publishers.
4. Close, G. L., Ashton, T., McArdle, A., & Maclaren, D. P. (2005). The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 142(3), 257-266.
5. Peake, J., Nosaka, K. K., & Suzuki, K. (2005). Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans.
6. Maughan, R. J., Burke, L. M., Dvorak, J., Larson-Meyer, D. E., Peeling, P., Phillips, S. M., ... & Meeusen, R. (2018). IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 28(2), 104-125.
7. <https://www.wada-ama.org/en>
8. <https://www.sportaus.gov.au/ais/nutrition/supplements>
9. Guest, N. S., Horne, J., Vanderhout, S., & El-Soheemy, A. (2019). Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Frontiers in nutrition*, 6, 8.
10. Horne, J., Madill, J., O'Connor, C., Shelley, J., & Gilliland, J. (2018). A systematic review of genetic testing and lifestyle behaviour change: are we using high-quality genetic interventions and considering behaviour change theory?. *Lifestyle genomics*.
11. Yang, A., Palmer, A. A., & de Wit, H. (2010). Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology*, 211(3), 245-257.
12. Koonrungsesomboon, N., Khatsri, R., Wongchompoo, P., & Teekachunhatean, S. (2018). The impact of genetic polymorphisms on CYP1A2 activity in humans: a systematic review and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal*, 18(6), 760.
13. Guest, N., Corey, P., Vescovi, J., & El-Soheemy, A. (2018). Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Medicine and science in sports and exercise*, 50(8), 1570-1578.
14. Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, 15(1), 195-218.
15. Lin, Y. G., Kunnumakkara, A. B., Nair, A., Merritt, W. M., Han, L. Y., Armaiz-Pena, G. N., ... & Aggarwal, B. B. (2007). Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- κ B pathway. *Clinical Cancer Research*, 13(11), 3423-3430.
16. Hewlings, S., & Kalman, D. (2017). Curcumin: a review of its' effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.
17. Karin, M., Liu, Z. G., & Zandi, E. (1997). AP-1 function and regulation. *Current opinion in cell biology*, 9(2), 240-246.
18. Jaiswal, A. S., Marlow, B. P., Gupta, N., & Narayan, S. (2002). β -catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin (diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene*, 21(55), 8414.
19. Shishodia, S. (2013). Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors*, 39(1), 37-55.
20. Wang, Z., Zhang, Y., Banerjee, S., Li, Y., & Sarkar, F. H. (2016). Notch-1 down-regulation by curcumin is associated with the inhibition of cell growth and the induction of apoptosis in pancreatic cancer cells (Retraction of Vol 106, Pg 2503, 2006).
21. Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). Activation of transcription factor NF- κ B is suppressed by curcumin (diferuylmethane). *Journal of Biological Chemistry*, 270(42), 24995-25000.
22. Malinin, N. L., Boldin, M. P., Kovalenko, A. V., & Wallach, D. (1997). MAP3K-related kinase involved in NF- κ B induction by TNF, CD95 and IL-1. *Nature*, 385(6616), 540.
23. Jobin, C., Bradham, C. A., Russo, M. P., Juma, B., Narula, A. S., Brenner, D. A., & Sartor, R. B. (1999). Curcumin blocks cytokine-mediated NF- κ B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I- κ B kinase activity. *The Journal of Immunology*, 163(6), 3474-3483.

24. Yan, C., Jamaluddin, M. S., Aggarwal, B., Myers, J., & Boyd, D. D. (2005). Gene expression profiling identifies activating transcription factor 3 as a novel contributor to the proapoptotic effect of curcumin. *Molecular cancer therapeutics*, 4(2), 233-241.
25. Dickinson, D. A., Iles, K. E., Zhang, H., Blank, V., & Forman, H. J. (2003). Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression. *The FASEB journal*, 17(3), 473-475.
26. Dunsmore, K. E., Chen, P. G., & Wong, H. R. (2001). Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing the heat shock response. *Critical care medicine*, 29(11), 2199-2204.
27. Pickering, A. M., Linder, R. A., Zhang, H., Forman, H. J., & Davies, K. J. (2012). Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28 $\alpha\beta$ regulator are required for adaptation to oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 287(13), 10021-10031.
