

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

L-kynurenine als Prognosemarker für frühe Sterblichkeit bei Patienten mit akuter myeloider Leukämie

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

vorgelegt von
Fiona Joséphine Kierdorf
aus Köln

promoviert am 15. Juni 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Th. Elter

2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. H. Kashkar

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 ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer

Herr Priv.-Doz. Dr. Thomas Elter

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Diese Doktorarbeit ist Teil der Studie zur Linderung von Chemotherapie-Nebenwirkungen durch Bewegungstherapie, einer Kooperationsstudie zwischen der Sporthochschule Köln und der Universitätsklinik Köln. Ich habe im Rahmen der Studie Patienten auf der Krankenstation der Klinik I der Inneren Medizin rekrutiert und aufgeklärt. Nach Einverständnis der Patienten habe ich mit diesen selbstständig eine Reihe von Tests zur Kognition und Lebensqualität durchgeführt und ausgewertet, sowie die Blutentnahmen zu den am nächsten Morgen geplanten hinzugefügt. Die Blutabnahme erfolgte jeweils am folgenden Tag und wurde vom ärztlichen oder pflegerischen Personal des Uniklinikums Köln ohne meine Mithilfe vorgenommen. Die Analysen der Blutentnahmen wurden für die routinemäßigen Parameter, wie Hämatogramm oder Serologie, im Labor der Uniklinik Köln analysiert und von mir in eine Excel Tabelle übertragen. Die spezifischen Parameter wie L-Kynurenine und L-Tryptophan wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Institutes für Kreislaufforschung und Sportmedizin an der Sporthochschule Köln ermittelt.

Die Methodik wurde nach Absprache mit Prof. Dr. Dr. Zimmer von mir selbst festgelegt und die Datensätze selbstständig im Programm SPSS Version 24 und 25 ausgewertet. Die statistische Methodik wurde durch Herrn Dr. Lionel Rigoux vom Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung in Köln auf ihre Richtigkeit überprüft. Zur Erstellung des Manuskriptes habe ich selbstständig eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, den Text eigenständig verfasst und die Grafiken in SPSS erstellt. Das Manuskript wurde von mir als „Corresponding-“ und Erstautor beim Journal „Lymphoma & Leukemia“ eingereicht und die Revisionen korrigiert. Es wurde im März 2022 publiziert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 11.12.2022

Unterschrift: 

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Dr. Philipp Zimmer danke ich für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu dürfen, für die anspruchsvolle und interessante Promotions-Thematik, seine Hilfsbereitschaft und für die kameradschaftliche Unterstützung in seiner Arbeitsgruppe.

Herrn Philipp Hillebrand danke ich für den Austausch und die stets angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit.

Für die Durchsicht dieser Arbeit und die fachliche Unterstützung danke ich PD Dr. Thomas Elter.

Für den statistischen Feinschliff danke ich Herrn Lionel Rigoux.

Ganz besonders danke ich meiner Mutter Françoise, die mir das Studium erst ermöglicht hat und mich jederzeit unterstützt hat, sowie meinen Geschwistern Nicolas und Ladina, und Steve, die meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegengebracht haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7-8
2. EINLEITUNG	9
2.1. AML – Akute myeloische Leukämie	9-10
2.1.1. Die Chemotherapie	10
2.2. Der L-Kynurenine-Stoffwechsel	10-11
2.2.1. L-Kynurenine als Prognosemarker	11
2.3. Die Studie	11-12
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	12
3. PUBLIKATION	13-16
4. DISKUSSION	17
4.1. Methodendiskussion	18
4.2. Fazit und Ausblick	18-19
5. LITERATURVERZEICHNIS	20-22

