

Aus dem Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin,
Abteilung für Molekulare und Zelluläre Sportmedizin
Geschäftsführender Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Auswirkung einer einmaligen Ausdauerbelastung auf den Kynurenin-Stoffwechselweg
und assoziierte Inflammationsmarker bei Prostatakrebspatienten

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Tobias Esser
aus Dormagen

promoviert am 19. Januar 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin oder Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

2. Gutachterin oder Gutachter: Professor Dr. med. D. Pfister

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Dr. Alexander Schenk

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 1. Februar 2021

Unterschrift:

Die auf der Krankenstation der Klinik für Urologie der Universität zu Köln durchgeführten Untersuchungen haben Dr. Alexander Schenk und ich gemeinsam vorgenommen und anschließend ausgewertet.

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Bloch danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn JProf. Dr. Dr. Philipp Zimmer danke ich für seine ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Studie in Köln sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Auch möchte ich allen Mitarbeitern, insbesondere Dr. Alexander Schenk, des Institut für Kreislaufforschung und Sportmedizin danken, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Meinen Eltern, meiner Schwester und Cleo möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Wissenschaftlicher Hintergrund	8
2.1	Prostatakarzinom	8
2.2	Bedeutung von Bewegung und Sport im Kontext des Prostatakarzinoms	8
2.3	Der Kynureninmetabolismus	10
2.4	Einfluss von Bewegung und Sport auf den Kynureninmetabolismus	11
2.5	Einfluss von Bewegung und Sport auf das Immunsystem	13
3	Zielsetzung und Hypothesen	15
4	Material, Methoden und Ergebnisse:	16
4.1	Zusammenfassung der Veröffentlichung: „Effect of a single bout of aerobic exercise on kynurenine pathway metabolites and inflammatory markers in prostate cancer patients – a pilot randomized controlled trial”	16
4.2	Abbildungen und Tabellen der Veröffentlichung	16
5	Diskussion	22
5.1	Ausgangskorrelationen	22
5.2	Kynurenin-Stoffwechselmetabolite	23
5.3	Inflammationsmarker IL-6, TGF- β und TNF- α	25
5.4	Limitationen	27
6	Zusammenfassung	28
7	Fazit und Ausblick	29
8	Literaturverzeichnis	30
9	Anhang	37
9.1	„Effect of a single bout of aerobic exercise on kynurenine pathway metabolites and inflammatory markers in prostate cancer patients – a pilot randomized controlled trial”	37
9.2	Lebenslauf	50

1 Einleitung

Bösartige Neubildungen sind die zweithäufigste Todesursache in Deutschland, wobei das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom an der Spitze der tumorbedingten Todesursachen des Mannes steht[1, 2]. Da es seit 1990 zu einem deutlichen Anstieg der Inzidenzrate dieses Karzinoms gekommen ist, gewinnt das Prostatakarzinom auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive zunehmend an Relevanz[3]. Dies ist maßgeblich auf eine intensiviertere Diagnostik durch die Überprüfung des Prostata-spezifischen-Antigen(PSA)-Werts zurückzuführen[3]. Dennoch existiert aktuell nur ein geringer Wissensstand über protektive Faktoren, die die Inzidenz der Erkrankung nachhaltig senken könnten, wobei die Bedeutung von Bewegung und Sport in diesem Kontext immer wieder diskutiert wird.

Grundsätzlich weisen epidemiologische Daten darauf hin, dass körperliche Aktivität und Sport das Erkrankungsrisiko, den Heilungsverlauf und das Überleben von Krebspatienten verbessern[4-6]. Verschiedene randomisiert kontrollierten Studien bieten eine starke Evidenz dafür, dass bewegungstherapeutische Interventionen bei Prostatakrebs vor allem auf die Nebenwirkungen der Tumorerkrankung, wie Müdigkeit und Harninkontinenz, vorteilhafte Einflüsse haben[7, 8]. Besonders durch die Beeinflussung dieser Erscheinungen kann die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig gesteigert werden[5, 6, 9]. Dennoch sind auch positive Effekte auf Prävalenz und Mortalität nicht abschließend geklärt [7, 10]. Dabei lassen sich neben Veränderungen der systemischen Inflammation und einer Manipulation der Homöostase von diversen Hormonachsen, verschiedene Mechanismen in Betracht ziehen, die den Krankheitsverlauf der Patienten positiv beeinflussen. Unter anderem hat Bewegung eine Auswirkung auf den Kynurenin (KYN)-Pfad, welcher den Hauptstoffwechselweg der Aminosäure Tryptophan (TRP) darstellt. Bereits frühere Studien konnten beweisen, dass sich die Entstehung unterschiedlicher (Zwischen-)Produkte dieses Stoffwechselwegs durch belastungsinduzierte Effekte modulieren lassen, was seine besondere Relevanz für die Sportmedizin und Prävention erklärt[11, 12]. Einerseits übt der Kynurenin-Signalweg einen Einfluss auf die Entstehung von Neoplasien aus, gleichzeitig wirkt er auch auf deren Progression ein, was ihn als Ansatzpunkt in der Krebstherapie in den vergangenen Jahren vermehrt in das Interesse der wissenschaftlichen Forschung gerückt hat[13]. Angriffspunkte der pharmakologischen Beeinflussung sind dabei häufig die Schlüsselenzyme Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) und Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO)[13]. Zum Zusammenhang

von Bewegung auf den Kynurenin-Metabolismus bei Prostatakrebspatienten liegen bislang allerdings keine Studien vor.

Das Untersuchen des Kynurenin-Signalwegs und wie dieser durch körperliche Aktivität beeinflusst werden kann, wie es die vorliegende Studie getan hat, soll dazu beitragen, ein besseres Verständnis über trainingsinduzierten Faktoren und ihre Auswirkungen auf den menschlichen Körper zu erlangen. Daher war das Ziel der durchgeführten Untersuchung, die akuten Effekte einer singulären sportlichen Belastung auf ausgewählte Stoffwechselprodukte (Tryptophan, Kynurenin, Quinolinsäure) und assoziierte inflammatorische Marker in einer ausgewählten Studienpopulation zu untersuchen.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Prostatakarzinom

Mit ca. 57.000 Neuerkrankungen/Jahr ist das Prostatakarzinom in Deutschland die am häufigsten diagnostizierte Tumorerkrankung des Mannes[1]. Weltweit ist die Inzidenz der Neoplasie unterschiedlich, wobei sich global sowohl ein West-Ost- als auch ein Nord-Süd-Gefälle beobachten lässt, das durch sozioökonomische und ernährungsbedingte Unterschiede in verschiedenen Gesellschaften erklärt wird[1]. Als die drei maßgeblichen Risikofaktoren für seine Entstehung beschreiben die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie das Alter, den Lebensort und die familiäre Prädisposition des Patienten[14]. Zusätzlich wurde eine positive Korrelation für zahlreiche weitere Risikofaktoren wie Rauchen, Prostatitis und sportlicher Inaktivität nachgewiesen, die die Entstehung von Prostatakarzinomen begünstigen[1]. Mangelnde kausale Zusammenhänge und fehlende weiterführende Untersuchungen schränken weiterführende Aussagen bezüglich dieser Risikofaktoren jedoch ein. Dabei führt besonders die große Spannweite an Manifestationsmöglichkeiten von sehr häufig vorkommenden, indolenten Formen bis zu klinisch relevanteren, hoch aggressiven Ausprägungen zu einer uneinheitlichen Studienlage[15].

2.2 Bedeutung von Bewegung und Sport im Kontext des Prostatakarzinoms

Das Risiko diverser Krankheiten kann durch sportliche Betätigung nachweislich gesenkt werden[16-20]. Es zeigen unterschiedliche epidemiologische Studien bereits, dass Sport die Entwicklung und das Fortschreiten von Prostatakarzinomen reduzieren kann, allerdings liegen derzeit keine randomisiert kontrollierten Studien vor, die sich mit der Verbindung einer sportlichen Belastung und dem Erkrankungsrisiko beschäftigen.[7, 10]. Dennoch haben bisherige Untersuchungen, die den Zusammenhängen zwischen sportlicher Aktivität und Prostatakrebs untersuchten, einen Nutzen von Bewegung und Sport für eine verbesserte körperliche Funktion, Fitness und Müdigkeit nachgewiesen[7, 8]. Zwar konnte in einzelnen Studien ein erhöhtes Ausmaß an Bewegung die prostatakrebspezifische Mortalität senken[32], allerdings bleibt der Einfluss körperlicher Belastung auf die Inzidenz und Mortalität nicht abschließend geklärt[7, 8]. Trotzdem könnte Bewegung dementsprechend zukünftig in der Primär- und Tertiärprävention des Prostatakarzinoms weiter an Bedeutung gewinnen. Dabei kommen als denkbare Mechanismen des positiven Einflusses von körperlicher Aktivität auf das Wachstum und die Progression von Karzinomen neben einer Abnahme des Körperfettanteils auch eine Modifikation des antioxidativen Abwehrsystems in Frage[9,

21]. Zusätzlich wird durch vermehrte sportliche Aktivität der Hormonhaushalt beeinflusst was sich unter anderem in einem reduzierten Testosteron- und Dihydrotestosteronspiegel manifestiert und sich positiv auf die Krebsgenese auswirkt[9]. Dihydrotestosteron ist ein wichtiges Hormon für die Entwicklung, das Wachstum und die Funktion der Prostata[23]. Körperliche Aktivität führt zu einer vorübergehenden Hemmung des Enzyms 5 α -Reduktase, was sich in einer verminderten Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) ausdrückt[22]. Bei Sportlern konnten niedrigere basale Testosteronwerte, sowie verminderte Testosteronlevel direkt nach der Belastung beobachtet werden, diese Beobachtungen stützen die vorausgehende These[24-28].

Auch das Schaffen einer für den Tumor ungünstigen Microenviroment ist ein Angriffspunkt, der zu einer verbesserten klinischen Prognose des Karzinoms führt[29]. Durch unterschiedliche wissenschaftliche Arbeiten gilt als gesichert, dass es einen relevanten Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und Tumoren gibt, da die Entstehung und Progression durch eine inflammatorische Umgebung begünstigt wird[30, 31]. Folglich wirkt eine entzündungshemmende Umgebung inhibitorisch auf die malignen Eigenschaften eines Tumors, wobei die genauen biologischen Ursachen noch nicht hinreichend erforscht sind.

In der Genese und Progression von Tumoren sind auch wechselseitige Beeinflussungen zwischen den entarteten Zellen und dem Immunsystem von zentraler Bedeutung. Um einer immunvermittelten Schädigung der Krebszellen zu entgehen, reagiert der Tumor mit komplexen Immunevasionsmechanismen. Ein wichtiger Baustein der lokalen Immunsuppression bildet eine vermehrte Expression von IDO-Genen in Prostatakarzinomzellen[33]. Einige Mechanismen hierfür werden im Folgenden in der Einleitung der Publikation (s. Anhang) genauer beschrieben. Källberg et al. wiesen eine erhöhte Aktivität von IDO bei Mäusen in TRAMP (Transgenic adenocarcinoma of mouse prostate) Prostatumoren nach und zeigten, dass die IDO vermittelte Immunsuppression hauptsächlich in frühen Tumorstadien einen Einfluss auf das Wachstum hat[34]. Serumkonzentrationen von Kynurenin und Tryptophan, die Rückschlüsse auf die Aktivität von IDO zulassen, wurden daher als Biomarker in der Früherkennung von Prostatakrebs diskutiert, konnten sich aber klinisch bisher nicht etablieren[35, 36].

Trotzdem bildet der Kynureninmetabolismus einen relevanten Ansatzpunkt zur Erklärung der positiven Effekte von Sport auf das Immunsystem und damit auch auf den Krankheitsverlauf.

2.3 Der Kynureninmetabolismus

Den Ausgangspunkt des Kynurenin Pfads bildet die essentielle Aminosäure Tryptophan, die neben ihrer Funktion in diesem Stoffwechselweg auch für die Proteinbiosynthese und Synthese für Serotonin und Melatonin verwendet wird. Allerdings wird über letztgenannte Wege weniger als 5% der Aminosäure verwertet, da der Hauptteil als Substrat dem Kynurenin Pfad zugeführt wird[37]. Die aus dem Kynurenin Metabolismus resultierenden Stoffwechselmetabolite sind unter anderem Nicotinamidadenindinukleotide (NAD⁺), die eine wichtige Rolle für die Energiebereitstellung der Zelle spielen, Kynureninsäure, die eine neuroprotektive Wirkung hat und die neurotoxische Quinolinsäure. Ist dieser Stoffwechselweg gestört, hat das einen maßgeblichen Einfluss auf die Entstehung verschiedener immunologischer, kognitiver und neurodegenerativer Krankheiten und auch die Krebsgenese wird von der Verstoffwechselung von Tryptophan beeinflusst[13].

Im initialen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Kynureninpfades wird L-Tryptophan mit Hilfe zweier Enzyme zu n-Formylkynurenine oxidiert[38]. Diese Reaktion wird sowohl von TDO, als auch von IDO katalysiert, das wiederum in zwei verschiedenen Isoformen (IDO1/2) vorkommt[39]. TDO ist ein leberständiges Enzym und wird stetig basal exprimiert[42]. Tryptophan selber stabilisiert den TDO-Enzymkomplex und verhindert eine Inaktivierung[43]. Die Verfügbarkeit von IDO wiederum ist unter anderem durch inflammatorische Stimuli induzierbar[40-42]. IDO1 kommt in 58% aller Tumorarten vor und es ist nachgewiesen, dass es in unterschiedlichen Karzinomtypen mit einer schlechten klinischen Prognose vergesellschaftet ist[13, 44]. Als Gegenreaktion auf Zytokine, die durch tumorinfiltrierte Immunzellen ausgeschüttet werden, wird vermehrt IDO exprimiert oder der Spiegel des Enzyms bleibt aufgrund des Einflusses von Onkogen vermittelten Signalen dauerhaft hoch[45]. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Metastasen und dem IDO1 Spiegel in diversen Studien mit unterschiedlichen Tumortypen nachgewiesen werden[54-56]. Durch eine gesteigerte Fähigkeit zur Neovaskulisierung weisen die Krebszellen unter diesem Einfluss eine deutlich erhöhte Motilität auf[57]. Deutlich wird dies beispielsweise in einer Studie mit Mäusen, bei denen durch eine vermehrte IDO1-Expression eine erhöhte Metastasierungsfähigkeit von Lungenkarzinomen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gezeigt werden konnte[58]. Durch diese Forschungsergebnisse angeregt nimmt auch die Relevanz dieser Schlüsselenzyme als Angriffspunkt für Pharmaka in der Therapie von

diversen Karzinomen deutlich zu, was sich in einer Vielzahl an Studien, die IDO- und TDO-Inhibitoren einsetzen niederschlägt[13].

Durch verschiedene Stoffwechselprodukte, die im Zuge des Kynurenin Katabolismus entstehen, wird außerdem eine physiologische Immunantwort des Körpers unterdrückt, während gleichzeitig maligne Eigenschaften der Krebszellen unterstützt werden. Über spezifische, in der Zellmembran lokalisierte Transporter gelangen die im Zytosol gebildeten Tryptophan und Kynurenin-Derivate aus der Zelle und beeinflussen dort das Mikroumfeld des Tumors[46, 47]. Sie greifen in die Regulation von T-Zellen und die Immunzellinfiltrierung des Tumors ein, was anhand exemplarischer Mechanismen sind im Folgenden aufgeführt werden soll: Fallarino et al. zeigten, dass 3-Hydroxyanthranilsäure und Quinolinsäure in vitro in murinen Thymozyten und Th1-Zellen eine selektive Apoptose induzieren[48]. Zusätzlich führt ein Mangel an Tryptophan zu einer Inaktivierung des mTOR-Signalwegs, was die T-Zell-Proliferation stoppt[49, 50]. Ein weiterer Mechanismus, der auf die Knappheit an Tryptophan zurückgeführt werden kann, ist das Halten von T-Lymphozyten durch einen Zellzyklusarrest in der G1-Phase[51]. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass regulatorische T-Zellen durch einen vermehrten Kynureninstoffwechsel zur Differenzierung angeregt und zytotoxische T-Zellen sowie NK-Zellen supprimiert werden[11, 51-53].

Auch der Einfluss, den der Kynureninmetabolismus auf T-Zellen auswirkt, schlägt sich in Therapieansätzen verschiedener Krebsarten nieder. Die oben bereits beschriebenen Pharmaka werden zumeist mit anderen Medikamenten wie T-Zell Immune Checkpoint Inhibitoren kombiniert[13]. Gerade für klinisch-therapeutische Studien ist es also wichtig, das Verständnis um den Kynurenine-Stoffwechselweg weiter auszubauen, damit sein Einfluss auf die Entstehung von Krankheiten verstanden und davon profitiert werden kann.

2.4 Einfluss von Bewegung und Sport auf den Kynureninmetabolismus

Diverse Studien in verschiedensten Populationen demonstrierten, dass sowohl Krafttraining als auch Ausdauertraining den Tryptophan-Abbau über Kynurenin beeinflusst[11, 59-66]. Im Vergleich zum Krafttraining konnten Joisten et al. stärkere Veränderungen in den Metaboliten durch eine akute Ausdauerinheit nachweisen[11]. Darüber hinaus wurde bei trainierten Athleten eine Wechselbeziehung zwischen der aeroben Fitness und dem basalen TRP-Stoffwechsel dargestellt[67].