28. He, H. J., Wang, G. Y., Gao, Y., Ling, W. H., Yu, Z. W., & Jin, T. R. (2012). Curcumin attenuates Nrf2 signaling defect, oxidative stress in muscle and glucose intolerance in high fat diet-fed mice. *World journal of diabetes*, 3(5), 94.
29. Xu, J., Fu, Y., & Chen, A. (2003). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 285(1), G20-G30.
30. Dinarello, C. A. (2006). The paradox of pro-inflammatory cytokines in cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 25(3), 307-313.
31. Cho, J. W., Lee, K. S., & Kim, C. W. (2007). Curcumin attenuates the expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α as well as cyclin E in TNF- α -treated HaCaT cells; NF- κ B and MAPKs as potential upstream targets. *International journal of molecular medicine*, 19(3), 469-474.
32. Seger, R., & Krebs, E. G. (1995). The MAPK signaling cascade. *The FASEB journal*, 9(9), 726-735.
33. Johnson, S. M., Gulhati, P., Arrieta, I., Wang, X., Uchida, T., Gao, T., & Evers, B. M. (2009). Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. *Anticancer research*, 29(8), 3185-3190.
34. Plummer, S. M., Holloway, K. A., Manson, M. M., Munks, R. J., Kaptein, A., Farrow, S., & Howells, L. (1999). Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- κ B activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene*, 18(44), 6013.
35. Samuelsson, B., Morgenstern, R., & Jakobsson, P. J. (2007). Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacological reviews*, 59(3), 207-224.
36. Koeberle, A., Northoff, H., & Werz, O. (2009). Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Molecular cancer therapeutics*, 8(8), 2348-2355.
37. Friesen, R. W., & Mancini, J. A. (2008). Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1): a novel anti-inflammatory therapeutic target. *Journal of medicinal chemistry*, 51(14), 4059-4067.
38. Martelli, L., Ragazzi, E., Di Mario, F., Martelli, M., Castagliuolo, I., Dal Maschio, M., ... & Brun, P. (2007). A potential role for the vanilloid receptor TRPV1 in the therapeutic effect of curcumin in dinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 19(8), 668-674.
39. Yeon, K. Y., Kim, S. A., Kim, Y. H., Lee, M. K., Ahn, D. K., Kim, H. J., ... & Oh, S. B. (2010). Curcumin produces an antihyperalgesic effect via antagonism of TRPV1. *Journal of dental research*, 89(2), 170-174.
40. Story, G. M., Peier, A. M., Reeve, A. J., Eid, S. R., Mosbacher, J., Hricik, T. R., ... & McIntyre, P. (2003). ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell*, 112(6), 819-829.
41. Awasthi, S., Pandya, U., Singhal, S. S., Lin, J. T., Thivyanathan, V., Seifert Jr, W. E., ... & Ansari, G. A. S. (2000). Curcumin-glutathione interactions and the role of human glutathione S-transferase P1-1. *Chemico-biological interactions*, 128(1), 19-38.
42. Leamy, A. W., Shukla, P., McAlexander, M. A., Carr, M. J., & Ghatta, S. (2011). Curcumin ((E, E)-1, 7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1, 6-heptadiene-3, 5-dione) activates and desensitizes the nociceptor ion channel TRPA1. *Neuroscience letters*, 503(3), 157-162.
43. Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 82, 578-582.

44. Na, L. X., Li, Y., Pan, H. Z., Zhou, X. L., Sun, D. J., Meng, M., ... & Sun, C. H. (2013). Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Molecular nutrition & food research*, 57(9), 1569-1577.
45. Bradford, P. G. (2013). Curcumin and obesity. *Biofactors*, 39(1), 78-87.
46. Mohammadi, A., Sahebkar, A., Iranshahi, M., Amini, M., Khojasteh, R., Ghayour-Mobarhan, M., & Ferns, G. A. (2013). Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytotherapy Research*, 27(3), 374-379.
47. Sanidad, K. Z., Sukamtoh, E., Xiao, H., McClements, D. J., & Zhang, G. (2019). Curcumin: Recent Advances in the Development of Strategies to Improve Oral Bioavailability. *Annual review of food science and technology*, 10.