Abkürzungsverzeichnis

ALL = Akute lymphatische Leukämie

AML = Akute myeloide Leukämie

IDO = Indoleamine 2,3-dioxygenase

IL-6 = Interleukin-6

ROC = Receiver operating characteristic

S-HAM = Sequentieller hochdosierter Cytosin-Arabinosid und Mitoxantron

TDO = Tryptophan 2,3-dioxygenase

TNF- α = Tumornekrosefaktor alpha

WHO = World Health Organization

1. Zusammenfassung

Die Veröffentlichung des Papers „L-kynurenine as a prognostic marker for early mortality in patients with acute myeloid leukemia“ handelt von der Rolle von L-Kynurenine als Prognosemarker für frühe Sterblichkeit bei Patienten, welche an akuter myeloider Leukämie (AML) erkrankt sind. In die Studie wurden zwischen Januar 2016 und April 2019 insgesamt 48 Patienten eingeschlossen, welche auf der hämatoonkologischen Station der Universitätsklinik Köln mit der Neudiagnose „akute Leukämie“ aufgenommen wurden. Es erfolgte eine Datenerfassung inklusive Kognitionstestung und Leistungsdiagnostik, sowie eine Blutentnahme vor dem Start der Hochdosischemotherapie und nach dem Ende des ersten Therapiezyklus (t1). Mein Hauptfokus lag dabei auf den Blutwerten, im Speziellen auf den Zwischenprodukten des Tryptophan Metabolismus und deren Aussagewert als Prognosefaktor für verfrühte Sterblichkeit. Ein Zusammenhang war hierfür bereits in anderen onkologischen Erkrankungen [8], wie zum Beispiel Darm- [7,17] und Brustkrebs [16,18] nachgewiesen worden. Zur AML ist in dem Kontext nur ein einziger Artikel publiziert worden [12], welcher einen Zusammenhang zwischen hohen L-Kynurenine Werten vor Beginn der Hochdosischemotherapie und einer schlechteren Überlebensrate feststellte. Ziel unserer Studie war es, diese Daten in unserem Studiendesign zu reproduzieren.

Die gesamten statistischen Analysen wurden im Software Programm SPSS, Version 24 und 25 berechnet, wobei die 2-Jahres- (sowie auch 6-, 12- und 18-Monats-) Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Schätzungen und dem „log-rank“-Test vorgenommen wurde. Dabei wurden von mir „receiver operating characteristic“ (ROC-) Kurven erstellt, um das Prognosepotenzial zu evaluieren und den Grenzwert zu bestimmen, der die Anzahl der richtig Positiven maximiert und die der falsch Negativen minimiert. $P < 0.05$ wurde als statistisch signifikant festgelegt. Die Ergebnisse wurden graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Um den genauen Prognosewert zu definieren, berechnete ich eine Cox-Regression für die Co-Variablen Alter, BMI, Geschlecht und L-Kynurenine.

Anders als in vorangegangenen Arbeiten konnte ich keinen statistischen Zusammenhang zwischen L-Kynurenine- und L-Tryptophan-Werten und der 2-Jahres-Überlebensrate feststellen. Eine statistische Signifikanz zeigte sich lediglich zwischen einem erhöhten Interleukin-6-Spiegel und einer reduzierten 2-Jahres-Überlebensrate ($p=0.009$) sowie einer niedrigen Thrombozytenrate und einem reduzierten 2-Jahresüberleben ($p=0.015$). Zusätzlich habe ich die Dynamik von L-Kynurenine und L-Tryptophan im Laufe des ersten Chemotherapiezyklus (zwischen t0 und t1) untersucht, wobei die Patienten mit starker Therapieantwort - entsprechend einem großen Anstieg - eine Tendenz zu einer besseren 2-Jahresüberlebensrate aufwiesen. Das hierbei erfasste Patientenkollektiv war jedoch reduziert ($n=14$, bzw. 11) und die Ergebnisse ohne statistische Signifikanz ($p = 0.23$ bzw. 0.15).

Zusammenfassend bewiesen sich in unserer Studie die Zwischenprodukte des Tryptophanstoffwechsels nicht als zuverlässiger Prognoseparameter. Es zeigte sich aber, dass die Analyse der Dynamik dieser Parameter als Prognosewerte, weiterer Untersuchungen in breiteren Studien und mit größerer Patientenzahl verdienen und von wissenschaftlichem Interesse sind.

2. Einleitung

Bei akuter myeloider Leukämie (AML) spielt die frühe Diagnosestellung eine essentielle Rolle für die Prognose. Denn je früher die Diagnose gestellt werden kann, desto schneller kann mit der Hochdosischemotherapie begonnen werden. Aktuell sind die Therapiestrategien auf zyto- und molekulargenetischen Markern basiert [1,2], wobei die Langzeit-Überlebensraten von neudiagnostizierten AML-Patienten unter 60 Jahren mit 30-40% und bei Patienten über 60 Jahren mit 10-20%, weiterhin bescheiden bleiben [3]. In diesem Kontext wurden in den vergangenen Jahren andere Prognoseparameter gesucht, um die Therapiestrategien zu verbessern, wobei sich die Zwischenprodukte des Kynurenine-Stoffwechsels bereits als vielversprechende Marker bei anderen onkologischen Erkrankungen, wie bei Darm- und Brustkrebs, erwiesen haben [7,16]. Zur AML gibt es hierfür nur wenige Daten in der Literatur, sodass Ziel dieser Arbeit die Untersuchung des L-Kynurenines als Prognoseparameter in der AML ist.