Für den Zusammenhang zwischen einem aktiven Lebensstil und dem vermehrten

Tryptophan Abbau über Kynurenin gibt es verschiedene kausale Erklärungsansätze, die diskutiert werden.

Zum einen könnten die durch sportliche Belastung hypoxischen Konditionen im Gewebe die Funktionsfähigkeit von den beiden Dioxygenasen IDO und TDO beeinflussen[12].

Zum anderen wird debattiert, dass der PGC-1 α -PPAR α/δ -Signalweg durch Sport hochreguliert wird[68]. PGC-1 α als Koaktivator spielt im Wesentlichen eine zentrale Rolle bei den sich anschließenden Anpassungsvorgängen im Muskel. Einerseits führt ein Expression desselben zu Veränderungen in der Zusammensetzung des Skelettmuskelfasertyps, andererseits hat er auch über die Angiogenese und mitochondriale Biogenese Auswirkungen auf den oxidativen Metabolismus der Zelle[69]. Eine zunehmende Aktivierung des PGC-1 α -PPAR α/δ -Signalweg bewirkt außerdem eine vermehrte Expression der Kynurenin-Aminotransferase (KAT) im Skelettmuskel, woraus ein Anstieg von Kynurensäure (KA) als Abbauprodukt von Kynurenin[68] resultiert. Auch war es möglich, in mononukleären Zellen des peripheren Blutes nach einer einmaligen Ausdauerbelastung eine vermehrte Expression von KAT4-nachzuweisen[11]. Ergänzend stellten Herrstedt et al. bei Patienten mit Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs in der Interventionsgruppe mit einem kombinierten Sportprogramm neben der Chemotherapie auch eine vermehrte Aktivität von kynurenine-3-monooxydase (KMO) im Skelettmuskel fest[66].

Als weitere Mediatoren kommen die, während und nach der körperlichen Aktivität ausgeschütteten immunmodulatorischen Botenstoffe des Körpers in Frage. TDO wird dabei durch das Hormon Cortisol induziert[70], während die Enzyme IDO 1 und 2 durch IL-6 stimuliert werden[71]. Bei KMO, das letztlich ebenfalls zu einem beschleunigten Tryptophankatabolismus führt, wird eine Beeinflussung durch proinflammatorische Zytokine vermutet. Durch diese Mechanismen kommt es nach sportlicher Betätigung zu einem kurzfristig gesteigerten Abbau von Tryptophan über Kynurenin. Wissenschaftliche Ergebnisse zum langfristigen Einfluss von sportlicher Aktivität auf den Kynurenin-Metabolismus sind zwar noch nicht ausreichend untersucht, allerdings gibt es dennoch Studien, die sich diesem Thema angenommen haben. So konnte bei depressiven Patienten beobachtet werden, dass diese weder nach einem einwöchigen noch nach ein zwölfwöchigen Trainingsprogramm veränderte Kynurenin-Serumlevel aufzeigen[60, 72]. Modifikationen diverser Tryptophan-Metabolite blieben auch bei älteren Patienten mit einem hohen Risiko für Demenz trotz physischer Aktivität aus[73]. Obwohl sich bei diesen Patientengruppen keine signifikanten Veränderungen der Serummarker ergaben,

konnten in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass mehrwöchige Trainingsintervention zu einer veränderten Expression von Enzymgenen führt[62, 66, 68]. Lediglich eine Studie, die den Einfluss eines dreiwöchigen Ausdauertrainings auf verschiedene Untergruppen bei Multipler Sklerose untersucht, führt bei Probanden mit schubförmig remittierende MS eine Varianz des KYN/TRP-Verhältnisses an[74]. Neben Herrstedt et al. (s.o.) hat sich eine weitere Arbeit mit den Auswirkungen von Bewegung auf den Kynurenin-Stoffwechsel bei Krebs beschäftigt[66, 75]. Zimmer et al. demonstrierten, dass ein 12-wöchiges Krafttraining die Kynurenin-Spiegel bei Patientinnen mit Brustkrebs, die sich einer Strahlentherapie unterzogen, reduzierte[65, 75]. Die langfristig anti-inflammatorische Wirkung von Sport könnte die Aktivität insbesondere von IDO vermindern, welche in vielen Tumoren hochreguliert ist, und damit zur Bekämpfung der Genese und Progression von Tumoren beitragen. Ebenso wie mögliche Auswirkungen auf den Tumor, sollte weiterhin untersucht werden, wie genau und auf welcher Ebene der Signalweg beeinflusst wird.

2.5 Einfluss von Bewegung und Sport auf das Immunsystem

Nach körperlicher Betätigung kann im Serum der Probanden ein Anstieg verschiedener Stoffwechselzwischenprodukte mit Signalwirkung nachgewiesen werden, die, wenn sie vom Muskel produziert und anschließend freigesetzt werden, auch Myokine genannt werden[76]. Sie lösen unterschiedliche parakrine und endokrine Vorgänge aus, die eine entscheidende Rolle für immunologische Anpassungsvorgänge nach sportlicher Ertüchtigung spielen. Es wird davon ausgegangen, dass jede körperliche Belastung durch die Zytokinausschüttung langfristig ein anti-inflammatorisches Umfeld induziert [4].

Sowohl Typ I als auch Typ II Muskelfasern synthetisieren das Myokin IL-6, das bei sportlicher Anstrengung durch vermehrte Muskelkontraktion ausgeschüttet wird. Bereits nach kurzer Zeit ist es im Blutkreislauf der Probanden messbar und wirkt auf unterschiedliche Organsysteme. Neben einer Beeinflussung des Glukosespiegels induziert es die Lipolyse und hat durch seine hormonähnliche Wirkung auf unterschiedliche Weisen entzündungshemmende Effekte[77]. So induziert es die Produktion anti-inflammatorischer Cytokine wie IL1ra, IL10 und des löslichen TNF- α Rezeptor, während es gleichzeitig die Produktion der pro-inflammatorische Moleküle TNF- α und IL-1 hemmt[78, 79].

Besonders bei körperlicher Belastung regen Zytokine neben weiteren ausgeschütteten Signalmolekülen wie Cortison, Wachstumshormon, Beta-endorphinen und Adrenalin die

Aktivität und Umverteilung von Natürlichen-Killerzellen (NK-Zellen) an, was die Progression von Tumoren beeinflussen kann[76, 80]. Pedersen et al. machten die Modulation von NK-Zellen in verschiedenen Mausmodellen für ein bis ca. 60% vermindertes Wachstum und eine reduzierte Inzidenz von Tumoren verantwortlich[81]. Bereits zuvor konnte bei Mäusen bereits eine erhöhte inflammatorische Makrophagen-Antitumor-Zytotoxizität nach sportlicher Aktivität gezeigt werden[82].

Durch vertiefende Forschungen und Erkenntnisse auf diesem Gebiet könnte Patienten zukünftig eine personalisierte Medizin, die neben einer individuelle Therapieplanung als Möglichkeiten zur Prävention aufzeigt, geboten werden. Es wäre dann möglich speziell auf die Bedürfnisse des Einzelnen zugeschnittene Trainingspläne konzipieren und gleichzeitig zu einer deutlichen Verbesserung der Bevölkerungsgesundheit beitragen.

3 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Pilotstudie war es, den Einfluss einer einmaligen Ausdauerbelastung auf Inflammationsmarker und Kynurenin-Stoffwechselfparameter bei Prostatakrebspatienten zu ermitteln. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass körperliche Bewegung den Kynurenin-Stoffwechselweg an verschiedenen Punkten beeinflusst. Hierfür wurden 24 Probanden in eine randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen und anschließend gleichmäßig in eine Interventionsgruppe sowie eine Kontrollgruppe eingeteilt. Zwar wurden bis zu dieser Untersuchung noch keine weiteren Daten zu diesem Zusammenhang ermittelt, doch soll die vorliegende Studie perspektivisch als Grundlage und Planungshilfe für größere Interventionsstudien dienen.

Aus dem Ziel der Studie und unter Rücksichtnahme des unter Punkt zwei geschilderten wissenschaftlichen Hintergrundes ergeben sich folgende zwei Hypothesen:

1. Eine einmalige körperliche Belastung führt bei Prostatakrebspatienten zu einer Beeinflussung des Tryptophan Abbaus über den Kynurenin-Metabolismus.
2. Inflammatorische Signalmoleküle führen zu einer IDO-vermittelten, erhöhten Aktivität des Kynurenin-Metabolismus.

4 Material, Methoden und Ergebnisse:

Dieser Teil wird durch das Paper „Effect of a single bout of aerobic exercise on kynurenine pathway metabolites and inflammatory markers in prostate cancer patients – a pilot randomized controlled trial” (s. Anhang) ersetzt[75].

4.1 Zusammenfassung der Veröffentlichung: „Effect of a single bout of aerobic exercise on kynurenine pathway metabolites and inflammatory markers in prostate cancer patients – a pilot randomized controlled trial”

Der Kynurenin-Signalweg erlangt wachsendes Forschungsinteresse im Hinblick auf Genese, Progression und Therapie solider Tumoren. Frühere Studien zeigen belastungsinduzierte Effekte auf die Metabolitspiegel entlang des Kynurenin-Signalwegs. Modulationen des Kynurenin-Pfads sind wahrscheinlich an den positiven Auswirkungen von Bewegung auf das Fortschreiten von Krebs und die Mortalität beteiligt. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob akute aerobe sportliche Belastung den Tryptophan-Metabolismus und damit zusammenhängende Entzündungsmarker bei Prostatakrebspatienten verändert. Wir führten eine randomisierte kontrollierte Studie mit 24 Patienten durch, die an Prostatakrebs erkrankt sind. Während die Kontrollgruppe inaktiv blieb, führte die Interventionsgruppe für 30 Minuten ein aerobes Training auf einem Fahrradergometer bei 75% des individuellen Spitzen-Sauerstoffverbrauchs durch. Bevor (t0) und direkt nach der Belastungsintervention (t1) wurden Kynurenin, Tryptophan, Kynureninsäure, Quinolinsäure sowie verschiedene Entzündungsmarker (IL6, TNF- α , TGF- β) im Blutserum bestimmt.

Vor der Belastung zeigte die Stichprobe robuste Korrelationen zwischen Tryptophan, Kynurenin, Quinolinsäure und damit in Verbindung stehenden Inflammationsmarkern. Hinsichtlich der Belastungsintervention wurden Interaktionseffekte für Tryptophan, das KYN/TRP-Verhältnis und TGF-beta beobachtet. Die Ergebnisse zeigen zum ersten Mal, dass akute körperliche Belastung den Tryptophanstoffwechsel bei Prostatakrebspatienten beeinflusst. Darüber hinaus unterstreichen die Ausgangskorrelationen den Zusammenhang zwischen Entzündung und dem Kynurenin-Signalweg bei Prostatakrebs.

4.2 Abbildungen und Tabellen der Veröffentlichung

Die wichtigsten Ergebnisse aus der Veröffentlichung sind in den folgenden Abbildungen zusammengefasst.

Tabelle 1: Charakteristika der Probanden. Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ SD dargestellt. Der T-Test wurde für den Gruppenvergleich der metrischen Daten und der Pearson- χ^2 -Test für die normativen Daten (Gleason-Score, Klassifikation der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP), Risikoklassifikation nach D'Amico[83] und Tumorstatus) verwendet. RQ- und Borg-Werte sind die maximal erreichten Werte während der Baseline-GXT. HR = Herzfrequenz, RQ = Respiratorischer Quotient.

	Overall (N=24)	Intervention group (n=11)	Control group (n=13)	p-value
Age [years]	64.9 $\pm$ 8.4	64.6 $\pm$ 7.9	65.6 $\pm$ 7.8	.927
BMI [kg/m ²]	26.3 $\pm$ 3.7	24.7 $\pm$ 2.9	27.6 $\pm$ 3.9	.057
HR _{max} [bpm]	145 $\pm$ 29	146 $\pm$ 33	142 $\pm$ 24	.734
Max Power output [W]	148 $\pm$ 40	148 $\pm$ 40	151 $\pm$ 44	.994
VO _{2peak} [ml/min/kg]	25.5 $\pm$ 6.3	27.2 $\pm$ 6.3	25.5 $\pm$ 6.9	.355
RQ _{max}	1.10 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.05	1.10 $\pm$ 0.6	.337
Borg _{max}	17 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	.515
Gleason score	7 (n=2)	7 (n=0)	7 (n=2)	.474
	7a (n=8)	7a (n=4)	7a (n=4)	
	7b (n=6)	7b (n=2)	7b (n=4)	
	8 (n=4)	8 (n=2)	8 (n=2)	
	9 (n=4)	9 (n=3)	9 (n=1)	
	2 (n=8)	2 (n=4)	2 (n=4)	
	3 (n=6)	3 (n=2)	3 (n=4)	
ISUP classification	4 (n=4)	4 (n=2)	4 (n=2)	.644
	5 (n=4)	5 (n=3)	5 (n=1)	
	Missing (n=2)	Missing (n=0)	Missing (n=2)	
PSA level [ng/ml]	18.70 $\pm$ 29.04	14.10 $\pm$ 9.47	22.59 $\pm$ 38.80	.488
Risk classification	High risk (n=21)	High risk (n=11)	High risk (n=10)	.089
	Intermediate risk (n=3)	Intermediate risk (n=0)	Intermediate risk (n=3)	
	cT2c (n=1)	cT2c (n=0)	cT2c (n=1)	
Tumor state	pT2a (n=2)	pT2a (n=0)	pT2a (n=2)	.549
	pT2b (n=1)	pT2b (n=0)	pT2b (n=1)	
	pT2c (n=11)	pT2c (n=6)	pT2c (n=5)	
	pT3 (n=1)	pT3 (n=1)	pT3 (n=0)	
	pT3a (n=4)	pT3a (n=2)	pT3a (n=2)	
	pT3b (n=4)	pT3b (n=2)	pT3b (n=2)	

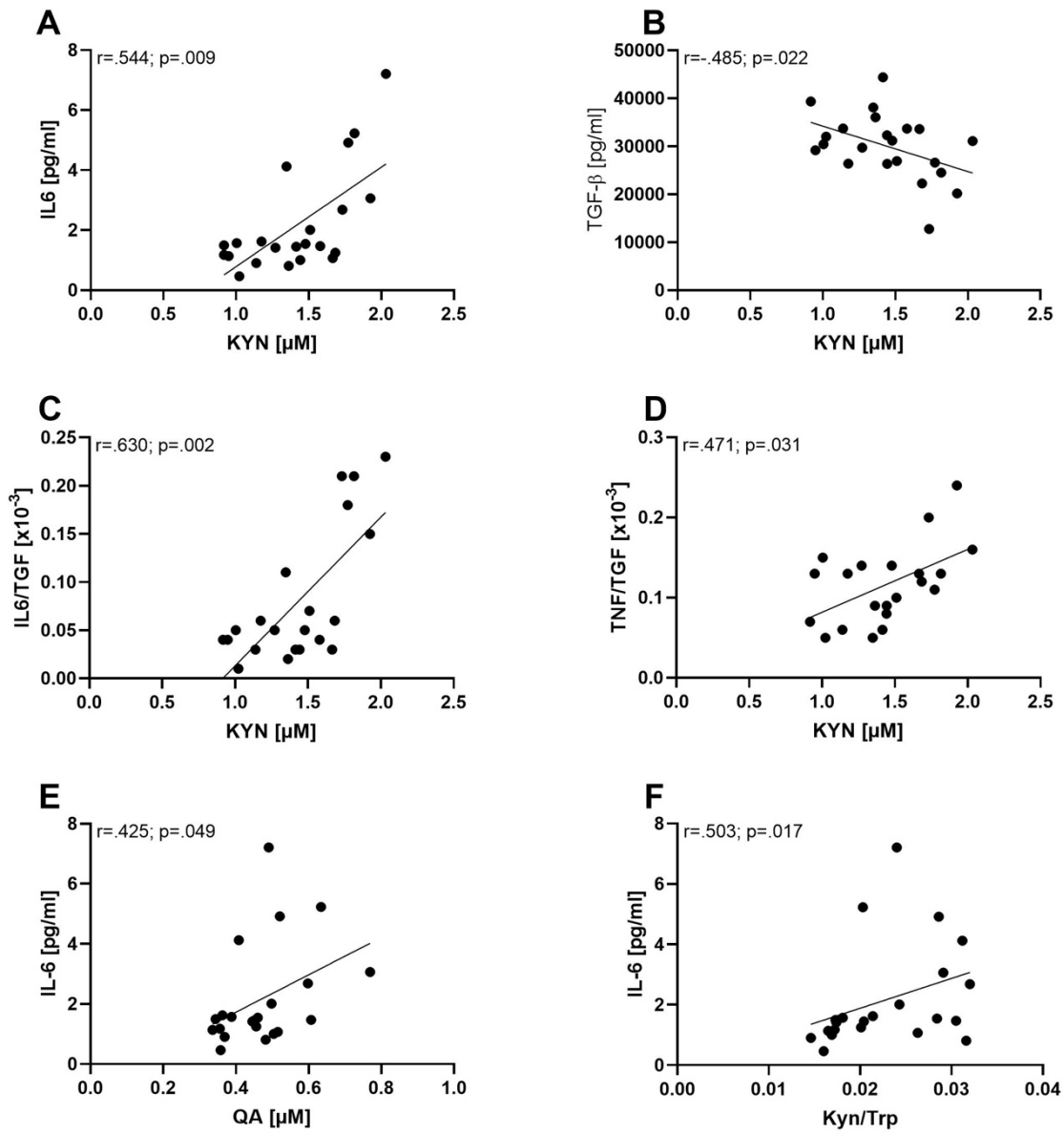


Abbildung 1: Baseline Assoziationen zwischen dem Kynurenin-Metabolismus und inflammatorischen Markern. Korrelationen wurden nach dem Spearman-Koeffizienten berechnet.