48. Gordon, O. N., Luis, P. B., Sintim, H. O., & Schneider, C. (2015). Unraveling curcumin degradation autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinyl ether intermediates en route to the main bicyclopentadione. *Journal of Biological Chemistry*, 290(8), 4817-4828.
49. Zhu, J., Sanidad, K. Z., Sukamtoh, E., & Zhang, G. (2017). Potential roles of chemical degradation in the biological activities of curcumin. *Food & function*, 8(3), 907-914.
50. Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(6), 1411-1417.
51. Zou, L., Zheng, B., Zhang, R., Zhang, Z., Liu, W., Liu, C., ... & McClements, D. J. (2016). Influence of lipid phase composition of excipient emulsions on curcumin solubility, stability, and bioaccessibility. *Food biophysics*, 11(3), 213-225.
52. Ravindranath, V., & Chandrasekhara, N. (1981). In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology*, 20(2-3), 251-257.
53. Chen, X., Zou, L. Q., Niu, J., Liu, W., Peng, S. F., & Liu, C. M. (2015). The stability, sustained release and cellular antioxidant activity of curcumin nanoliposomes. *Molecules*, 20(8), 14293-14311.
54. Takahashi, M., Uechi, S., Takara, K., Asikin, Y., & Wada, K. (2009). Evaluation of an oral carrier system in rats: bioavailability and antioxidant properties of liposome-encapsulated curcumin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(19), 9141-9146.
55. Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*, 64(04), 353-356.
56. Belcaro, G., Cesarone, M. R., Dugall, M., Pellegrini, L., Ledda, A., Grossi, M. G., ... & Appendino, G. (2010). Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev*, 15(4), 337-44.
57. Huang, W. C., Chiu, W. C., Chuang, H. L., Tang, D. W., Lee, Z. M., Wei, L., ... & Huang, C. C. (2015). Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. *Nutrients*, 7(2), 905-921.
58. Chilelli, N., Ragazzi, E., Valentini, R., Cosma, C., Ferrareso, S., Lapolla, A., & Sartore, G. (2016). Curcumin and boswellia serrata modulate the glyco-oxidative status and lipo-oxidation in master athletes. *Nutrients*, 8(11), 745.
59. Delecroix, B., Abaïdia, A. E., Leduc, C., Dawson, B., & Dupont, G. (2017). Curcumin and Piperine supplementation and recovery following exercise induced muscle damage: a randomized controlled trial. *Journal of sports science & medicine*, 16(1), 147.
60. Drobnic, F., Riera, J., Appendino, G., Togni, S., Franceschi, F., Valle, X., ... & Tur, J. (2014). Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 11(1), 31.
61. McAllister, M. J., Basham, S. A., Waldman, H. S., Smith, J. W., Butawan, M. B., & Bloomer, R. J. (2018). Effects of Curcumin on the Oxidative Stress Response to a Dual Stress Challenge in Trained Men. *Journal of dietary supplements*, 1-12.
62. McFarlin, B. K., Venable, A. S., Henning, A. L., Sampson, J. N. B., Pennel, K., Vingren, J. L., & Hill, D. W. (2016). Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. *BBA clinical*, 5, 72-78.
63. Nicol, L. M., Rowlands, D. S., Fazakerly, R., & Kelllett, J. (2015). Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS). *European journal of applied physiology*, 115(8), 1769-1777.

64. Sciberras, J. N., Galloway, S. D., Fenech, A., Grech, G., Farrugia, C., Duca, D., & Mifsud, J. (2015). The effect of turmeric (Curcumin) supplementation on cytokine and inflammatory marker responses following 2 hours of endurance cycling. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 12(1), 5.
65. Takahashi, M., Suzuki, K., Kim, H. K., Otsuka, Y., Imaizumi, A., Miyashita, M., & Sakamoto, S. (2014). Effects of curcumin supplementation on exercise-induced oxidative stress in humans. *International journal of sports medicine*, 35(06), 469-475.
66. Tanabe, Y., Chino, K., Ohnishi, T., Ozawa, H., Sagayama, H., Maeda, S., & Takahashi, H. (2019). Effects of oral curcumin ingested before or after eccentric exercise on markers of muscle damage and inflammation. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 29(4), 524-534.