2.1. AML – Akute myeloische Leukämie

Eine Leukämie ist eine systematisierte, diffuse, autonome Proliferation einer Leukozytenrasse, wobei die unkontrollierte Vermehrung eines maligne Zellklones zur generalisierten Ausbreitung im blutbildenden Knochenmark führt [19]. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 12.000 Menschen neu an Leukämie [20,21], davon ca. 40% an einer akuten Form (AML oder ALL). Bei der akuten myeloiden Leukämie handelt es sich um eine maligne Transformation der myeloiden Vorläuferzellen mit Ausschwemmung von unreifzelligen Blasten ins Blut. Mit einigen wenigen Ausnahmen ist die AML über einen Blastenanteil $\geq 20\%$ im Knochenmark definiert [20]. Sie ist die häufigste Form der akuten Leukämie bei Erwachsenen [21]. Die Folgen sind meistens eine Trizytopenie sowie diffuse Symptome wie Abgeschlagenheit, Fieber und Nachtschweiß [19]. Die AML wurde initial nach der 1976 etablierten French-American-British-Group (FAB-) Klassifikation [22] in 8 Subtypen unterteilt, welche auf morphologischen und zytochemischen Kriterien basieren und 1985 von den Autoren überarbeitet wurden [23]. Heutzutage erfolgt die Einteilung üblicherweise nach der WHO-Klassifikation [20], welche neben den morphologischen und zytochemischen Kriterien, auch die molekulargenetischen Merkmale mit einbezieht. Anhand dieser Einteilungen, können die Patienten in Prognosegruppen unterteilt und die Therapiestrategie angepasst werden. Hierbei ist ein zügiger Therapiebeginn in hierfür spezialisierten Therapiezentren essentiell, da schon eine Therapieverzögerung von mehr als 5 Tagen die Prognose verschlechtert [19]. Neben genetischen Faktoren, spielen auch extrinsische Risikofaktoren wie radioaktive Strahlung, Benzole, Zytostatika, Mineralölprodukte, Farben, Äthylenoxyde, Herbizide, Pestizide und Tabak eine Rolle [24]. So haben aktive Raucher ein um 40% und ehemalige

Raucher ein um 25% erhöhtes Risiko auf eine AML-Entstehung [25]. Nach der Diagnosesicherung wird bei der AML eine Hochdosischemotherapie - meistens im Rahmen von Studienprotokollen - durchgeführt, auf welche ich im Abschnitt „Chemotherapie“ näher eingehen werde. Ziel ist eine komplette Remission. Dies ist dann gegeben, wenn der prozentuale Anteil der Leukämiezellen im Knochenmark auf unter 5% fällt [21], wobei die höchsten Heilungsraten durch eine allogene Stammzelltherapie ermöglicht werden. Die 5-Jahresrezidivfreiheit liegt aktuell bei 30-40% [19].

2.1.1. Die Chemotherapie

Um die Chemotherapie möglichst individuell je nach Leukämie-Subtyp zu optimieren, werden die Patienten in Deutschland häufig im Rahmen von klinischen Studienprotokollen behandelt [26]. Der grobe Ablauf beinhaltet stets eine Induktionsphase, in der möglichst zügig ein Maximum an Leukämiezellen abgetötet werden und eine Remission erreicht werden soll, eine Konsolidierungsphase, in der die verbliebenen Leukämiezellen vernichtet und das Risiko eines Rezidivs vermindert werden soll, sowie die Erhaltungsphase. Alle in unserer Studie eingefassten Patienten wurden mit einer Hochdosis-Chemotherapie nach dem S-HAM Protokoll behandelt [27]. Die Induktionstherapie setzte sich aus 3g/m² (bei Patienten ab 60 Jahre 1g/m²) Cytosine Arabinoside (Ara-C) an Tag 1, 2, 8 und 9, sowie 10 mg/m² Mitoxantrone an Tag 3, 4, 10 und 11 zusammen. Anschließend folgte eine Konsolidierungstherapie mit dem Ziel einer kompletten Remission und dem Ziel, die Patienten auf eine allogene Stammzelltherapie vorzubereiten. In Rahmen unserer Studie wurden 69% der Patienten auto-transplantiert.