Tabelle 2: Wirkung der Intervention auf den Kynurenin-Signalweg und die assoziierte Entzündungsmarker. Die Daten werden als Mittelwert $\pm$ SD dargestellt. Haupteffekte der Baseline-adjustierten ANCOVA sind Zeit- und Interaktionseffekte.

Parameter	Group	Point in Time		ANCOVA time			ANCOVA interaction (time x group)		
		T0	T1	p	df	F	p	df	F
TRP [μ M]	IG	51.2 $\pm$ 8.2	50.3 $\pm$ 8.0	.073	1	3.626	.019	1	6.608
	KG	68.1 $\pm$ 12.9	78.6 $\pm$ 13.0						
KYN [μ M]	IG	1.3 $\pm$.2	1.3 $\pm$.1	.594	1	.295	.523	1	.425
	KG	1.5 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.4						
QA [μ M]	IG	.4 $\pm$.05	.5 $\pm$.04	.406	1	.725	.293	1	1.173
	KG	.5 $\pm$.13	.5 $\pm$.13						
KA [μ M]	IG	.03 $\pm$.006	.03 $\pm$.006	.724	1	.129	.614	1	.265
	KG	.03 $\pm$.011	.03 $\pm$.011						
KNY/TRP ratio	IG	.03 $\pm$.006	.03 $\pm$.006	.189	1	1.863	<.001	1	22.790
	KG	.02 $\pm$.006	.02 $\pm$.005						
QA/KYN ratio	IG	.34 $\pm$.03	.34 $\pm$.04	.426	1	.662	.484	1	.511
	KG	.34 $\pm$.04	.35 $\pm$.06						
KA/KYN ratio	IG	.02 $\pm$.004	.02 $\pm$.005	.842	1	.041	.867	1	.029
	KG	.02 $\pm$.004	.02 $\pm$.005						
QA/KA ratio	IG	16.8 $\pm$ 2.6	15.6 $\pm$ 2.3	.509	1	.456	.747	1	.107
	KG	16.6 $\pm$ 3.6	16.9 $\pm$ 4.5						
IL-6 [pg/ml]	IG	2.0 $\pm$ 1.3	2.8 $\pm$ 1.5	.093	1	3.148	.078	1	3.48
	KG	2.5 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 2.1						
TGF- β [ng/ml]	IG	30.5 $\pm$ 5.0	34.9 $\pm$ 10.1	.028	1	5.735	.017	1	6.906
	KG	27.8 $\pm$ 7.0	24.8 $\pm$ 34.9						
TNF- α [pg/ml]	IG	3.4 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$.7	.012	1	7.88	.124	1	2.608
	KG	3.4 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.1						
TNF- α /TGF- β ratio [x10 ⁻⁵]	IG	10.6 $\pm$ 4.0	11.2 $\pm$ 3.2	.004	1	9.914	.585	1	.457
	KG	13.1 $\pm$ 6.0	14.1 $\pm$ 5.4						
IL-6/TGF- β ratio [x10 ⁻⁵]	IG	6.0 $\pm$ 3.3	8.0 $\pm$ 3.7	.627	1	.293	.967	1	.003
	KG	10.2 $\pm$ 8.7	11.4 $\pm$ 10.9						

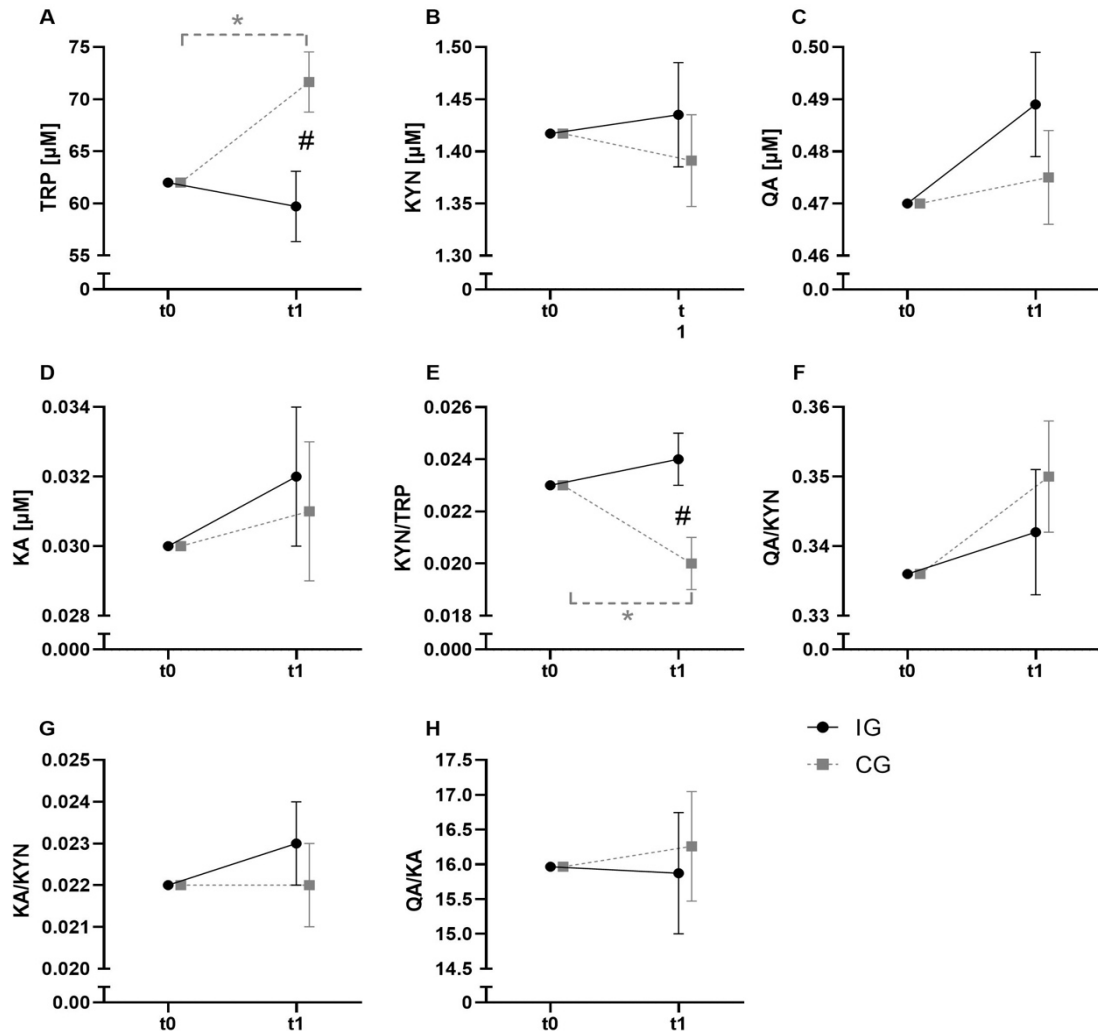


Abbildung 2: Die Ergebnisse der Baseline-adjustierten ANCOVA für den Kynurenin-Pfad. Die Interventionsgruppe (IG) ist in schwarzer Farbe und durchgehenden Linien dargestellt, wohingegen die Kontrollgruppe (CG) in grau und gestrichelten Linien dargestellt ist. Signifikante Post-hoc-Ergebnisse für Zeiteffekte sind durch Sternchen (*) und für Interaktionseffekte durch "#" gekennzeichnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq .05$ gesetzt.

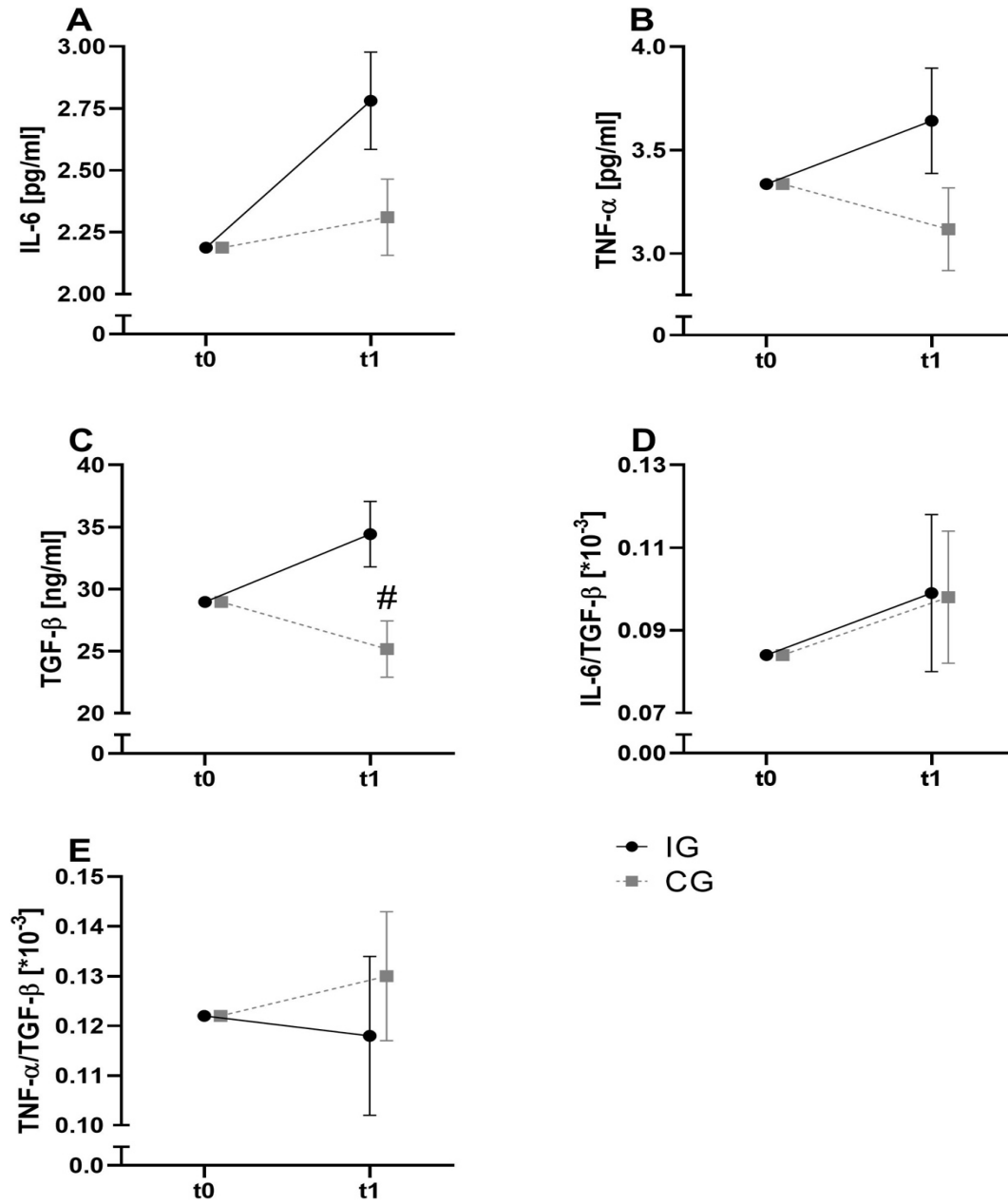


Abbildung 3: Ergebnisse der Baseline-adjustierten ANCOVA für die inflammatorischen Marker. IG ist in schwarzer Farbe und durchgehenden Linien dargestellt, ob CG in grau und gestrichelten Linien. Signifikante Post-hoc-Ergebnisse für Zeiteffekte sind durch Sternchen (*) und für Interaktionseffekte durch "#" gekennzeichnet.

5 Diskussion

In dieser randomisiert, kontrollierten Studie wurde erstmals der Einfluss einer einmaligen Ausdauerbelastung auf Kynurenin-Stoffwechselprodukte und assoziierte inflammatorische Zytokine untersucht. Dabei unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der anthropometrischen Daten sowie bezüglich der Tumorcharakteristiken (s. Tabelle 1). Im Verlauf der folgenden Diskussion werden die unter Punkt drei aufgestellten Forschungshypothesen aufgegriffen und im Kontext des wissenschaftlichen Hintergrundes besprochen.

5.1 Ausgangskorrelationen

Zwischen allen gemessenen Inflammationsmarkern und den Parametern des Kynurenin-Signalwegs ergaben sich vor der Intervention statistisch signifikante Korrelationen (s. Abbildung 1). Hier unterstreichen unsere Ergebnisse vorherige Arbeiten und zeigen eine positive Wechselbeziehung zwischen IL-6 und Kynurenin, KYN/TRP sowie Quinolinsäure [71, 84-86]. Auch die ermittelten Verhältnisse von IL6/TGF und TNF/TGF präsentierten zunehmende Kynurenin-Werte beim Verlagern des Quotienten zu Gunsten der proinflammatorischen Marker IL-6 und TNF- α . Neben INF- γ wirken die beiden aufgeführten Botenstoffe (IL-6, TNF- α) als Stimuli für die Indolamin-2,3-Dioxygenase[84]. An Ratten zeigten Kim et al. eine vermehrte IDO1-Expression über den JAK/STAT-Signalweg nach vorheriger intra-hippocampaler Applikation von IL-6[87]. Zusätzlich fördert das Zytokin IL-6 über eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse die Freisetzung von Cortisol. Cortisol wiederum regt das leberständige Enzym TDO an[88]. Beide Enzyme IDO1 und TDO bauen Tryptophan über Kynurenin ab. Ähnlich wird angenommen, dass eine erhöhte KMO-Aktivität durch Entzündungsstimuli vermittelt wird, was möglicherweise eine Erklärung für die erhöhten Quinolinsäure-Spiegel darstellt[11, 89]. Die erläuterten Mechanismen stimmen mit den präsentierten Ergebnissen überein und stützen die Hypothese: „Inflammatorische Signalmoleküle führen zu einer IDO-vermittelten erhöhten Aktivität des Kynurenin-Metabolismus.“, eines hochregulierten Kynurenin-Stoffwechsels durch inflammatorische Reize. Dies wird durch eine negative Korrelation des entzündungshemmenden TGF- β mit Kynurenin untermauert. Ob dieser Effekt IDO-vermittelt ist bleibt aus den vorliegenden Daten unklar.

5.2 Kynurenin-Stoffwechselmetabolite

Nach der körperlichen Belastung demonstrieren die Daten signifikante Veränderungen in der freien Tryptophan-Konzentration und im KYN/TRP-Verhältnis (s. Abbildung 2). In der Kontrollgruppe stieg der freie Tryptophan-Spiegel zwischen t0 und t1 an und wies höher Werte im Vergleich zur Interventionsgruppe auf. Das freie Tryptophan wird maßgeblich über die Nahrungszufuhr und den Abbau, für die Synthese weiterer biologisch aktiver Stoffe, reguliert[39]. Beide Gruppen erhielten eine Stunde vor der Intervention das übliche Krankenhausessen. Das in der Mahlzeit erhaltenen Tryptophan wie auch die Resorption von nicht veresterten freien Fettsäuren (NEFA) führen zu einem erhöhten Spiegel an freiem Tryptophan im Blut. NEFA verdrängen Tryptophan aus seiner Bindung mit Albumin und erhöht damit die Menge an freiem Tryptophan [90]. Darüber hinaus zeigten Studien an Nagetieren und Menschen, dass eine erhöhte Katecholaminfreisetzung, die durch Bewegung induziert wird, zu einer vermehrten Lipolyse mit Freisetzung von NEFA führt [37, 91-94]. Auch die Freisetzung von Insulin durch die Mahlzeit kann den Tryptophan-Anstieg verstärken, so konnte durch eine Kohlenhydratreiche-Mahlzeit oder eine alleinige Insulingabe ein Anstieg der Aminosäure im Plasma bei Ratten nachgewiesen werden[95]. Das Zusammenspiel dieser Faktoren ist vermutlich für die zunehmenden Tryptophan-Spiegel im Blut der Kontrollgruppe verantwortlich.

Der ausbleibende Anstieg von Tryptophan in der Interventionsgruppe lässt einen vermehrten Abbau der Aminosäure über den Kynurenin-Stoffwechselweg während der sportlichen Belastung vermuten. Auch in trainierten Athleten konnte eine Reduktion der Tryptophan-Konzentration im Serum um 12% nach einem erschöpfenden Ausdauertraining nachgewiesen werden[67]. Ein weiterer Mechanismus, der den Anstieg in der Interventionsgruppe mindert, kann eine erhöhte Aufnahme von Tryptophan in das Gehirn des Menschen sein[93]. Blomstrand et al. beschrieben eine um 100% erhöhte Aufnahme von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn älterer Männer nach einem 60-minütigen Ausdauertraining[96]. Darüber hinaus ist eine Aminosäureaufnahme für die Proteinbiosynthese in den Muskelzellen denkbar[97]. Der Tryptophan-Spiegel im Blut hat in den Morgensunden seinen Zenit und nimmt im Tagesverlauf ab. Daher können diurnale Rhythmen als Einfluss auf die Steigenden Tryptophan-Werte in der Kontrollgruppe weitgehend ausgeschlossen werden[98].