67. TANABE, Y., CHINO, K., SAGAYAMA, H., LEE, H. J., OZAWA, H., MAEDA, S., & TAKAHASHI, H. (2019). Effective Timing of Curcumin Ingestion to Attenuate Eccentric Exercise-Induced Muscle Soreness in Men. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 65(1), 82-89.
68. Armstrong, R. B. (1984). Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Medicine and science in sports and exercise*, 16(6), 529-538.
69. Newham, D. J., Mills, K. R., Quigley, B. M., & Edwards, R. H. T. (1983). Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clinical science*, 64(1), 55-62.
70. Hough, T. (1900). Ergographic studies in muscular fatigue and soreness. *Journal of the Boston Society of Medical Sciences*, 5(3), 81.
71. MacIntyre, D. L., Reid, W. D., & McKenzie, D. C. (1995). Delayed muscle soreness. *Sports Medicine*, 20(1), 24-40.
72. Stauber, W. T. (1989). Eccentric action of muscles: physiology, injury, and adaptation. *Exercise and sport sciences reviews*, 17, 157-185.
73. Eston, R. G., Mickleborough, J., & Baltzopoulos, V. (1995). Eccentric activation and muscle damage: biomechanical and physiological considerations during downhill running. *British journal of sports medicine*, 29(2), 89-94.
74. Cheung, K., Hume, P. A., & Maxwell, L. (2003). Delayed onset muscle soreness. *Sports medicine*, 33(2), 145-164.
75. Hyldahl, R. D., & Hubal, M. J. (2014). Lengthening our perspective: morphological, cellular, and molecular responses to eccentric exercise. *Muscle & nerve*, 49(2), 155-170.
76. Hough, T. (1902). Ergographic studies in muscular soreness. *American Physical Education Review*, 7(1), 1-17.
77. Hotfiel, T., Freiwald, J., Hoppe, M. W., Lutter, C., Forst, R., Grim, C., ... & Heiss, R. (2018). Advances in Delayed-Onset Muscle Soreness (DOMS): Part I: Pathogenesis and Diagnostics. *Sportverletzung· Sportschaden*, 32(04), 243-250.
78. Cleak, M. J., & Eston, R. G. (1992). Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *Journal of sports sciences*, 10(4), 325-341.
79. Newham, D. J., Jones, D. A., & Edwards, R. H. T. (1983). Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 6(5), 380-385.
80. Asmussen, E. (1953). Positive and negative muscular work. *Acta Physiologica Scandinavica*, 28(4), 364-382.
81. Schwane, J. A., Watrous, B. G., Johnson, S. R., & Armstrong, R. B. (1983). Is lactic acid related to delayed-onset muscle soreness?. *The Physician and sportsmedicine*, 11(3), 124-131.
82. Jones, D. A., Newham, D. J., & Torgan, C. (1989). Mechanical influences on long-lasting human muscle fatigue and delayed-onset pain. *The Journal of physiology*, 412(1), 415-427.
83. Smith, L. L. (1991). Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness?. *Medicine and science in sports and exercise*, 23(5), 542-551.
84. Davies, C. T. M., & BAKNES, C. (1972). Negative (eccentric) work. II. Physiological responses to walking uphill and downhill on a motor-driven treadmill. *Ergonomics*, 15(2), 121-131.
85. Gulick, D. T., & Kimura, I. F. (1996). Delayed onset muscle soreness: what is it and how do we treat it?. *Journal of Sport Rehabilitation*, 5(3), 234-243.
86. Aruoma, O. I. (1994). Free radicals and antioxidant strategies in sports. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 5(8), 370-381.
87. Cheeseman, K. H., & Slater, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493.

88. Yanagisawa, O., Sakuma, J., Kawakami, Y., Suzuki, K., & Fukubayashi, T. (2015). Effect of exercise-induced muscle damage on muscle hardness evaluated by ultrasound real-time tissue elastography. *Springerplus*, 4(1), 308.
89. Cannon, J. G., & Pierre, B. A. S. (1998). Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Molecular and cellular biochemistry*, 179(1-2), 159-168.