2.2. Der Kynurenine-Stoffwechsel

Der Kynurenine-Stoffwechsel ist die prinzipielle Abbauroute im Tryptophan-Stoffwechsel. Tryptophan ist eine essenzielle Aminosäure, welche in der Leber metabolisiert wird. Der Abbau von L-Tryptophan zu L-Kynurenine wird entweder in der Leber, über die Tryptophan -2,3-dioxygenase (TDO), oder in peripheren Zellen über die Indoleamine -2,3-dioxygenase (IDO) katabolisiert. Während die TDO hauptsächlich vom Tryptophan selbst und Steroiden induziert wird, wird die IDO stark von pro-inflammatorischen Zytokinen, wie dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) [28], Interleukin-6 (IL-6) und Interferon- γ [29], stimuliert. Diese werden insbesondere in Stress- und Entzündungssituationen ausgeschüttet, was zu erhöhten Prävalenzen für Arteriosklerose [30], Depression [31], aber auch für diverse maligne Erkrankungen führt. Auf dieser Grundlage wird die Hochregulierung des Kynurenine-Stoffwechsels, inklusive seiner Abbauprodukte L-Tryptophan und L-Kynurenine, aktuell

sowohl als Prognosefaktor [32] als auch als Zielobjekt in der onkologischen Immuntherapie untersucht [33].

2.2.1. L-Kynurenine als Prognoseparameter

Erhöhte L-Kynurenine Niveaus führen zum Absterben von T-effektor-Zellen und über verschiedene Angriffspunkte zur Unterdrückung des Immunsystems [34,35]. In Konsequenz muss auf eine erhöhte Tumoraktivität bei hohen L-Kynurenine Leveln geschlossen werden. Tatsächlich wurden insoweit Zusammenhänge zwischen einer erhöhtenIDO-Aktivität und dem outcome unterschiedlicher solider Tumoren festgestellt. Es wurde gezeigt, dass sich bei erhöhtenIDO- und damit L-Kynurenine Werten, die Prognose bei Brustkrebs [18], sowie bei Endometrium- und kolorektalem Karzinom [17,36] verschlechtert. Für L-Kynurenine als Prognosefaktor bei AML gibt es bisher nur wenige Studien. Eine hiervon ist die 2016 von Mabuchi und Kollegen veröffentlichte Studie, die zeigen konnte, dass hohe L-Kynurenine Werte bei der Diagnosestellung mit einer höheren Sterblichkeit bei Patienten mit AML einhergingen [12]. Vor diesem Hintergrund war es unser Ziel herauszufinden, in-wie-weit Veränderungen von L-Kynurenine und –Tryptophanwerten, sowohl bei der Diagnosestellung als auch im Verlaufe der Hochdosischemotherapie, in einem Zusammenhang mit dem Überleben stehen.

2.3. Die Studie

Die Analyse wurde im Rahmen einer Kooperationsstudie zwischen der deutschen Sporthochschule und der Klinik I für Innere Medizin des Uniklinikum Kölns zwischen Mai 2015 und Februar 2019 durchgeführt. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Ziel der Gesamtstudie war es den Einfluss von Ausdauertraining auf die Inzidenz und den Schweregrad kognitiver Defizite sowie sonstiger therapiebedingter Nebenwirkungen bei Leukämie- und Lymphompatienten während Hochdosischemotherapie zu analysieren.

Bei Neudiagnose einer AML wurden meine Kollegen und ich durch das Ärzteteam informiert und suchten möglichst zeitnah die Patienten auf, um diese aufzuklären und, bei Einverständnis, zu randomisieren. Die Randomisierung erfolgte in drei Gruppen: eine Kontrollgruppe ohne Bewegungstherapie, eine passive Kontrollgruppe, welche ein niedrigintensives Beweglichkeits- und Mobilisierungstraining durchführte, sowie eine Ausdauertrainingsgruppe, in der ein Training 3x/Woche für 15-30 Minuten auf dem Fahrradergometer durchgeführt wurde. Blutentnahmen und eine neurokognitive Testbatterie wurden bei Beginn (t_0), kurz vor Ende einer hochdosierten Chemotherapie (t_1), sowie 1 Monat nach Abschluss des ersten Chemotherapiezyklus (t_2) von uns durchgeführt. Insgesamt wurden

66 Patienten rekrutiert, wobei 48 davon AML Patienten waren, welche ich in meine Analyse eingefasst habe. Im Rahmen dieser großen Studie, habe ich mich anschließend auf die Blutwerte konzentriert, dabei insbesondere auf die Abbauprodukte des Tryptophanstoffwechsels, welche wir im Labor der Sporthochschule Köln analysierten. Da ich diese Daten auf das Ein- und Zweijahresüberleben untersuchte, schloss ich die Datenanalyse im August 2021 ab.