Die Hypothese: „Eine einmalige körperliche Belastung führt bei Prostatakrebspatienten zu einer Beeinflussung des Tryptophan Abbaus über den Kynurenin-Metabolismus.“

kann durch die Ergebnisse und geschilderten Erklärungen teilweise bestätigt werden. Ein Abbau über den Kynurenin-Metabolismus bleibt vage und kann anhand der Daten nicht abschließend geklärt werden.

Weitere signifikante Änderungen durch die Intervention konnten in den gemessenen Zwischen- und Endprodukten des Kynurenin-Stoffwechsels nicht nachgewiesen werden. Unterschiede in der untersuchten Stichprobenpopulation oder in den angewandten Trainingsmethoden könnten die Ursache für fehlende Veränderungen sein. So ergaben vorwiegend Studien an gesunden Probanden, dass Ausdauertraining Kynurensäure und Quinolinsäure ansteigen lässt[61, 63]. Schlitter et al. konnten einen Anstieg von Kynurensäure innerhalb der ersten Stunde nach einem Ausdauertraining darstellen[59]. Gleichzeitig führte ein hoch intensives exzentrisches Training nicht zu einer erhöhten Kynurensäure-Konzentration im Plasma[59]. Weitere Untersuchungen im Vorhinein beschrieben eine Zunahme von Kynurenin im Plasma als Reaktion auf eine akute sportliche Betätigung[11, 67, 74, 99].

Akut freigesetzte, trainingsinduzierte Botenstoffe und die damit verbundene Induktion von Schlüsselenzymen des Kynurenin-Metabolismus (IDO und TDO) sind eine denkbare Begründung für die kurzzeitige Erhöhungen der Kynurenin-Spiegel. Die chronischen, entzündungshemmenden Anpassungsvorgängen von Sport auf das Immunsystems hingegen führen vermutlich langfristig zu einer verminderten Aktivität von IDO und TDO [11]. Zusätzlich wird durch sportliche Betätigung nachhaltig eine vermehrte Genexpression von Kynurenin abbauenden Enzymen induziert [68, 70, 71, 100]. Beide Mechanismen verhindern folglich eine pathologische Akkumulation von Kynurenin, sowie weiterer Zwischenprodukte. Das könnte der maßgebliche Grund für die positiven Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf Erkrankungen mit verändertem Kynureninstoffwechsel sein. Eine neuroprotektive Wirkung auf den Körper hat beispielsweise der erhöhte Abbau von Kynurenin zu Quinolinsäure und Kynurensäure, die beide nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können [11, 39]. Ähnlich vorteilhafte Einflüsse eines beschleunigten Metabolitabbaus auf die Bekämpfung von Tumorerkrankungen lassen sich durch eine Beeinflussung der lokalen Immunabwehr und Mikroumgebung vermuten. Möglicherweise vermindert die schnellere Verstoffwechselung von Metaboliten die hemmende Wirkung zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen und stärkt dementsprechend die immunsystemvermittelte Tumorabwehr. Ebenso würde durch eine verminderte IDO-Aktivität sowohl die Neovaskularisierung als auch die Metastasierungsfähigkeit des Tumors gesenkt werden.

Bei dem KYN/TRP-Verhältnis konnte ein Zeiteffekt in der Kontrollgruppe, als auch ein Interaktionseffekt zwischen beiden Gruppen gezeigt werden. Dieser Unterschied wird mutmaßlich durch den Anstieg von Tryptophan im Plasma der ruhenden Studiengruppe begründet. Verschiedene Kynurenin-Metabolite, einschließlich des KYN/TRP-Quotienten, werden bei Prostatakrebs und weiteren entzündlichen sowie chronischen Erkrankungen diskutiert. Besonders in Zellkulturstudien wurde das Verhältnis von Kynurenin zu Tryptophan als Aktivitätsparameter für IDO herangezogen[101, 102]. Der KYN/TRP-Quotient kann im Organismus auf vielfältige Weise manipuliert werden. Erst unlängst wurde von Badawy et al. erörtert, welche verschiedenen Einflussfaktoren im menschlichen Körper das Verhältnis von Kynurenin zu Tryptophan beeinflussen und damit den diagnostischen Wert dieses Parameters im Hinblick auf die Aktivität von IDO einschränken[103]. So verändern neben TDO weitere Enzyme des Kynureninpfades (KMO, KYNU und KAT) das Serumlevel von Kynurenin. Die Konzentration des freien Tryptophans im Serum, welches nicht mehr an Plasmaproteine gebunden ist, wird maßgeblich durch NEFA und Albumin bestimmt. Trotzdem deuten die dargestellten Effekte auf Aktivitätsveränderungen entlang des Kynurenin-Stoffwechselweges hin. Um genaue Mechanismen aufzudecken, sollten in zukünftige Untersuchungen die Enzymexpression und Aktivität in relevanten und zugänglichen Geweben (Leber, Immunzellen, Skelettmuskulatur) bestimmt und eingeschlossen werden.

5.3 Inflammationsmarker IL-6, TGF- β und TNF- α

Als vermittelndes Element, eines durch Sport veränderten Tryptophan-Kynurenin-Pfades, wurden die pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α neben dem anti-inflammatorischen TGF- β betrachtet.

Bei TGF- β zeigte sich ein Interaktionseffekt zwischen den beiden Gruppen (s. Abbildung 3). Dabei konnte in der Interventionsgruppe nach der sportlichen Belastung ein höheres Niveau im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Ähnliche Resultate wurden bei jungen und gesunden Menschen nach körperlicher Betätigung nachgewiesen[104]. Wodurch der Anstieg zustande kommt, ist wissenschaftlich noch nicht geklärt. Zwar konnten im M. gastrocnemius bei Ratten nach einer einstündigen Ausdauerbelastung eine zwei- bis vierfach erhöhte Expression von TGF- β codierender mRNA nachgewiesen werden[105]. Dies ist jedoch nicht für die erhöhten Protein-Spiegel von TGF- β im Serum verantwortlich[106]. Knochengewebe und die glatten Muskelzellen in Gefäßen kommen als weitere Syntheseorte in Frage[107, 108]. In der Literatur wird der TGF- β Anstieg oft

mit dem Beginn von Anpassungsprozessen auf zellulärer Ebene im menschlichen Organismus nach körperlicher Aktivität in Verbindung gebracht[107], es kann aber auch auf eine frühe Zunahme der entzündungshemmenden Kapazität durch körperliche Aktivität hinweisen. Dennoch sind die verfügbaren Daten über diesen Zusammenhang sehr begrenzt und es fehlen weiterführende Studien. Während der Progression des Prostatakarzinoms nimmt TGF- β gegensätzliche Rollen ein[109]. Hohe Konzentrationen in Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien sind mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert[109]. Ursächlich ist eine Immunsuppression in der Mikroumgebung des Tumors, sowie ein gleichzeitiger Verlust des TGF- β -Rezeptors auf der Zelloberfläche welche den Tumor widerstandsfähig gegen die anti-proliferativen, anti-angiogenetischen und pro-apoptotischen Effekte macht[110]. Durch eine vermehrte Vaskularisierung steigt die Wahrscheinlichkeit der Metastasenbildung[111]. Ob die im Blut gemessenen Effekte auch die Mikroumgebung des Tumors widerspiegeln, bleibt unklar.

Der Anstieg von IL-6 durch körperliche Aktivität, wie er in vielen vorausgehenden Studien beschrieben wurde, konnte in unserer Untersuchung nicht festgestellt werden[112]. Die Nahrungsaufnahme wirkt sich nicht nur auf das freie Tryptophan aus, sondern auch die erfolgte Kohlenhydrataufnahme aus der Mahlzeit beeinflusst die Produktion von IL-6 während des Trainings[112, 113]. Die Einnahme von 6% Kohlenhydraten vs. Placebo Getränken verminderte die IL-6 Produktion des Muskels nach einer 2,5-stündigen Ausdauerbelastung von Marathonläufern[113]. Der Plasmaspiegel von IL-6 wird maßgeblich durch die Trainingsintensität, Dauer, beanspruchte Muskelmasse und die Ausdauerleistungsfähigkeit bedingt [78, 112, 114, 115]. Sowohl die Kohlenhydrataufnahme und kurze Belastung, als auch die relativ kleine Stichprobe sind hier vermutlich ausschlaggebend für das Ausbleiben einer signifikanten Veränderung.

Für TNF- α gibt es keinen Konsens darüber, ob es mit körperlicher Aktivität zunimmt oder[116-118], wie in unserer Studie, keine veränderten TNF- α Konzentrationen im Plasma vorliegen[119, 120]. Auf Prostatatumore hat TNF- α eine dichotome Wirkung. Einerseits beeinträchtigt es die Vaskularisierung und stimuliert die Antitumor-Immunität. Andererseits verringert es die Apoptose, erleichtert die Metastasenbildung und fördert die Proliferation[121].

5.4 Limitationen

Aus dem Pilotstudiendesign und den durchgeführten Messungen ergeben sich Einschränkungen, welche die Aussagekraft der dargestellten Ergebnisse dämpft. Drei Probanden überschritten die von dem empfohlenen Testprotokoll für Krebspatienten vorgesehene Testdauer von 20 Minuten in der Spiroergometrie [122]. Dies führte unter Umständen bei den drei Probanden wahrscheinlich zu einer falsch hohen Einschätzung der Belastung auf dem Fahrradergometer. Bei der Mehrheit von 21 Probanden wurde das Testprotokoll adäquat angewandt.

Nicht nur nach der Intervention sollten weitere Biomarker bezüglich des Kynurenin-Pfades bestimmt werden, um die genaue Ebene der Beeinflussung zu ermitteln. Auch die Messung von Entzündungsmarkern könnte bei einer früheren Bestimmung, vor der Gruppenzuteilung, als Stratifikationsfaktor für die Randomisierung genutzt werden.

Obwohl alle Teilnehmer zur gleichen Tageszeit eine Mahlzeit erhielten, war es ihnen überlassen, wie viel sie essen wollten. Deshalb wären standardisiert zubereitete Mahlzeiten eine Möglichkeit, den Einfluss der unterschiedlichen Nahrungsaufnahme weiter zu reduzieren. Die aus dem Pilotdesign resultierende kleine Stichprobe mindert zwar die Power der Studie. Ziel war es jedoch erste Effekte auf die untersuchten Biomarker zu erfassen, um zukünftige stärker gepowerte Studien adäquat zu gestalten.

6 Zusammenfassung

Aufgrund der hohen Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms besteht dringender Handlungsbedarf im Bereich Therapie und Prävention der Erkrankung. Sportliche Betätigung könnte durch seinen positiven Einfluss auf die Entstehung, Progression und Reduzierung der Nebenwirkungen zunehmend an Relevanz gewinnen. Ein möglicher Mechanismus ist die Beeinflussung des Kynurenin-Metabolismus durch Bewegung. Der Stoffwechselweg ist in Prostatakrebszellen dysreguliert und trägt zum Fortschreiten der Krankheit bei.

Dabei untersuchte die Pilotstudie bei Prostatakrebspatienten den Einfluss einer einmaligen Ausdauerbelastung auf Inflammationsmarker, welche mit dem Tryptophan-Abbau über Kynurenin in Verbindung gebracht werden. Dafür wurden für die kontrolliert, randomisierte Studie 24 Patienten, die an Prostatakrebs leiden, in zwei Gruppen eingeteilt, wovon eine als Interventionsgruppe diente, während die andere die Kontrollgruppe darstellte. Die Kontrollgruppe verblieb ohne eine forcierte körperliche Belastung, die Interventionsgruppe hingegen wurde für eine halbe Stunde bei 75% ihrer maximalen Sauerstoffaufnahme auf einem Fahrradergometer belastet. Vor der Belastung (t0) und im Anschluss an diese (t1) wurden die Metabolite Kynurenin, Tryptophan, Kynurensäure, Quinolinsäure, sowie diverse Entzündungsmarker (IL6, TNF- α , TGF- β) im Blutserum bestimmt. Dabei zeigte sich, dass vor der Intervention bei den Probanden eine positive Korrelation zwischen Kynurenin, Tryptophan, Quinolinsäure und pro-inflammatorischen Zytokinen vorlag. Nach einmaliger Belastung konnten zusätzlich Interventionseffekte für Tryptophan, das KYN/TRP-Verhältnis und TGF- β nachgewiesen werden.

Zusammenfassend demonstrieren unsere Ergebnisse, dass ein akuter Belastungsreiz bei Prostatakrebspatienten im Vergleich zu einer passiven Kontrollgruppe auf einen gesteigerten Abbau von Tryptophan hindeutet. Die Ausgangswerte vor der Intervention bekräftigen, dass die inflammatorischen Zytokine (IL-6/TNF- α) den Kynurenin-Stoffwechsel hochregulieren.

7 Fazit und Ausblick

Auch wenn diese Untersuchung keine wesentlichen Mechanismen der beobachteten Effekte liefert, zeigt sie dennoch einen vermehrten Abbau von Tryptophan, mutmaßlich über den Kynurenin-Pfad, nach einer einmaligen Belastung in der untersuchten Studienpopulation. Außerdem bestätigen die Ausgangskorrelationen den Zusammenhang zwischen Entzündung und dem Kynurenin-Signalweg.

Die Ergebnisse können dabei helfen, größer angelegte Langzeitstudien mit mehreren Trainingsinterventionen adäquat zu planen. Zukünftige Trainingsstudien sollten sowohl akute als auch langfristige Auswirkungen auf den Kynurenin-Signalweg erfassen und zusätzlich die Enzymexpression in weiteren Geweben einbeziehen. Weitere Erkenntnisse würden eine gezieltere Primär- und Tertiärprävention ermöglichen, zum Beispiel mit der Erstellung individueller Trainingspläne für Krebspatienten, welche den Krankheitsverlauf nachhaltig positiv beeinflussen.

8 Literaturverzeichnis

1. Amboss, Prostatakarzinom, <https://next.amboss.com/de/article/Ji0ssf#Z8177a7d89a41809da02205b21a7b3283> (Zuletzt besucht am 04.01.2021).
2. Todesursachen in Deutschland, S. Bundesamt, Editor. 2017, Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, 2015.
3. Volker Rohde, A.K. and J.W.u.M.v.P. Aidelsburger, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36, Prostataerkrankungen*. Januar 2007, Robert Koch-Institut.
4. Walsh, N.P., et al., *Position statement. Part one: Immune function and exercise*. Exerc Immunol Rev, 2011. **17**: p. 6-63.
5. Schmitz, K.H., et al., *Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(6): p. 468-484.
6. Campbell, K.L., et al., *Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable*. Med Sci Sports Exerc, 2019. **51**(11): p. 2375-2390.
7. Bourke, L., et al., *Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2016. **69**(4): p. 693-703.
8. Keogh, J.W. and R.D. MacLeod, *Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review*. J Pain Symptom Manage, 2012. **43**(1): p. 96-110.
9. Friedenreich, C.M. and I. Thune, *A review of physical activity and prostate cancer risk*. Cancer Causes Control, 2001. **12**(5): p. 461-75.
10. Shephard, R.J., *Physical Activity and Prostate Cancer: An Updated Review*. Sports Med, 2017. **47**(6): p. 1055-1073.
11. Joisten, N., et al., *Exercise and the Kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training*. Exerc Immunol Rev, 2020. **26**: p. 24-42.
12. Joisten, N., et al., *Physical Exercise as Kynurenine Pathway Modulator in Chronic Diseases: Implications for Immune and Energy Homeostasis*. International journal of tryptophan research : IJTR, 2020. **13**: p. 1178646920938688-1178646920938688.
13. Platten, M., et al., *Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond*. Nature Reviews Drug Discovery, 2019. **18**(5): p. 379-401.
14. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 618-629.
15. Benke, I.N., et al., *Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Ann Oncol, 2018. **29**(5): p. 1154-1179.
16. Keum, N., et al., *Association of Physical Activity by Type and Intensity With Digestive System Cancer Risk*. JAMA Oncol, 2016. **2**(9): p. 1146-53.
17. Nystoriak, M.A. and A. Bhatnagar, *Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2018. **5**(135).