90. Pedersen, B. K., Ostrowski, K., Rohde, T., & Bruunsgaard, H. (1998). The cytokine response to strenuous exercise. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 76(5), 505-511.
91. Fischer, C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance. *Exerc immunol rev*, 12(6-33), 41.
92. Baumert, P., Lake, M. J., Stewart, C. E., Drust, B., & Erskine, R. M. (2016). Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *European journal of applied physiology*, 116(9), 1595-1625.
93. MacIntyre, D. L., Soricter, S., Mair, J., Berg, A., & McKenzie, D. C. (2001). Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *European journal of applied physiology*, 84(3), 180-186.
94. Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of applied physiology*, 98(4), 1154-1162.
95. Lewis, P. B., Ruby, D., & Bush-Joseph, C. A. (2012). Muscle soreness and delayed-onset muscle soreness. *Clinics in sports medicine*, 31(2), 255-262.
96. Mills, M., Yang, N., Weinberger, R., Vander Woude, D. L., Beggs, A. H., Easteal, S., & North, K. (2001). Differential expression of the actin-binding proteins, α -actinin-2 and-3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Human molecular genetics*, 10(13), 1335-1346.
97. North, K. N., Yang, N., Wattanasirichaigoon, D., Mills, M., Easteal, S., & Beggs, A. H. (1999). A common nonsense mutation results in α -actinin-3 deficiency in the general population. *Nature genetics*, 21(4), 353.
98. Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Easteal, S., & North, K. (2003). ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *The American Journal of Human Genetics*, 73(3), 627-631.
99. Eynon, N., Hanson, E. D., Lucia, A., Houweling, P. J., Garton, F., North, K. N., & Bishop, D. J. (2013). Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports medicine*, 43(9), 803-817.
100. Peake, J., Della Gatta, P., Suzuki, K., & Nieman, D. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise immunology review*, 21, 8-25.
101. Ling, P. R., Schwartz, J. H., & Bistrian, B. R. (1997). Mechanisms of host wasting induced by administration of cytokines in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 272(3), E333-E339.
102. Yamin, C., Duarte, J. A. R., Oliveira, J. M. F., Amir, O., Sagiv, M., Eynon, N., ... & Amir, R. E. (2008). IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *European journal of applied physiology*, 104(3), 579.
103. Borinskaya, S. A., Gureev, A. S., Orlova, A. A., Sanina, E. D., Kim, A. A., Gasemianrodsari, F., ... & Yankovsky, N. K. (2013). Allele frequency distributions of -174G/C polymorphism in regulatory region of interleukin 6 gene (IL6) in Russian and worldwide populations. *Russian journal of genetics*, 49(1), 98-109.
104. Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., & Woo, P. (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *The Journal of clinical investigation*, 102(7), 1369-1376.
105. Rein, T., Förster, R., Krause, A., Winnacker, E. L., & Zorbas, H. (1995). Organization of the α -Globin Promoter and Possible Role of Nuclear Factor I in an α -Globin-inducible and in a Noninducible Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, 270(33), 19643-19650.
106. Ruiz, J. R., Buxens, A., Artieda, M., Arteta, D., Santiago, C., Rodríguez-Romo, G., ... & Lucia, A. (2010). The -174 G/C polymorphism of the IL6 gene is associated with elite power performance. *Journal of science and medicine in sport*, 13(5), 549-553.
107. Huuskonen, A., Tanskanen, M., Lappalainen, J., Oksala, N., Kyröläinen, H., & Atalay, M. (2009). A common variation in the promoter region of interleukin-6 gene shows association with exercise performance. *Journal of sports science & medicine*, 8(2), 271.

108. Miranda-Vilela, A. L., Ribeiro, I. F., & Grisolia, C. K. (2016). Association between interleukin 6-174 G/C promoter gene polymorphism and runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi (*Caryocar brasiliense* Camb.) oil: a before-after study. *Genetics and molecular biology*, 39(4), 554-566.
109. McKenzie, J. A., Weiss, E. P., Ghu, I. A., Kulaputana, O., Phares, D. A., Ferrell, R. E., & Hagberg, J. M. (2004). Influence of the interleukin-6- 174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *Journal of Applied Physiology*, 97(4), 1338-1342.