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

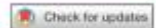
Ziel der Arbeit war es, den Prognosewert des L-Kynurenines für eine vorzeitige Sterblichkeit nach 6-, 12- 18- und 24 Monaten bei AML-Patienten zu analysieren. Dabei stellten wir uns die Frage, inwieweit L-Kynurenine sowohl bei der Diagnosestellung als auch im Verlauf der Chemotherapie als Prognosefaktor dienlich ist.

3. Publikation

LEUKEMIA & LYMPHOMA
<https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2053534>



LETTER TO THE EDITOR



L-kynurenine as a prognostic marker for early mortality in patients with acute myeloid leukemia

Fiona Kierdorf^a, Philipp Zimmer^b, Niklas Joisten^b, David Kiesl^c, Matteo Winker^a, Lionel Rigoux^d and Thomas Elter^e

^aDepartment of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiovascular Research and Sports Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, Germany; ^bDivision of Performance and Health (Sport Medicine), Institute for Sport and Sport Science, TU Dortmund University, Dortmund, Germany; ^cDepartment of Hematology and Internal Oncology, Kepler University Linz, Linz, Austria; ^dMax-Planck-Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany; ^eDepartment I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, University of Cologne, Köln, Germany

ARTICLE HISTORY Received 6 November 2021; revised 4 March 2022; accepted 8 March 2022

For acute myeloid leukemia (AML), early diagnosis and valid prognostic markers are essential to adapt patients' therapy in order to improve survival. Currently, treatment strategies are based on cytogenetic and molecular genetic characteristics [1,2]. Nevertheless, the clinical outcome of 'de novo' AML patients younger than 60 years is still modest with long-term survival rates of 30–40%; and only 10–20% in older patients or those with secondary AML [3]. Besides genetic characteristics, during the past decade enzymes and metabolites of the kynurenine pathway, which is the major route of tryptophan degradation, have been identified as promising prognostic and therapeutic targets in several oncological diseases, due to their immunomodulatory properties [4,5]. In this context, research has mainly focused on the initial enzymes, Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and Tryptophan-2, 3-dioxygenase (TDO), which are the two dioxygenases in the tryptophan metabolism. Whereas TDO is mainly expressed in liver and brain, IDO expression is almost ubiquitous. Inflammation activates them by pro-inflammatory cytokines, such as Interferon- γ , T helper type1 (Th1) cytokine and Interleukin-6 [6]. It was shown that increased IDO activity correlates with tumor progression in various malignancies [7,8]. IDO1 and TDO are suggested to be important targets for immunotherapeutic intervention [9,10] and are vehemently discussed as prognostic markers [11]. In this context Mabuchi et al. have shown in 2016 [12] that high concentrations of L-kynurenine at baseline predict an unfavorable outcome in patients with AML.

Against this backdrop, the aim of this study was to investigate whether changes of L-tryptophan and L-kynurenine throughout the course of high-dose induction chemotherapy, are associated with survival rates.

From January 2016 to April 2019, we analyzed data of 48 patients with newly diagnosed AML at the University

Hospital of Cologne. Patients' demographics and anthropometric data as well as blood samples were collected at the beginning (t0) and the end of the initial high-dose induction chemotherapy (t1). Survival rates were assessed at month 6, 12, 18 and 24 after completing induction chemotherapy. Serum L-kynurenine and L-tryptophan were assessed using high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled with tandem mass spectrometry, as described by Joisten et al. [13]. In the routine chemistry we analyzed the haematogram (leucocytes, hemoglobin, thrombocytes) and the level of Interleukin-6 as inflammatory marker.