18. Stout, N.L., et al., *A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017)*. PM&R, 2017. **9**(9, Supplement 2): p. S347-S384.
19. Mcleod, J.C., T. Stokes, and S.M. Phillips, *Resistance Exercise Training as a Primary Countermeasure to Age-Related Chronic Disease*. Frontiers in Physiology, 2019. **10**(645).
20. Stensvold, D., et al., *Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults-the Generation 100 study: randomised controlled trial*. Bmj, 2020. **371**: p. m3485.
21. MacInnis, R.J. and D.R. English, *Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(8): p. 989-1003.
22. Brawley, O.W., et al., *5-Alpha-reductase inhibition and prostate cancer prevention*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994. **3**(2): p. 177-82.
23. Swerdloff, R.S., et al., *Dihydrotestosterone: Biochemistry, Physiology, and Clinical Implications of Elevated Blood Levels*. Endocr Rev, 2017. **38**(3): p. 220-254.
24. Dessypris, A., K. Kuoppasalmi, and H. Adlercreutz, *Plasma cortisol, testosterone, androstenedione and luteinizing hormone (LH) in a non-competitive marathon run*. J Steroid Biochem, 1976. **7**(1): p. 33-7.
25. Morville, R., et al., *Plasma variations in testicular and adrenal androgens during prolonged physical exercise in man*. Ann Endocrinol (Paris), 1979. **40**(5): p. 501-10.
26. Wheeler, G.D., et al., *Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners*. Jama, 1984. **252**(4): p. 514-6.
27. Hackney, A.C., W.E. Sinning, and B.C. Bruot, *Reproductive hormonal profiles of endurance-trained and untrained males*. Med Sci Sports Exerc, 1988. **20**(1): p. 60-5.
28. Hackney, A.C., W.E. Sinning, and B.C. Bruot, *Hypothalamic-pituitary-testicular axis function in endurance-trained males*. Int J Sports Med, 1990. **11**(4): p. 298-303.
29. Campos, C., et al., *Exercise and prostate cancer: From basic science to clinical applications*. Prostate, 2018. **78**(9): p. 639-645.
30. Shacter, E. and S.A. Weitzman, *Chronic inflammation and cancer*. 2002.
31. Chai, E.Zhi P., et al., *Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer*. Biochemical Journal, 2015. **468**(1): p. 1-15.
32. Kenfield, S.A., et al., *Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study*. Journal of Clinical Oncology, 2011. **29**(6): p. 726.
33. Feder-Mengus, C., et al., *High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer*. Eur J Cancer, 2008. **44**(15): p. 2266-75.
34. Kallberg, E., et al., *Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity influence tumor growth in the TRAMP prostate cancer model*. Prostate, 2010. **70**(13): p. 1461-70.
35. Rodríguez-Blanco, G., et al., *Serum kynurenine/tryptophan ratio is not a potential marker for detecting prostate cancer*. Clin Biochem, 2014. **47**(13-14): p. 1347-8.
36. Banzola, I., et al., *Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Induced by IFN- γ and TNF- α as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression*. Frontiers in Immunology, 2018. **9**(1051).

37. Badawy, A.A., *Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements*. Neuropharmacology, 2017. **112**(Pt B): p. 248-263.
38. Metz, R., et al., *Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan*. Cancer Res, 2007. **67**(15): p. 7082-7.
39. Cervenka, I., L.Z. Agudelo, and J.L. Ruas, *Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health*. Science, 2017. **357**(6349): p. eaaf9794.
40. Guillemin, G.J., et al., *Characterization of the kynurenine pathway in human neurons*. J Neurosci, 2007. **27**(47): p. 12884-92.
41. Guillemin, G.J., et al., *Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons*. Glia, 2005. **49**(1): p. 15-23.
42. Salter, M. and C.I. Pogson, *The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes*. Biochem J, 1985. **229**(2): p. 499-504.
43. Nakamura, T., H. Shinno, and A. Ichihara, *Insulin and glucagon as a new regulator system for tryptophan oxygenase activity demonstrated in primary cultured rat hepatocytes*. J Biol Chem, 1980. **255**(16): p. 7533-5.
44. Théate, I., et al., *Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues*. Cancer Immunol Res, 2015. **3**(2): p. 161-72.
45. Mellor, A.L., H. Lemos, and L. Huang, *Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Tolerance: Where Are We Now?* Front Immunol, 2017. **8**: p. 1360.
46. Kudo, Y. and C.A. Boyd, *Characterisation of L-tryptophan transporters in human placenta: a comparison of brush border and basal membrane vesicles*. J Physiol, 2001. **531**(Pt 2): p. 405-16.
47. Silk, J.D., et al., *IDO Induces Expression of a Novel Tryptophan Transporter in Mouse and Human Tumor Cells*. The Journal of Immunology, 2011. **187**(4): p. 1617-1625.
48. Fallarino, F., et al., *T cell apoptosis by tryptophan catabolism*. Cell Death Differ, 2002. **9**(10): p. 1069-77.
49. Metz, R., et al., *IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: A novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan*. Oncoimmunology, 2012. **1**(9): p. 1460-1468.
50. van Baren, N. and B.J. Van den Eynde, *Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 34.
51. Munn, D.H., et al., *Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism*. J Exp Med, 1999. **189**(9): p. 1363-72.
52. Mándi, Y. and L. Vécsei, *The kynurenine system and immunoregulation*. J Neural Transm (Vienna), 2012. **119**(2): p. 197-209.
53. Munn, D.H. and A.L. Mellor, *Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses*. Trends Immunol, 2013. **34**(3): p. 137-43.
54. D'Amato, N.C., et al., *A TDO2-AhR signaling axis facilitates anoikis resistance and metastasis in triple-negative breast cancer*. Cancer Res, 2015. **75**(21): p. 4651-64.
55. Opitz, C.A., et al., *An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor*. Nature, 2011. **478**(7368): p. 197-203.

56. Novikov, O., et al., *An Aryl Hydrocarbon Receptor-Mediated Amplification Loop That Enforces Cell Migration in ER-/PR-/Her2- Human Breast Cancer Cells*. Mol Pharmacol, 2016. **90**(5): p. 674-688.
57. Mondal, A., et al., *IDO1 is an Integral Mediator of Inflammatory Neovascularization*. EBioMedicine, 2016. **14**: p. 74-82.
58. Smith, C., et al., *IDO is a nodal pathogenic driver of lung cancer and metastasis development*. Cancer Discov, 2012. **2**(8): p. 722-35.
59. Schlittler, M., et al., *Endurance exercise increases skeletal muscle kynurenine aminotransferases and plasma kynurenic acid in humans*. Am J Physiol Cell Physiol, 2016. **310**(10): p. C836-40.
60. Millischer, V., et al., *Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017. **13**: p. 967-972.
61. Lewis, G.D., et al., *Metabolic signatures of exercise in human plasma*. Sci Transl Med, 2010. **2**(33): p. 33ra37.
62. Allison, D.J., et al., *Exercise training impacts skeletal muscle gene expression related to the kynurenine pathway*. American journal of physiology. Cell physiology, 2019. **316**(3): p. C444-C448.
63. Mudry, J.M., et al., *Direct effects of exercise on kynurenine metabolism in people with normal glucose tolerance or type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2016. **32**(7): p. 754-761.
64. Melancon, M.O., D. Lorrain, and I.J. Dionne, *Changes in markers of brain serotonin activity in response to chronic exercise in senior men*. Appl Physiol Nutr Metab, 2014. **39**(11): p. 1250-6.
65. Zimmer, P., et al., *Resistance Exercise Reduces Kynurenine Pathway Metabolites in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy*. Frontiers in Oncology, 2019. **9**(962).
66. Herrstedt, A., et al., *Exercise-mediated improvement of depression in patients with gastro-esophageal junction cancer is linked to kynurenine metabolism*. Acta Oncologica, 2019. **58**(5): p. 579-587.
67. Strasser, B., et al., *Effects of Exhaustive Aerobic Exercise on Tryptophan-Kynurenine Metabolism in Trained Athletes*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0153617.
68. Agudelo, Leandro Z., et al., *Skeletal Muscle PGC-1 α 1 Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression*. Cell, 2014. **159**(1): p. 33-45.
69. Arany, Z., *PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease*. Curr Opin Genet Dev, 2008. **18**(5): p. 426-34.
70. Civen, M. and W.E. Knox, *The independence of hydrocortisone and tryptophan inductions of tryptophan pyrrolase*. J Biol Chem, 1959. **234**(7): p. 1787-90.
71. Prendergast, G.C., et al., *Indoleamine 2,3-Dioxygenase and Its Therapeutic Inhibition in Cancer*. Int Rev Cell Mol Biol, 2018. **336**: p. 175-203.
72. Hennings, A., et al., *Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization - results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA*. Psychiatry Res, 2013. **210**(3): p. 925-33.
73. Küster, O.C., et al., *Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway*. J Alzheimers Dis, 2017. **59**(3): p. 1097-1111.

74. Bansal, J., et al., *Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training*. J Neuroimmunol, 2018. **314**: p. 101-105.
75. Schenk, A., et al., *Effect of a Single Bout of Aerobic Exercise on Kynurenine Pathway Metabolites and Inflammatory Markers in Prostate Cancer Patients—A Pilot Randomized Controlled Trial*. Metabolites, 2020.
76. Morville, T., et al., *Plasma Metabolome Profiling of Resistance Exercise and Endurance Exercise in Humans*. Cell Rep, 2020. **33**(13): p. 108554.
77. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6*. Physiol Rev, 2008. **88**(4): p. 1379-406.
78. Petersen, A.M. and B.K. Pedersen, *The anti-inflammatory effect of exercise*. J Appl Physiol (1985), 2005. **98**(4): p. 1154-62.
79. Steensberg, A., et al., *Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole-body glucose disposal in healthy humans*. J Physiol, 2003. **548**(Pt 2): p. 631-8.
80. Pedersen, B.K. and H. Ullum, *NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action*. Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(2): p. 140-6.
81. Pedersen, L., et al., *Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution*. Cell Metab, 2016. **23**(3): p. 554-62.
82. Woods, J.A., et al., *Exercise increases inflammatory macrophage antitumor cytotoxicity*. J Appl Physiol (1985), 1993. **75**(2): p. 879-86.
83. Hernandez, D.J., et al., *Contemporary evaluation of the D'amico risk classification of prostate cancer*. Urology, 2007. **70**(5): p. 931-935.
84. Fujigaki, S., et al., *Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN-gamma-independent mechanism*. Eur J Immunol, 2001. **31**(8): p. 2313-8.
85. Werner, E.R., et al., *Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma*. Life Sci, 1987. **41**(3): p. 273-80.
86. Taylor, M.W. and G.S. Feng, *Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism*. Faseb j, 1991. **5**(11): p. 2516-22.
87. Kim, H., et al., *Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression*. J Clin Invest, 2012. **122**(8): p. 2940-54.
88. Anderson, G., et al., *Increased IL-6 trans-signaling in depression: focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression*. Pharmacol Rep, 2013. **65**(6): p. 1647-54.
89. Wurfel, B.E., et al., *Serum kynurenic acid is reduced in affective psychosis*. Translational Psychiatry, 2017. **7**(5): p. e1115-e1115.
90. Bohnet, J.P. and R.C. Feldhoff, *Effects of nonenzymatic glycosylation and fatty acids on tryptophan binding to human serum albumin*. Biochem Pharmacol, 1992. **43**(8): p. 1829-34.
91. Horowitz, J.F. and S. Klein, *Lipid metabolism during endurance exercise*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(2 Suppl): p. 558s-63s.
92. Chaouloff, F., et al., *Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat*. Br J Pharmacol, 1985. **86**(1): p. 33-41.

93. Melancon, M.O., D. Lorrain, and I.J. Dionne, *Exercise increases tryptophan availability to the brain in older men age 57-70 years*. Med Sci Sports Exerc, 2012. **44**(5): p. 881-7.
94. Ohta, M., et al., *[Clinical biochemical evaluation of central fatigue with 24-hour continuous exercise]*. Rinsho Byori, 2005. **53**(9): p. 802-9.
95. Fernstrom, J.D. and R.J. Wurtman, *Elevation of plasma tryptophan by insulin in rat*. Metabolism, 1972. **21**(4): p. 337-342.
96. Blomstrand, E., et al., *Effect of carbohydrate ingestion on brain exchange of amino acids during sustained exercise in human subjects*. Acta Physiol Scand, 2005. **185**(3): p. 203-9.
97. Murakami, T. and M. Yoshinaga, *Induction of amino acid transporters expression by endurance exercise in rat skeletal muscle*. Biochem Biophys Res Commun, 2013. **439**(4): p. 449-52.
98. Eriksson, T., et al., *Diurnal rhythm in absolute and relative concentrations of large neutral amino acids in human plasma*. Journal of Psychiatric Research, 1989. **23**(3): p. 241-249.
99. Koliymitra, C., et al., *Do Acute Exercise-Induced Activations of the Kynurenine Pathway Induce Regulatory T-Cells on the Long-Term? - A Theoretical Frame Work Supported by Pilot Data*. J Sports Sci Med, 2019. **18**(4): p. 669-673.
100. Wurfel, B.E., et al., *Serum kynurenine acid is reduced in affective psychosis*. Transl Psychiatry, 2017. **7**(5): p. e1115.
101. Schröcksnadel, K., et al., *Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation*. Clin Chim Acta, 2006. **364**(1-2): p. 82-90.
102. Khan, A., et al., *Noninvasive Serum Metabolomic Profiling Reveals Elevated Kynurenine Pathway's Metabolites in Humans with Prostate Cancer*. J Proteome Res, 2019. **18**(4): p. 1532-1541.
103. Badawy, A.A. and G. Guillemin, *The Plasma [Kynurenine]/[Tryptophan] Ratio and Indoleamine 2,3-Dioxygenase: Time for Appraisal*. Int J Tryptophan Res, 2019. **12**: p. 1178646919868978.
104. Czarkowska-Paczek, B., I. Bartłomiejczyk, and J. Przybylski, *The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise*. J Physiol Pharmacol, 2006. **57**(2): p. 189-97.
105. Breen, E.C., et al., *Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise*. J Appl Physiol (1985), 1996. **81**(1): p. 355-61.
106. Czarkowska-Paczek, B., et al., *The effect of acute and prolonged endurance exercise on transforming growth factor-beta1 generation in rat skeletal and heart muscle*. J Physiol Pharmacol, 2009. **60**(4): p. 157-62.
107. Hering, S., et al., *Circulating transforming growth factor beta1 (TGFbeta1) is elevated by extensive exercise*. Eur J Appl Physiol, 2002. **86**(5): p. 406-10.
108. O'Callaghan, C.J. and B. Williams, *Mechanical strain-induced extracellular matrix production by human vascular smooth muscle cells: role of TGF-beta(1)*. Hypertension, 2000. **36**(3): p. 319-24.
109. Ahel, J., et al., *TGF-BETA IN THE NATURAL HISTORY OF PROSTATE CANCER*. Acta Clin Croat, 2019. **58**(1): p. 128-138.
110. Kim, I.Y., et al., *Loss of expression of transforming growth factor-beta receptors is associated with poor prognosis in prostate cancer patients*. Clin Cancer Res, 1998. **4**(7): p. 1625-30.
111. Wikström, P., J. Damber, and A. Bergh, *Role of transforming growth factor-beta1 in prostate cancer*. Microsc Res Tech, 2001. **52**(4): p. 411-9.

112. Pedersen, B.K., A. Steensberg, and P. Schjerling, *Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects*. J Physiol, 2001. **536**(Pt 2): p. 329-37.
113. Nehlsen-Cannarella, S.L., et al., *Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running*. J Appl Physiol (1985), 1997. **82**(5): p. 1662-7.
114. Febbraio, M.A. and B.K. Pedersen, *Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles*. Faseb j, 2002. **16**(11): p. 1335-47.
115. Pedersen, B.K. and L. Hoffman-Goetz, *Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation*. Physiol Rev, 2000. **80**(3): p. 1055-81.
116. Espersen, G.T., et al., *Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood*. Apmis, 1990. **98**(5): p. 395-400.
117. Dufaux, B. and U. Order, *Plasma elastase-alpha 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise*. Int J Sports Med, 1989. **10**(6): p. 434-8.
118. Ostrowski, K., et al., *Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans*. J Physiol, 1999. **515 (Pt 1)**(Pt 1): p. 287-91.
119. Rivier, A., et al., *Release of cytokines by blood monocytes during strenuous exercise*. Int J Sports Med, 1994. **15**(4): p. 192-8.
120. Ullum, H., et al., *Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, or TNF-alpha pre-mRNA in BMNC*. J Appl Physiol (1985), 1994. **77**(1): p. 93-7.
121. Tse, B.W., K.F. Scott, and P.J. Russell, *Paradoxical roles of tumour necrosis factor-alpha in prostate cancer biology*. Prostate Cancer, 2012. **2012**: p. 128965.
122. Scharhag-Rosenberger, F., et al., *Studien zu körperlichem Training bei onkologischen Patienten: Empfehlungen zu den Erhebungsmethoden*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2014. **65**(11): p. 304-313 doi.

9 Anhang

9.1 „Effect of a single bout of aerobic exercise on kynurenine pathway

metabolites and inflammatory markers in prostate cancer patients – a pilot randomized controlled trial”



Article

Effect of a Single Bout of Aerobic Exercise on Kynurenine Pathway Metabolites and Inflammatory Markers in Prostate Cancer Patients—A Pilot Randomized Controlled Trial

Alexander Schenk ^{1,†}, Tobias Esser ^{2,†}, André Knoop ³, Mario Thevis ³, Jan Herden ⁴ , Axel Heidenreich ⁴, Wilhelm Bloch ², Niklas Joisten ¹ and Philipp Zimmer ^{1,*}

¹ Institute for Sport and Sport Science, TU-Dortmund, Otto-Hahn-Str. 3, 44227 Dortmund, Germany; alexander.schenk@tu-dortmund.de (A.S.); niklas.joisten@tu-dortmund.de (N.J.)

² Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute for Cardiology and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Cologne, Germany; tobias95esser@gmail.com (T.E.); w.bloch@dshs-koeln.de (W.B.)

³ Institute of Biochemistry, Center for Preventive Doping Research, German Sport University Cologne, Am Sportpark Müngersdorf 6, 50933 Cologne, Germany; a.knoop@biochem.dshs-koeln.de (A.K.); thevis@dshs-koeln.de (M.T.)

⁴ Department of Urology, Uro-Oncology, Robot Assisted and Reconstructive Surgery, University Hospital Cologne, Kerpenerstr. 62, 50937 Cologne, Germany; jan.herden@uk-koeln.de (J.H.); axel.heidenreich@uk-koeln.de (A.H.)

* Correspondence: philipp.zimmer@tu-dortmund.de

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Schenk, A.; Esser, T.; Knoop, A.; Thevis, M.; Herden, J.; Heidenreich, A.; Bloch, W.; Joisten, N.; Zimmer, P. Effect of a Single Bout of Aerobic Exercise on Kynurenine Pathway Metabolites and Inflammatory Markers in Prostate Cancer Patients—A Pilot Randomized Controlled Trial. *Metabolites* **2021**, *11*, 4. <https://dx.doi.org/10.3390/metabo11010004>

Received: 20 November 2020

Accepted: 21 December 2020

Published: 23 December 2020

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The kynurenine (KYN) pathway gains growing research interest concerning the genesis, progression and therapy of solid tumors. Previous studies showed exercise-induced effects on metabolite levels along the KYN pathway. Modulations of the KYN pathway might be involved in the positive impact of exercise on prostate cancer progression and mortality. The objective of this trial was to investigate whether a single-physical exercise alters tryptophan (TRP) metabolism and related inflammatory markers in this population. We conducted a randomized controlled trial with 24 patients suffering from prostate cancer. While the control group remained inactive, the intervention group performed a 30-min aerobic exercise on a bicycle ergometer at 75% of individual VO_{2peak} . Before (t0) and directly after the exercise intervention (t1) KYN, TRP, kynurenic acid, quinolinic acid as well as various inflammation markers (IL6, TNF- α , TGF- β) were measured in blood serum. At baseline, the present sample showed robust correlations between TRP, KYN, quinolinic acid and inflammatory markers. Regarding the exercise intervention, interaction effects for TRP, the KYN/TRP ratio and TGF- β were observed. The results show for the first time that acute physical exercise impacts TRP metabolism in prostate cancer patients. Moreover, baseline associations underline the relationship between inflammation and the KYN pathway in prostate cancer.

Keywords: exercise; physical activity; prostate cancer; kynurenine; tryptophan

1. Introduction

Prostate cancer, as the second most diagnosed malignancy in men, represents the fifth leading cause of death worldwide [1]. Evidence from prospective randomized controlled trials shows that physical exercise is able to improve patients' physical capacity and to reduce disease- and treatment-associated side effects, such as lower body strength, fatigue, quality of life and functional performance [2,3]. Moreover, evidence from epidemiological and bench research suggests that physical exercise may also reduce the development and progress of the disease [2,4]. Increased levels of physical activity were proposed to dramatically reduce prostate-cancer-specific and overall mortality [5]. However, the

molecular mechanisms underlying the multi-level benefits of exercise in prostate cancer patients remain largely unknown. A broad spectrum of potential underlying mechanisms has been investigated in rodents and cell culture studies, whereas evidence in humans is lacking [6,7]. In order to provide population-specific exercise recommendations, a better understanding of the underlying mechanism of exercise-induced benefits is highly warranted.

A distinction is made between the short-term and long-term effects of physical exercise, especially with regard to the effects of physical training on the immune system [8]. In the long-term, the anti-inflammatory potential is raised by reducing fat mass, increasing anti-inflammatory regulatory T-cells and influencing the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in favor of anti-inflammatory cytokines [9,10]. However, short-term effects by a single bout of exercise initially lead to a transient inflammatory reaction [10]. This reaction is reflected by an increase of stress hormones (e.g., epinephrine, norepinephrine and cortisol), cell redistribution and cytokines (e.g., TNF- α , IL-1 β and IL6) [11–13].

Particularly pro-inflammatory cytokines like tumor necrosis factor (TNF- α), interferon-gamma (INF- γ) and interleukin (IL6) can cause a drastic increase in indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity [14–17]. Together with tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO), the two isoenzymes IDO1 and 2 catalyze the initial step of the main metabolic pathway (>95%) of tryptophan (TRP) via the kynurenine (KYN) pathway [18]. In contrast to TDO, which is mainly synthesized and permanently released in the liver, IDO1 is produced in all cell types, mainly as a result of inflammatory stimuli [19–21]. Therefore, the ratio of KYN to TRP (KYN/TRP) is often used to indicate changes in the activity of the extrahepatic enzyme IDO [22]. Physiologically, the degradation of TRP via KYN plays a crucial role in the energy supply of the cell by producing nicotinamide adenine dinucleotides (NAD⁺). While dysregulations at different levels of the KYN metabolism have been described in numerous tumor diseases and diseases with a chronic course and are associated with an influence on the course of disease [23,24].

Interestingly, several downstream metabolites along the KYN pathway impact inflammation, immune response and excitatory neurotransmission [25]. Fallarino et al. showed that 3-hydroxyanthranilic and quinolinic acid induce selective apoptosis in vitro in murine thymocytes and Th1 cells, which contributes to T-cell suppression [26]. Furthermore, studies demonstrate that KYN pathway metabolites mediate the differentiation of regulatory T cells, the activity of NK cells and a reduction of cytotoxic immune cells [27–30].

In addition to other carcinomas, increased IDO activity was observed in patients with prostate cancer [31,32]. Studies in rodents suggest that overexpression of IDO is one of the key mechanisms of local immune suppression and immune evasion in the early stages of tumor progression [33]. IDO1 promotes an inflammatory protumorigenic environment and contributes extensively to neovascularization, which is essential for tumor growth and the formation of metastases [34–36]. Based on the increasing knowledge about the influence of IDO-mediated TRP metabolism on the behavior of tumors, research is progressively focusing on the therapeutic manipulation of the key enzymes IDO1 and TDO [24,37].

Exercise has been identified as a modulator of the KYN-pathway. In both healthy and multiple sclerosis patients, it has been shown that an acute (single bout) of aerobic exercise leads to an increased TRP metabolism via the KYN pathway [38,39]. This could provide an explanation for the positive effects of physical activity on the development and progression of miscellaneous diseases. One possible mechanism would be the effect of IL-6 on IDO activity. IL-6 is secreted by the working muscle during exercise and is known to be increased in the circulation after a single exercise bout [40]. Nevertheless, how exactly and on which level the pathway is influenced is not yet clear and should be investigated.

Recently, two papers have dealt with the effects of exercise on the KYN metabolism in cancer. Zimmer et al. [41] demonstrated that a 12-week resistance exercise program reduced KYN levels in patients with breast cancer undergoing radiotherapy. Similarly, Herrstedt et al. [42] analyzed the effect of a 12-week supervised exercise program in patients with operable gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma undergoing neoadjuvant

chemotherapy on plasma concentrations of KYN downstream metabolites and their relation to depressive symptoms.

According to our current state of knowledge, there is no study investigating the influence of a single bout or chronic physical exercise on the KYN pathway in prostate cancer patients. Therefore, the aim of this pilot randomized controlled trial was to investigate whether a single bout of aerobic exercise impacts KYN pathway metabolite levels and related inflammatory markers in prostate cancer patients.

2. Results

2.1. Participants' Characteristics

Participants' characteristics are listed in Table 1. Both groups did not differ in anthropometric, exercise and clinical data at baseline. Regarding clinical data, one patient in the control group revealed very high prostate-specific antigen (PSA) levels and just got a clinical classification of the tumor tissue, because tumor resection was not possible. Missing data were not provided in the medical reports.

Table 1. Participants' characteristics. Data are presented as mean $\pm$ SD. A *t*-test was used for group comparison of metric data and Pearson- χ^2 -test for normative data (Gleason score, International Society of Urological Pathology (ISUP) classification, risk classification according to D'Amico [43] and tumor state). RQ and Borg values are the maximal achieved values during the baseline graded exercise test (GXT). HR = heart rate, RQ = respiratory quotient.

	Overall (N = 24)	Intervention group (n = 11)	Control group (n = 13)	p-Value
Age [years]	64.9 $\pm$ 8.4	64.6 $\pm$ 7.9	65.6 $\pm$ 7.8	0.927
BMI [kg/m ²]	26.3 $\pm$ 3.7	24.7 $\pm$ 2.9	27.6 $\pm$ 3.9	0.057
HR _{max} [bpm]	145 $\pm$ 29	146 $\pm$ 33	142 $\pm$ 24	0.734
Max Power output [W]	148 $\pm$ 40	148 $\pm$ 40	151 $\pm$ 44	0.994
VO _{2peak} [ml/min/kg]	25.5 $\pm$ 6.3	27.2 $\pm$ 6.3	25.5 $\pm$ 6.9	0.355
RQ _{max}	1.10 $\pm$ 0.06	1.12 $\pm$ 0.05	1.10 $\pm$ 0.6	0.337
Borg _{max}	17 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	0.515
Gleason score	7 (n = 2)	7 (n = 0)	7 (n = 2)	0.474
	7a (n = 8)	7a (n = 4)	7a (n = 4)	
	7b (n = 6)	7b (n = 2)	7b (n = 4)	
	8 (n = 4)	8 (n = 2)	8 (n = 2)	
	9 (n = 4)	9 (n = 3)	9 (n = 1)	
ISUP classification	2 (n = 8)	2 (n = 4)	2 (n = 4)	0.644
	3 (n = 6)	3 (n = 2)	3 (n = 4)	
	4 (n = 4)	4 (n = 2)	4 (n = 2)	
	5 (n = 4)	5 (n = 3)	5 (n = 1)	
	Missing (n = 2)	Missing (n = 0)	Missing (n = 2)	
PSA level [ng/mL]	18.70 $\pm$ 29.04	14.10 $\pm$ 9.47	22.59 $\pm$ 38.80	0.488
Risk classification	High risk (n = 21)	High risk (n = 11)	High risk (n = 10)	0.089
	Intermediate risk (n = 3)	Intermediate risk (n = 0)	Intermediate risk (n = 3)	
	cT2c (n = 1)	cT2c (n = 0)	cT2c (n = 1)	
Tumor state	pT2a (n = 2)	pT2a (n = 0)	pT2a (n = 2)	0.549
	pT2b (n = 1)	pT2b (n = 0)	pT2b (n = 1)	
	pT2c (n = 11)	pT2c (n = 6)	pT2c (n = 5)	
	pT3 (n = 1)	pT3 (n = 1)	pT3 (n = 0)	
	pT3a (n = 4)	pT3a (n = 2)	pT3a (n = 2)	
	pT3b (n = 4)	pT3b (n = 2)	pT3b (n = 2)	

2.2. Baseline Associations between KYN Pathway Outcomes and Inflammatory Markers

Baseline correlations are presented in Figure 1. KYN was positively correlated with IL-6 ($r = 0.544$, $p = 0.009$) and negatively correlated with TGF- β ($r = -0.485$, $p = 0.022$). KYN was also positively correlated with the ratio of IL-6 to TGF- β ($r = 0.630$, $p = 0.002$) and the ratio of TNF- α to TGF- β ($r = 0.471$, $p = 0.031$). The KYN/TRP-ratio, as a marker

of KYN pathway activation, was also positively correlated to IL-6 ($r = 0.503$, $p = 0.017$). Furthermore, quinolinic acid (QA) was positively correlated with IL-6 ($r = 0.425$, $p = 0.049$).

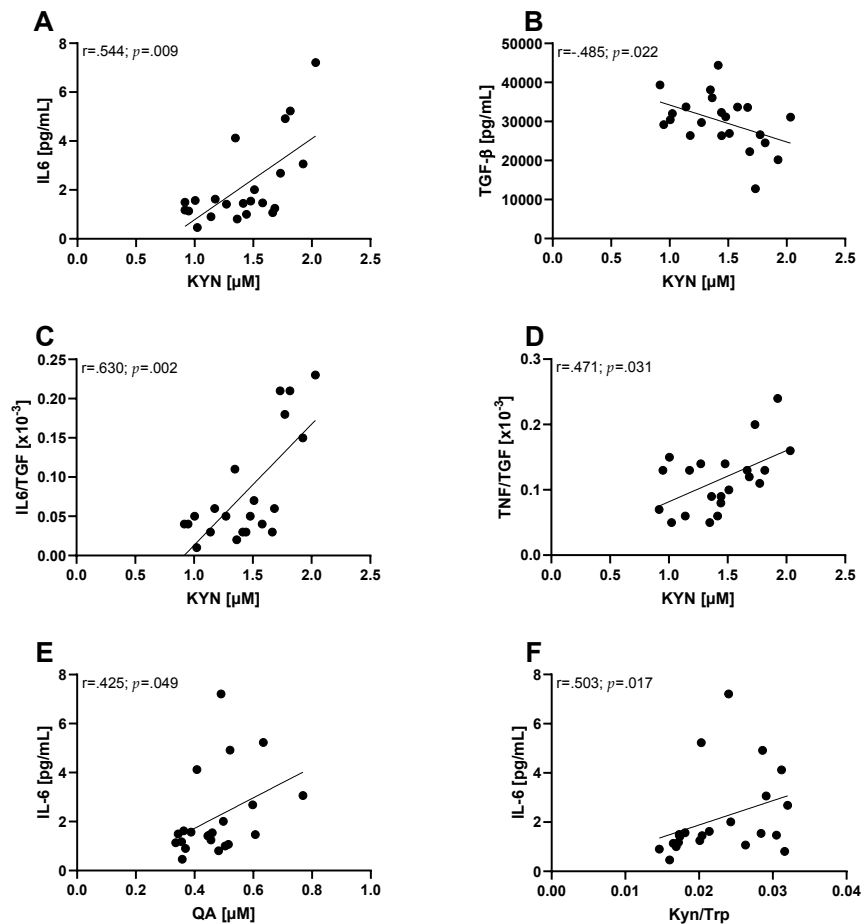


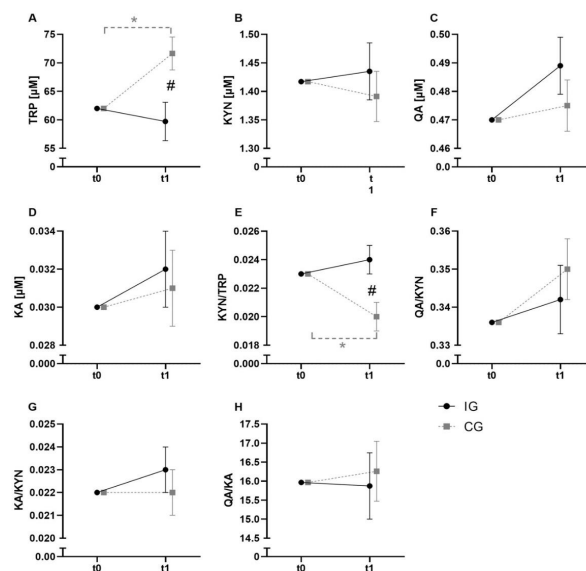
Figure 1. Baseline associations between the KYN pathway and inflammatory markers. Correlations were calculated according to Spearman's coefficients.

2.3. Intervention Effect on the KYN Pathway and Inflammatory Markers

Results of the baseline adjusted ANCOVA main effects are presented in Table 2. Regarding the KYN pathway, a significant (time $\times$ group) interaction effect for TRP was observed. Post-hoc analyses showed a significant increase of TRP in the control group (CG) (t_0 : 67.54 ± 12.33 μ M; t_1 : 76.93 ± 13.53 μ M; $p = 0.004$) leading to higher values in the CG compared to the intervention group (IG) after exercise (CG: 76.93 ± 13.53 μ M; IG: 50.67 ± 7.20 ; $p = 0.019$). No changes in the IG were detected. A significant (time $\times$ group) interaction effect was observed for the KYN/TRP ratio with a significant decline in the CG (t_0 : 0.022 ± 0.006 ; t_1 : 0.019 ± 0.005 ; $p < 0.001$) with lower values in the CG after exercise (CG: 0.019 ± 0.005 ; IG: 0.027 ± 0.006 ; $p < 0.001$). Effects of the intervention on the KYN pathway are presented in Figure 2.

Table 2. Intervention effect on the KYN pathway and inflammatory markers. Data are presented as mean $\pm$ SD. The main effects of the baseline adjusted ANCOVA are time and interaction effects.