Concerning treatment strategy, the 48 patients with 'de novo' AML received induction chemotherapy following the S-HAM protocol consisting of cytosine arabinoside (Ara-C) 3 g/m² (1 g/m² for patients > 60 years) at day 1, 2, 8 and 9, and mitoxantrone 10 mg/m² at day 3, 4, 10 and 11. Thereon followed a consolidation chemotherapy to prepare all patients for allogeneic stem-cell therapy, which could be performed in 69% of the patients.

All statistical analyses were performed using IBM® SPSS® Statistics software (version 24.0 and 25.0). We analyzed the two-year survival rate according to Kaplan-Meier estimates and log-rank test, and investigated prognostic values with multivariate analysis according to the Cox proportional hazards regression model. We established receiver operating characteristic (ROC)-curves to estimate their prognostic potential and to define cutoff values that maximizes the number of right positives and minimizes the number of false negatives. A value of $p < 0.05$ was considered to represent statistical significance. Cox regression analyses were conducted to determine hazard ratios (HR) for the following prognostic factors/covariates: age, body mass index (BMI) [< 20 , 20–25, 26–29, > 29], sex [male, female] and L-kynurenine.

CONTACT Fiona Kierdorf fiona.kierdorf@gmx.ch German Sport University, Cologne, Germany

© 2022 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

Table 1. Cox Regression.

	B ^b	SE	Wald test	df	Significance	Exp(B)	95,0% confidence interval for Exp(B)	
							Lower	Upper
COX-REGRESSION (t0)								
Step 1								
L-kynurenine (μmol)	-1.068	0.550	3.772	1	0.052	0.344	0.117	1.010
Leucocytes (G/l)	0.281	0.717	0.153	1	0.695	1.324	0.325	5.403
Thrombocytes (G/l)	-0.020	0.018	1.282	1	0.258	0.980	0.947	1.015
Interleukin-6 (ng/l)	0.101	0.084	1.460	1	0.227	1.106	0.939	1.304
Age	0.129	0.056	5.354	1	0.021	1.138	1.020	1.269
Fitness level	-0.314	0.571	0.303	1	0.582	0.730	0.238	2.238
Sex (1 = m, 2 = w)	0.348	0.960	0.132	1	0.717	1.416	0.216	9.289
BMI	-0.040	0.118	0.115	1	0.734	0.961	0.763	1.210
Step 2								
L-kynurenine (μmol)	-1.074	0.549	3.830	1	0.050	0.342	0.117	1.002
Leucocytes (G/l)	0.291	0.731	0.158	1	0.691	1.337	0.319	5.600
Thrombocytes (G/l)	-0.020	0.017	1.377	1	0.241	0.980	0.947	1.014
Interleukin-6 (ng/l)	0.085	0.067	1.633	1	0.201	1.089	0.956	1.241
Age	0.124	0.052	5.722	1	0.017	1.132	1.023	1.254
Fitness level	-0.390	0.539	0.523	1	0.469	0.677	0.235	1.948
Sex (1 = m, 2 = w)	0.228	0.852	0.072	1	0.789	1.256	0.237	6.669
Step 3								
L-kynurenine (μmol)	-1.071	0.554	3.740	1	0.053	0.343	0.116	1.015
Leucocytes (G/l)	0.317	0.731	0.189	1	0.664	1.374	0.328	5.753
Thrombocytes (G/l)	-0.021	0.017	1.611	1	0.204	0.979	0.947	1.012
Interleukin-6 (ng/l)	0.076	0.058	1.722	1	0.189	1.079	0.963	1.210
Age	0.126	0.052	5.908	1	0.015	1.134	1.025	1.255
Fitness level	-0.444	0.499	0.791	1	0.374	0.642	0.241	1.707
Step 4								
L-kynurenine (μmol)	-1.022	0.544	3.526	1	0.060	0.360	0.124	1.046
Thrombocytes (G/l)	-0.019	0.016	1.428	1	0.232	0.981	0.950	1.013
Interleukin-6 (ng/l)	0.072	0.056	1.685	1	0.194	1.075	0.964	1.199
Age	0.114	0.042	7.317	1	0.007	1.121	1.032	1.218
Fitness level	-0.426	0.494	0.742	1	0.389	0.653	0.248	1.721
Step 5								
L-kynurenine (μmol)	-1.032	0.572	3.255	1	0.071	0.356	0.116	1.093
Thrombocytes (G/l)	-0.019	0.016	1.396	1	0.237	0.981	0.951	1.012
Interleukin-6 (ng/l)	0.068	0.056	1.495	1	0.221	1.070	0.960	1.194
Age	0.113	0.041	7.465	1	0.006	1.119	1.032	1.214
Step 6								
L-kynurenine (μmol)	-0.828	0.562	2.167	1	0.141	0.437	0.145	1.316
Interleukin-6 (ng/l)	0.093	0.055	2.871	1	0.090	1.097	0.986	1.222
Age	0.110	0.041	7.165	1	0.007	1.116	1.030	1.209

b. B: Regression coefficient B; Exp (B): Odds ratio; SE: Standarderror; df: Degrees of freedom.