Parameter	Group	Point in Time		ANCOVA Time			ANCOVA Interaction (Time $\times$ Group)		
		T0	T1	p	df	F	p	df	F
TRP [μ M]	IG	51.2 $\pm$ 8.2	50.3 $\pm$ 8.0	0.073	1	3.626	0.019	1	6.608
	KG	68.1 $\pm$ 12.9	78.6 $\pm$ 13.0						
KYN [μ M]	IG	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1	0.594	1	0.295	0.523	1	0.425
	KG	1.5 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.4						
QA [μ M]	IG	0.4 $\pm$ 0.05	0.5 $\pm$ 0.04	0.406	1	0.725	0.293	1	1.173
	KG	0.5 $\pm$ 0.13	0.5 $\pm$ 0.13						
KA [μ M]	IG	0.03 $\pm$ 0.006	0.03 $\pm$ 0.006	0.724	1	0.129	0.614	1	0.265
	KG	0.03 $\pm$ 0.011	0.03 $\pm$ 0.011						
KYN/TRP ratio	IG	0.03 $\pm$ 0.006	0.03 $\pm$ 0.006	0.189	1	1.863	<0.001	1	22.790
	KG	0.02 $\pm$ 0.006	0.02 $\pm$ 0.005						
QA/KYN ratio	IG	0.34 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.04	0.426	1	0.662	0.484	1	0.511
	KG	0.34 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.06						
KA/KYN ratio	IG	0.02 $\pm$ 0.004	0.02 $\pm$ 0.005	0.842	1	0.041	0.867	1	0.029
	KG	0.02 $\pm$ 0.004	0.02 $\pm$ 0.005						
QA/KA ratio	IG	16.8 $\pm$ 2.6	15.6 $\pm$ 2.3	0.509	1	0.456	0.747	1	0.107
	KG	16.6 $\pm$ 3.6	16.9 $\pm$ 4.5						
IL-6 [pg/mL]	IG	2.0 $\pm$ 1.3	2.8 $\pm$ 1.5	0.093	1	3.148	0.078	1	3.48
	KG	2.5 $\pm$ 2.2	2.6 $\pm$ 2.1						
TGF- β [ng/mL]	IG	30.5 $\pm$ 5.0	34.9 $\pm$ 10.1	0.028	1	5.735	0.017	1	6.906
	KG	27.8 $\pm$ 7.0	24.8 $\pm$ 34.9						
TNF- α [pg/mL]	IG	3.4 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 0.7	0.012	1	7.88	0.124	1	2.608
	KG	3.4 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 1.1						
TNF- α /TGF- β ratio [$\times 10^{-5}$]	IG	10.6 $\pm$ 4.0	11.2 $\pm$ 3.2	0.004	1	9.914	0.585	1	0.457
	KG	13.1 $\pm$ 6.0	14.1 $\pm$ 5.4						
IL-6/TGF- β ratio [$\times 10^{-5}$]	IG	6.0 $\pm$ 3.3	8.0 $\pm$ 3.7	0.627	1	0.293	0.967	1	0.003
	KG	10.2 $\pm$ 8.7	11.4 $\pm$ 10.9						

**Figure 2.** KYN pathway results of the baseline-adjusted ANCOVA. IG is presented in black color and solid lines, whereas CG is in grey and broken lines. Significant post-hoc results for time effects are indicated by an asterisk (*) and for interaction effect by “#”. The significance level was set to $\alpha \leq 0.05$.

Regarding the inflammatory markers, TGF- β showed a significant time and interaction effect. Post-hoc analyses did not reveal significant changes over time in both groups, but higher values after exercise in the IG (CG: 24.81 ± 5.67 ng/mL; IG: 34.91 ± 10.13 ng/mL; $p = 0.017$). For TNF- α a significant time effect was observed. However, post hoc analyses did not reveal significant changes over time. No significant effects were observed for the TNF- α /TGF- β ratio. Effects of the exercise bout on inflammatory markers are presented in Figure 3.

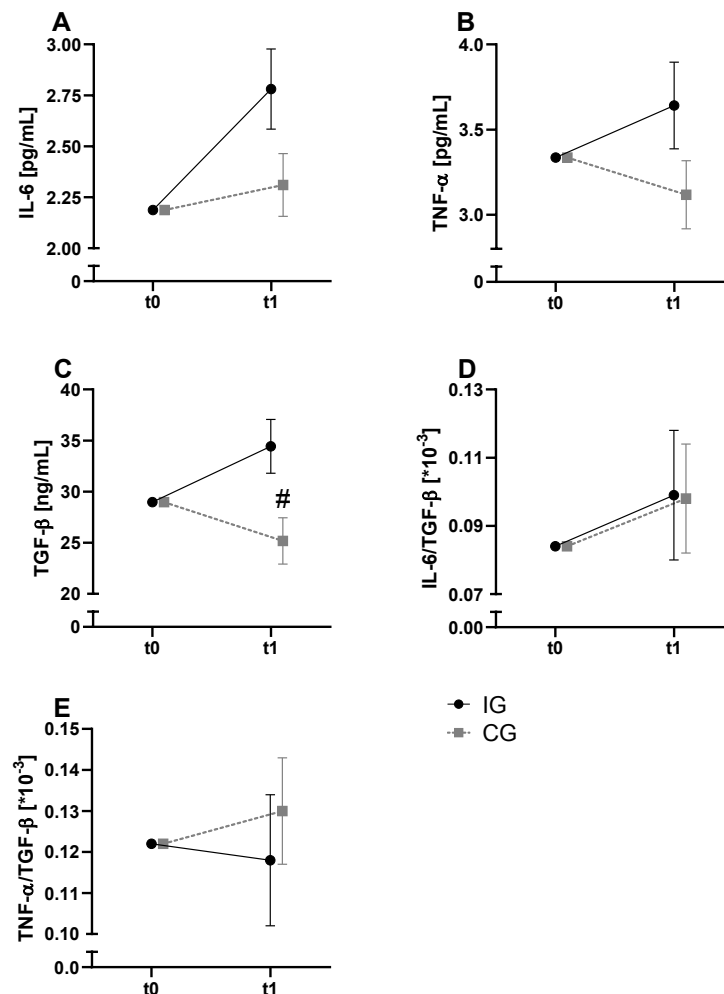


Figure 3. Results of the baseline-adjusted ANCOVA for inflammatory markers. IG is presented in black color and solid lines, whereas CG is in grey and broken lines. Significant post-hoc results for time effects are indicated by an asterisk (*) and for interaction effect by “#”.

3. Discussion

This is the first study investigating the effect of physical exercise on different KYN pathway metabolite levels and related inflammatory markers in prostate cancer patients. Baseline correlations revealed robust associations between KYN pathway parameters and inflammatory markers in the present sample. Overall, our results show that one hour after

a recent meal exercise directly influences the metabolism of TRP in terms of increased tryptophan degradation and a variation of the KYN/TRP ratio compared to the resting control group.

Baseline association revealed positive correlations of IL6 with KYN as well as with quinolinic acid (QA) (Figure 1). Additionally and in line with this, the ratios IL-6/TGF- β and TNF- α /TGF- β show a positive correlation with KYN, connecting higher inflammatory status with higher KYN concentrations. This is supported by a negative correlation of the anti-inflammatory TGF- β with KYN. These results are in line with the hypothesis that especially the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α mediate an increased activity of IDO [14,15]. To the best of our knowledge, no study has demonstrated this relationship between humoral inflammatory markers and KYN pathway parameters in prostate cancer patients yet.

Regarding the exercise intervention, we detected higher TRP levels at post-intervention in the control group compared to the exercise group (Figure 2). Similar observations have been made in previous studies [38]. However, other trials in rodents and humans showed that an increased catecholamine release induced by exercise leads to increased lipolysis with the release of non-esterified fatty acids (NEFAs) [44–48]. NEFAs displace TRP from its binding with albumin, increasing the amount of free TRP [49]. This apparent discrepancy can possibly be attributed to the previous food-intake as well as the resulting different amounts of circulating insulin. However, both groups received the standard hospital dinner in the clinic about one hour before the first blood draw. The intestinal absorption of TRP as well as an increase of NEFAs by meal may lead to an elevation of free TRP in the blood of the control group. The persistent TRP levels in the intervention group might be explained by increased IDO activity, resulting in greater TRP degradation via the kynurenine pathway. In addition, an increased amino acid demand for protein biosynthesis in the skeletal muscle is conceivable [50].

Concerning KYN, we could not see any statistically relevant alterations, although an interaction effect was observed for the KYN/TRP ratio, with lower values in the control group. The decrease in the KYN/TRP ratio in the control group compared to the intervention group can be attributed to the observed elevation of TRP. KYN downstream metabolites and the KYN/TRP ratio are relevant biomarkers in diseases associated with chronic excesses or inflammation, including prostate cancer [51,52]. The TRP breakdown via KYN is considerably influenced by physical exercise. Despite the fact that this pilot study does not provide any substantial mechanisms or consequences regarding the observed effects on metabolite level, it does show the influence of exercise on the KYN pathway in this population. Future exercise intervention studies may build on these preliminary results.

No other metabolites or ratios of the KYN pathway showed significant changes, neither within nor between the groups. These results are in contrast to previous studies showing that a single bout of aerobic exercise leads to increased production of kynurenic acid (KA) [23]. The small sample size, differences in the investigated sample population or in the applied exercise modalities might be underlying.

The pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α as well as the anti-inflammatory cytokine TGF- β were investigated as potential mediators between the transient inflammatory effect of a single exercise bout and the KYN metabolism [53,54]. While no significant effects were observed for IL-6 and TNF- α , our data showed a significant increase in TGF- β in the intervention group (Figure 3). Similar effects could be demonstrated in young and healthy people after physical exercise [55]. TGF- β is considered to play an ambivalent role in the genesis and progression of prostate cancer. Due to its anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-angiogenetic properties, TGF- β initially acts as a tumor suppressor [56]. Our participants suffer from later tumor stages. In this case, it acts as a tumor promoter due to its immunosuppressive effect, especially in the tumor microenvironment by directly inhibiting immune responses and stimulating angiogenesis [57,58]. However, TGF- β values were

measured in the circulation and not in the tumor microenvironment. Therefore, it is unclear whether the serum TGF- β values represent the microenvironment of the tumor tissue.

Potential limitations of our study result from the experimental design and the performed measurements. The small sample size surely limits the findings. Furthermore, baseline-testing also should include measurements of inflammatory markers that could be included as a stratification factor for randomization. However, we performed this pilot study in order to capture potential effects on the biomarkers investigated and gain knowledge for future powered randomized controlled trials with chronic exercise interventions. Furthermore, testing of aerobic capacity was performed with 20 W steps in all participants as recommended for cancer patients [59]. However, three patients exceeded exercise testing time and exercise testing termination could be due to fatigue and does not reflect peak exercise capacity. Nevertheless, this reflects a minority of patients and the exercise testing protocol was suitable for the majority of patients.

Despite the fact that we have used the gold standard method (high-performance liquid chromatography (HPLC) and mass spectrometer (MS)) to determine all central metabolites in blood serum, future studies should include further mediators (INF- γ , Cortisol) and enzyme expressions (IDO, TDO, KMO) in tissues of interest, for example, immune cells or skeletal muscle. Badaway et al. [60] recently discussed different determinants influencing the KYN/TRP ratio that consequently limit the diagnostic value of this parameter with regard to the activity of IDO. Although all participants received a meal at the same time of the day, standardized prepared meals would reduce the influence of different nutritional uptake.

In conclusion, this is the inaugural study investigating the effect of a single bout of physical exercise in prostate cancer patients on various KYN parameters and selected inflammation markers. We demonstrate that inflammation markers correlate significantly with KYN pathway metabolites. Moreover, the intervention showed effects on both inflammation cytokines and TRP-concentration. The decrease in free TRP is likely mediated by activation of IDO. Future randomized controlled trials should investigate chronic effects on inflammation and KYN metabolism in prostate cancer patients using larger populations and exercise programs lasting several weeks.

4. Materials and Methods

This pilot study was approved by the ethics committee of the University Hospital Cologne and accords to the Declaration of Helsinki. The study was prospectively registered at the German Clinical Trials Register (DRKS00010442). All patients were briefed and provided written informed consent prior to baseline testing.

In this randomized controlled trial, 24 prostate cancer patients conducted either a single bout of aerobic exercise or remained sedentary for the same period of time as a passive control. Inclusion and exclusion criteria are presented in Table 3. All participants performed a graded exercise test (GXT) on a bicycle ergometer for assessment of maximal oxygen consumption (VO_{2peak}) during baseline testing. Subsequently, participants were randomized with concealed allocation into the intervention or control group using the minimization according to Pocock and Simon using the maximal oxygen consumption as a stratification factor. One week after the baseline testing, participants performed the intervention and control session, respectively. Blood samples were drawn from all participants immediately before and immediately after the intervention/control session.

Table 3. In- and exclusion criteria.

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
• Diagnosed high- or intermediate-risk prostate cancer (PSA > 10 ng/mL or Gleason score ≥ 7 or cT2b) • Age above 18 years • Planned tumor resection	• Chemotherapy or radiation prior to study participation • A previous cancer disease • Diseases of the lung, cardiovascular system or orthopedic issues precluding participation

4.1. Baseline Testing

Patients were recruited prior to their tumor resection and stationary stay in the hospital. One week prior to hospitalization, patients underwent baseline testing with the recording of anthropometric data and assessment of the maximal oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) using a GXT. The GXT was performed on a stationary bicycle ergometer (Ergoline) and $\text{VO}_{2\text{peak}}$ was measured using a METALYZER[®] 3B (CORTEX Biophysik GmbH, Leipzig, Germany). Using a step protocol, patients started at 20 W power output and the workload was subsequently increased by 20 W every 2 min until exhaustion [59]. Patients were encouraged to hold a cadence between 70–80 rpm. Heart rate was measured during the GXT with a heart frequency sensor (Polar Electro GmbH Deutschland, Büttelborn, Germany) and the level of subjectively perceived exhaustion was assessed using the Borg scale [61]. Exhaustion was determined by a decrease of cadence below 60 rpm, respiratory quotient (VCO_2/VO_2) of 1.1 or subjectively perceived exhaustion (Borg value > 18).

4.2. Intervention

The intervention was conducted on the day of hospitalization. All patients entered the hospital in the morning and passed through medical assessments without any amount of physical arousal during the day. Dinner was served at 06:00 PM by the hospital while the intervention was conducted at 07:00 PM. The IG performed a single bout of endurance exercise on a bicycle ergometer (Ergoline) at moderate to vigorous intensity. The exercise bout started with an individual warm-up for 5 min. Subsequently, the patients cycled for 20 Min at a resistance of the ergometer corresponding to the resistance at 75% of the individual $\text{VO}_{2\text{peak}}$ during the GXT baseline test. Finally, an individual cool down for 5 min was performed. The CG stayed sedentary during the same period of time.

Blood Sampling

Blood samples were drawn before and directly after cessation of the 30 min exercise bout (IG) or after remaining sedentary for 30 min (CG). After clotting, serum was collected by centrifugation at $1100 \times g$ for 10 min. Thereafter, serum was aliquoted and stored at -80°C until sample measurement.

4.3. Assessment of KYN Pathway Metabolites

The KYN pathway metabolites TRP, KYN, QA and KA were measured via HPLC coupled to an MS. According to prior published sample preparation [23], serum was stored in 50 μL aliquots at -80°C until analysis. For the analysis, internal standards (ISTD) were mixed with the serum samples. ISTD consists of deuterium labeled TRP, KYN, QA and KA. To remove proteins from the serum samples, ice-cold methanol was added and mixed vigorously. Crashed proteins were removed by centrifugation for 5 min at $17,000 \times g$. The supernatant was transferred into an HPLC glass vial to be injected into the HPLC-MS system. A calibration curve for each analyte was prepared in artificial serum that consists of 1% human serum albumin (Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany).

The analysis was performed on a Waters ACQUITY UPLC[®] system equipped with an ACQUITY UPLC[®] HSS T3 analytical column coupled to a Xevo[®] TQ-XS triple quadrupole mass spectrometer (Waters, Eschborn, Germany). For the chromatographic separation, a flowrate of 300 $\mu\text{L}/\text{min}$ was set. As eluent A a 5 mM ammonium acetate solution with pH

9 was used. As eluent B acetonitrile acidified with 2% formic acid was used. The injection volume was 2 µL. Positive ionization was performed by an UniSpray™ ion source with an impact voltage of 3.9 kV at 500 °C. Multiple reaction-monitoring experiments were conducted for ion transitions resulting from collision-induced dissociations in the presence of Argon. The concentrations were calculated by the peak area ratios of the quantifying ion transition and the corresponding signal for the ISTD using a calibration curve.

4.4. Assessment of Inflammatory Markers

The inflammatory cytokines IL-6, TNF-α and TGF-β were measured using commercial ELISA-kits (R&D systems, Minneapolis, USA) according to the manufacturer's protocol.

4.5. Statistics

To evaluate baseline associations between TRP metabolites and (anti-)inflammatory markers in this sample of prostate cancer patients, Spearman's correlation coefficients were calculated. Subsequently, we checked our sample for potential baseline differences regarding anthropometric and performance-related characteristics between the groups using an independent *t*-test.

In order to assess differences within and between groups in KYN pathway outcomes pre- and post-intervention, baseline-adjusted analyses of variances (ANCOVA) were conducted. In case of significant ANCOVA main effects, Bonferroni corrected post-hoc comparisons were conducted to identify statistically significant main effects within the group effects. The level of significance was set at $p \leq 0.05$. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics (Version 27).