Median age was 50 years (range 19–75 years), half female patients. Ad admission median BMI was 26.51 kg/m². They were classified into three risk groups according to the ELN-classification, with 33% in the favorable, 40% in the intermediate and 27% in the adverse group.

At baseline the median L-kynurenine level in blood serum at the beginning of chemotherapy (t0) was 1.05 μmol (range 0.36–3.61 μmol). The results showed no relation between L-kynurenine level and two-year overall survival. The repartition of L-kynurenine mean values in the different ELN-risk groups was as follows: favorable 1.08 μmol, intermediate 0.89 μmol and adverse 1.11 μmol. A ROC-analysis established the optimal cutoff value at 0.91 μmol/l. The median L-tryptophan level at t0 was 134.25 μmol (range 66.31–202.44 μmol). No association between tryptophan level and survival rate could be observed. The cutoff value was 126.22 μmol, with the following repartition of L-tryptophan mean values in the different risk groups: favorable 145.44 μmol, intermediate

121.13 μmol and adverse 137.10 μmol. The kynurenine/tryptophan ratio (KYN/TRP), an indirect marker of TDO/IDO activity, had a median level of 0.0081 (range 0.0027–0.02379). No association between KYN/TRP ratio and two-year survival could be observed. The calculated cutoff value was 0.0055 and the repartition in the risk groups was the following: favorable 0.0077 μmol, intermediate 0.0076 μmol and adverse 0.0081 μmol. Additionally to the metabolites of the L-kynurenine pathway, we tested other risk factors that confirmed a significant association between a high level of interleukin-6 (IL-6) with low two year survival ($p = 0.009$), confirm to preexisting literature data [14,15], and between a low thrombocyte-level with a low two year overall survival ($p = 0.015$). We calculated cox-regression (Table 1) to prove the influence of different factors on survival, including L-kynurenine, thrombocytes, leucocytes and interleukin-6 as well as age, gender and body-mass-index (BMI). Within this model L-kynurenine and age were

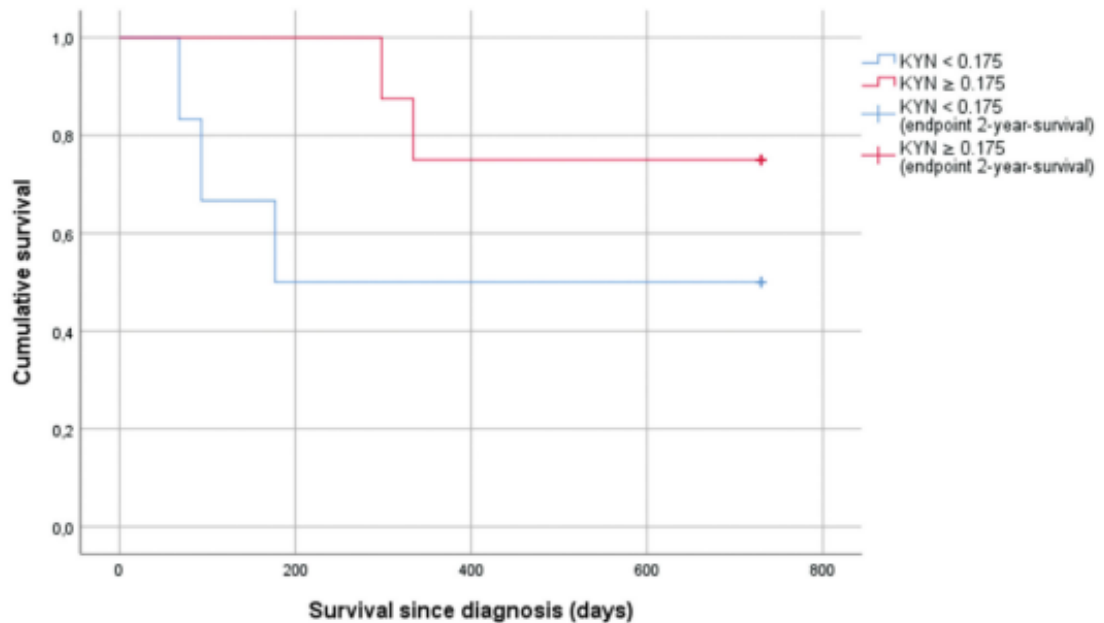


Figure 1. Relation between 2-year-survival and delta of L-kynurenine (μM) between t_0 and t_1 .