Author Contributions: Conceptualization, P.Z., W.B. and A.S.; methodology, A.K. and A.S.; formal analysis, A.S., T.E. and A.K.; investigation, A.S. and T.E.; resources, W.B. and A.H.; data curation, A.S.; writing—original draft preparation, A.S., T.E. and N.J.; writing—review and editing, P.Z., W.B., J.H., A.H., M.T. and A.K.; visualization, A.S.; supervision, P.Z.; project administration, A.S.; funding acquisition, P.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by internal grants of the German Sport University Cologne.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the University Hospital Cologne (protocol code 16-124 and date of approval: 06.10.2016).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: We would like to thank Maximilian Schmautz and Markus Grabbert for their help in contacting the patients for recruitment.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Prashanth, R. Epidemiology of prostate cancer. *World J. Oncol.* **2019**, *10*, 63–89.
2. Bourke, L.; Smith, D.; Steed, L.; Hooper, R.; Carter, A.; Catto, J.; Albertsen, P.C.; Tombal, B.; Payne, H.A.; Rosario, D.J. Exercise for men with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* **2016**, *69*, 693–703. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Keogh, J.W.; MacLeod, R.D. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: A systematic review. *J. Pain Symptom Manag.* **2012**, *43*, 96–110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Shephard, R.J. Physical activity and prostate cancer: An updated review. *Sports Med.* **2017**, *47*, 1055–1073. [[CrossRef](#)]
5. Kenfield, S.A.; Stampfer, M.J.; Giovannucci, E.; Chan, J.M. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 726. [[CrossRef](#)]
6. Pedersen, L.; Idorn, M.; Olofsson, G.H.; Lauenborg, B.; Nookaew, I.; Hansen, R.H.; Johannesen, H.H.; Becker, J.C.; Pedersen, K.S.; Dethlefsen, C. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent Nk Cell mobilization and redistribution. *Cell Metab.* **2016**, *23*, 554–562. [[CrossRef](#)]
7. Hojman, P.; Gehl, J.; Christensen, J.F.; Pedersen, B.K. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab.* **2018**, *27*, 10–21. [[CrossRef](#)]

8. Walsh, N.P.; Gleeson, M.; Shephard, R.J.; Gleeson, M.; Woods, J.A.; Bishop, N.C.; Fleschner, M.; Green, C.; Pedersen, B.K.; Hoffman-Goetz, L.; et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc. Immunol. Rev.* **2011**, *17*, 6–63.
9. Weinhold, M.; Shimabukuro-Vornhagen, A.; Franke, A.; Theurich, S.; Wahl, P.; Hallek, M.; Schmidt, A.; Schinköthe, T.; Mester, J.; von Bergwelt-Baildon, M.; et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2016**, *137*, 1607–1610. [\[CrossRef\]](#)
10. Hojman, P. Exercise protects from cancer through regulation of immune function and inflammation. *Biochem. Soc. Trans.* **2017**, *45*, 905–911. [\[CrossRef\]](#)
11. Tilz, G.P.; Domej, W.; Diez-Ruiz, A.; Weiss, G.; Brezinschek, R.; Brezinschek, H.P.; Hüttel, E.; Pristautz, H.; Wachter, H.; Fuchs, D. Increased immune activation during and after physical exercise. *Immunobiology* **1993**, *188*, 194–202. [\[CrossRef\]](#)
12. Sprenger, H.; Jacobs, C.; Nain, M.; Gressner, A.M.; Prinz, H.; Wesemann, W.; Gerns, D. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **1992**, *63*, 188–195. [\[CrossRef\]](#)
13. Pedersen, B.K.; Hoffman-Goetz, L. Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation. *Physiol. Rev.* **2000**, *80*, 1055–1081. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Prendergast, G.C.; Malachowski, W.J.; Mondal, A.; Scherle, P.; Muller, A.J. Indoleamine 2,3-dioxygenase and its therapeutic inhibition in cancer. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **2018**, *336*, 175–203.
15. Fujigaki, S.; Saito, K.; Sekikawa, K.; Tone, S.; Takikawa, O.; Fujii, H.; Wada, H.; Noma, A.; Seishima, M. Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an Ifn-gamma-independent mechanism. *Eur. J. Immunol.* **2001**, *31*, 2313–2318. [\[CrossRef\]](#)
16. Werner, E.R.; Bitterlich, G.; Fuchs, D.; Hausen, A.; Reibnegger, G.; Szabo, G.; Dierich, M.P.; Wachter, H. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. *Life Sci.* **1987**, *41*, 273–280. [\[CrossRef\]](#)
17. Taylor, M.W.; Feng, G.S. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.* **1991**, *5*, 2516–2522. [\[CrossRef\]](#)
18. Cervenká, I.; Agudelo, L.Z.; Ruas, J.L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* **2017**, *357*, eaaf9794. [\[CrossRef\]](#)
19. Guillemin, G.J.; Cullen, K.M.; Lim, C.K.; Smythe, G.A.; Garner, B.; Kapoor, V.; Takikawa, O.; Brew, B.J. Characterization of the kynurenine pathway in human neurons. *J. Neurosci.* **2007**, *27*, 12884–12892. [\[CrossRef\]](#)
20. Guillemin, G.J.; Smythe, G.; Takikawa, O.; Brew, B.J. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia* **2005**, *49*, 15–23. [\[CrossRef\]](#)
21. Salter, M.; Pogson, C.I. The role of tryptophan 2,3-dioxygenase in the hormonal control of tryptophan metabolism in isolated rat liver cells. Effects of glucocorticoids and experimental diabetes. *Biochem. J.* **1985**, *229*, 499–504. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Widner, B.; Werner, E.R.; Schennach, H.; Wachter, H.; Fuchs, D. Simultaneous measurement of serum tryptophan and kynurenine by hplc. *Clin. Chem.* **1997**, *43*, 2424–2426. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Joisten, N.; Kummerhoff, F.; Koliymitra, C.; Schenk, A.; Walzik, D.; Hardt, L.; Knoop, A.; Thevis, M.; Kiesel, D.; Metcalfe, A.J.; et al. Exercise and the kynurenine pathway: Current state of knowledge and results from a randomized cross-over study comparing acute effects of endurance and resistance training. *Exerc. Immunol. Rev.* **2020**, *26*, 24–42.
24. Platten, M.; Nollen, E.A.; Röhrig, U.F.; Fallarino, F.; Opitz, C.A. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18*, 379–401. [\[CrossRef\]](#)
25. Badawy, A.A. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. *Int. J. Tryptophan Res. IJTR* **2017**, *10*, 1178646917691938. [\[CrossRef\]](#)
26. Fallarino, F.; Grohmann, U.; Vacca, C.; Bianchi, R.; Orabona, C.; Spreca, A.; Fioretti, M.C.; Puccetti, P. T Cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ.* **2002**, *9*, 1069–1077. [\[CrossRef\]](#)
27. Mezrich, J.D.; Fechner, J.H.; Zhang, X.; Johnson, B.P.; Burlingham, W.J.; Bradfield, C.A. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J. Immunol.* **2010**, *185*, 3190–3198. [\[CrossRef\]](#)
28. Munn, D.H.; Mellor, A.L. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses. *Trends Immunol.* **2013**, *34*, 137–143. [\[CrossRef\]](#)
29. Munn, D.H.; Shafizadeh, E.; Attwood, J.T.; Bondarev, I.; Pashine, A.; Mellor, A.L. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J. Exp. Med.* **1999**, *189*, 1363–1372. [\[CrossRef\]](#)
30. Mándi, Y.; Vécsei, L. The kynurenine system and immunoregulation. *J. Neural Transm.* **2012**, *119*, 197–209. [\[CrossRef\]](#)
31. Feder-Mengus, C.; Wyler, S.; Hudolin, T.; Ruszat, R.; Bubendorf, L.; Chiarugi, A.; Pittelli, M.; Weber, W.P.; Bachmann, A.; Gasser, T.C.; et al. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer. *Eur. J. Cancer* **2008**, *44*, 2266–2275. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Théate, I.; van Baren, N.; Pilotte, L.; Moulin, P.; Larrieu, P.; Renaud, J.C.; Hervé, C.; Gutierrez-Roelens, I.; Marbaix, E.; Sempoux, C.; et al. Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues. *Cancer Immunol. Res.* **2015**, *3*, 161–172. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Kallberg, E.; Wikström, P.; Bergh, A.; Ivars, F.; Leanderson, T. Indoleamine 2,3-dioxygenase (Ido) activity influence tumor growth in the tramp prostate cancer model. *Prostate* **2010**, *70*, 1461–1470. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Mondal, A.; Smith, C.; James, B.D.; Sutanto-Ward, E.; George, C.P.; Bravo-Nuevo, A.; Muller, A.J. Ido1 is an integral mediator of inflammatory neovascularization. *EBioMedicine* **2016**, *14*, 74–82. [\[CrossRef\]](#)

35. Smith, C.; Chang, M.Y.; Parker, K.H.; Beury, D.W.; DuHadaway, J.B.; Flick, H.E.; Boulden, J.; Sutanto-Ward, E.; Soler, A.P.; Laury-Kleintop, L.D.; et al. Ido is a nodal pathogenic driver of lung cancer and metastasis development. *Cancer Discov.* **2012**, *2*, 722–735. [\[CrossRef\]](#)
36. Muller, A.J.; Sharma, M.D.; Chandler, P.R.; DuHadaway, J.B.; Everhart, M.E.; Johnson, B.A., 3rd; Kahler, D.J.; Pihkala, J.; Soler, A.P.; Munn, D.H.; et al. Chronic inflammation that facilitates tumor progression creates local immune suppression by inducing indoleamine 2,3 dioxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 17073–17078. [\[CrossRef\]](#)
37. Pilotte, L.; Larrieu, P.; Stroobant, V.; Colau, D.; Dolusic, E.; Frédérick, R.; de Plaen, E.; Uyttenhove, C.; Wouters, J.; Masereel, B.; et al. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 2497–2502. [\[CrossRef\]](#)
38. Strasser, B.; Geiger, D.; Schauer, M.; Gatterer, H.; Burtcher, M.; Fuchs, D. Effects of exhaustive aerobic exercise on tryptophan-kynurenine metabolism in trained athletes. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0153617. [\[CrossRef\]](#)
39. Bansal, J.; Koliymitra, C.; Bloch, W.; Joisten, N.; Schenk, A.; Watson, M.; Kool, J.; Langdon, D.; Dalgas, U.; Kesselring, J.; et al. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. *J. Neuroimmunol.* **2018**, *314*, 101–105. [\[CrossRef\]](#)
40. Febbraio, M.A.; Pedersen, B.K. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* **2002**, *16*, 1335–1347. [\[CrossRef\]](#)
41. Zimmer, P.; Schmidt, M.E.; Prentzell, M.T.; Berdel, B.; Wiskemann, J.; Kellner, K.H.; Debus, J.; Ulrich, C.; Opitz, C.A.; Steindorf, K. Resistance exercise reduces kynurenine pathway metabolites in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Front. Oncol.* **2019**, *9*, 962. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Herrstedt, A.; Bay, M.L.; Simonsen, C.; Sundberg, A.; Egeland, C.; Thorsen-Streit, S.; Djurhuus, S.S.; Ueland, P.M.; Midttun, Ø.; Pedersen, B.K.; et al. Exercise-mediated improvement of depression in patients with gastro-esophageal junction cancer is linked to kynurenine metabolism. *Acta Oncol.* **2019**, *58*, 579–587. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Hernandez, D.J.; Nielsen, M.E.; Han, M.; Partin, A.W. Contemporary evaluation of the D’Amico risk classification of prostate cancer. *Urology* **2007**, *70*, 931–935. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Horowitz, J.F.; Klein, S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, *72*, 558s–563s. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Badawy, A.A. Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology* **2017**, *112*, 248–263. [\[CrossRef\]](#)
46. Chaoulouf, F.; Elghozi, J.L.; Guezennec, Y.; Laude, D. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat. *Br. J. Pharmacol.* **1985**, *86*, 33–41. [\[CrossRef\]](#)
47. Melancon, M.O.; Lorrain, D.; Dionne, I.J. Exercise increases tryptophan availability to the brain in older men age 57–70 years. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2012**, *44*, 881–887. [\[CrossRef\]](#)
48. Ohta, M.; Hirai, N.; Ono, Y.; Ohara, M.; Saito, S.; Horiguchi, S.; Watanabe, M.; Tokashiki, A.; Kawai, A.; Andou, T.; et al. Clinical biochemical evaluation of central fatigue with 24-hour continuous exercise. *Rinsho Byori* **2005**, *53*, 802–809.
49. Bohnet, J.P.; Feldhoff, R.C. Effects of nonenzymatic glycosylation and fatty acids on tryptophan binding to human serum albumin. *Biochem. Pharmacol.* **1992**, *43*, 1829–1834. [\[CrossRef\]](#)
50. Murakami, T.; Yoshinaga, M. Induction of amino acid transporters expression by endurance exercise in rat skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *439*, 449–452. [\[CrossRef\]](#)
51. Schröcksnadel, K.; Wirleitner, B.; Winkler, C.; Fuchs, D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin. Chim. Acta* **2006**, *364*, 82–90. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Khan, A.; Choi, S.A.; Na, J.; Pamungkas, A.D.; Jung, K.J.; Jee, S.H.; Park, Y.H. Noninvasive serum metabolomic profiling reveals elevated kynurenine pathway’s metabolites in humans with prostate cancer. *J. Proteome Res.* **2019**, *18*, 1532–1541. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Wang, Q.; Liu, D.; Song, P.; Zou, M.H. Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front. Biosci.* **2015**, *20*, 1116–1143.
54. Koliymitra, C.; Javelle, F.; Joisten, N.; Shimabukuro-Vornhagen, A.; Bloch, W.; Schenk, A.; Zimmer, P. Do acute exercise-induced activations of the kynurenine pathway induce regulatory T-cells on the long-term? A theoretical frame work supported by pilot data. *J. Sports Sci. Med.* **2019**, *18*, 669–673. [\[PubMed\]](#)
55. Czarkowska-Paczek, B.; Bartłomiejczyk, I.; Przybylski, J. The serum levels of growth factors: Pdgf, Tgf-Beta and Vegf are increased after strenuous physical exercise. *J. Physiol. Pharmacol.* **2006**, *57*, 189–197. [\[PubMed\]](#)
56. Ahel, J.; Hudorović, N.; Vičić-Hudorović, V.; Nikles, H. Tgf-Beta in the natural history of prostate cancer. *Acta Clin. Croat.* **2019**, *58*, 128–138. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
57. Matthews, E.; Yang, T.; Janulis, L.; Goodwin, S.; Kundu, S.D.; Karpus, W.J.; Lee, C. Down-regulation of Tgf-Beta1 production restores immunogenicity in prostate cancer cells. *Br. J. Cancer* **2000**, *83*, 519–525. [\[CrossRef\]](#)
58. Wikström, P.; Damber, J.; Bergh, A. Role of transforming growth factor-beta1 in prostate cancer. *Microsc. Res. Tech.* **2001**, *52*, 411–419. [\[CrossRef\]](#)
59. Scharhag-Rosenberger, F.; Becker, T.; Streckmann, F.; Schmidt, K.; Berling, A.; Bernardi, A.; Engeroff, T.; Exner, A.K.; Gutekunst, K.; Hofmeister, D.; et al. Studien zu körperlichem training bei onkologischen patienten: Empfehlungen zu den erhebungsmethoden. *Dtsch. Z. Sportmed.* **2014**, *65*, 304–313. [\[CrossRef\]](#)

-
60. Badawy, A.A.; Guillemin, G. The plasma [kynurenine]/[tryptophan] ratio and indoleamine 2,3-dioxygenase: Time for appraisal. *Int. J. Tryptophan Res. IJTR* **2019**, *12*, 1178646919868978. [[CrossRef](#)]
 61. Borg, G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1982**, *14*, 377–381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9.2 Lebenslauf

	Tobias Esser 19. April 1995 Am Römerfeld 14 41541 Dormagen Telefon: +4915789587485 E-Mail: tobias95esser@gmail.com
Ausbildung	
01.10.2016 – 19.01.2022	Promotionsstudium an der Deutschen Sporthochschule Köln Abteilung: Molekulare und zelluläre Sportmedizin Doktorvater: Prof. Dr. Bloch
01.10.2013 – 19.05.2020	Universität Duisburg-Essen Fach: Humanmedizin Abschluss: Staatsexamen Note: sehr gut -1,5-
01.10.2012 – 01.02.2013	Schülerstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Fach: Humanmedizin
01.08.2005 – 30.06.2013	Norbert-Gymnasium-Knechtsteden Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife
01.08.2001 – 30.07.2005	St. Martinus Grundschule, Zons
Studienleistung	
20.02.2017 – 30.06.2017	Erasmussemester an der 1. Medizinischen Fakultät der Karls-Universität in Prag
01.01.2017 – 19.05.2020	Stipendiat der Bischöflichen Studienförderung Cusanuswerk
01.10.2016 – 31.12.2016	Stipendiat des Deutschlandstipendiums der Universität Duisburg-Essen
05.09.2016 – 10.09.2016	Notfallmedizinische Sommerakademie Themen: Reanimation, internistische Notfälle, neurologische Notfälle, chirurgische Notfälle und Traumaversorgung, Organisation und Teamarbeit, Massenanfall von Verletzten