identified to significantly influence survival ($p=0.05$ respectively $p=0.02$). This underlines the importance of L-kynurenine as prognostic marker for patients with AML.

Comparing the inflammatory response between t_0 and t_1 (after completing high dose chemotherapy) in 14 patients by calculating the delta of the L-kynurenine levels, we observed that patients with a strong response, corresponding to a high difference between L-kynurenine at t_0 and t_1 , tend to have a better survival than patients with a reduced response (Figure 1).

Many recent studies had showed that the level of L-kynurenine and other metabolites of tryptophan degradation have a prognostic value in regards of survival rates of patients with different malignancies [4,5,8]. Here, we focused on AML and tried to reproduce data of Mabucchi et al. [12], given a similar patient collective in number and baseline characteristics. Surprisingly, our data could not confirm their results in a comparable cohort (in terms of sample size and disease characteristics). One reason for this discordance could be that not all blood withdrawals could be taken before the beginning of the first chemotherapy, precisely in 65% of the patients. This is due to the tight time frame between diagnosis and therapy start, as early therapy start is essential for the outcome. Nevertheless, our data for leucocytes, thrombocytes and IL-6, as a key driver of the L-kynurenine pathway, taken at the same time as the metabolites of the L-kynurenine pathway, are conform to clinical experience and to previous studies results and associated in the same way with mortality [14,15].

In addition, we analyzed the augmentation in the inflammatory response during high induction chemotherapy. Patients with a strong response – corresponding to a high difference between L-kynurenine or L-tryptophan levels at t_0 and t_1 – tend to have a higher survival rate than patients with a reduced response. Our study was notably limited by the small number of patient that impeded a training or validation cohort approach, reason why our study remains preliminary.

In conclusion our results suggest that the therapeutic response of kynurenine pathway metabolites could even be more relevant than baseline values in the research for prognostic markers, even though they cannot be collected before accomplishing high-dose induction chemotherapy and they act consequently only as prognostic marker after chemotherapy. Therefore, the role of the L-kynurenine pathways as prognostic markers deserves further investigation including larger sample sizes.

Disclosure statement

The authors report no conflict of financial interest.

Funding

This work was supported by the Marga und Walter Boll Stiftung and a funding program of German Sports University Cologne (Hochschulinterne Forschungsforderung der Deutschen Sporthochschule Koeln). Anonymized raw data will be provided by the corresponding author upon request.

The data are not publicly available due to privacy and ethical restrictions.

References

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
- [2] Kayser S, Levis MJ. Clinical implications of molecular markers in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):20–35.
- [3] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136–1152.
- [4] Mandarano M, Orecchini E, Bellezza G, et al. Kynurenine/tryptophan ratio as a potential Blood-Based biomarker in Non-Small cell lung cancer. *IJMS*. 2021;22(9):4403.
- [5] Bekki S, Hashimoto S, Yamasaki K, et al. Serum kynurenine levels are a novel biomarker to predict the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2020;15(10):e0241002.
- [6] Wu H, Gong J, Liu Y. Indoleamine 2, 3-dioxygenase regulation of immune response (review). *Mol Med Rep*. 2018;17(4):4867–4873.
- [7] Huang A, Fuchs D, Widner B, et al. Serum tryptophan decrease correlates with immune activation and impaired quality of life in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(11):1691–1696.
- [8] Meireson A, Devos M, Brochez L. IDO expression in cancer: different compartment, different functionality? *Front Immunol*. 2020;11:531491.
- [9] Zhai L, Spranger S, Binder DC, et al. Molecular pathways: targeting IDO1 and other tryptophan dioxygenases for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5427–5433.
- [10] Feng X, Liao D, Liu D, et al. Development of indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 inhibitors for cancer therapy and beyond: a recent perspective. *J Med Chem*. 2020;63(24):15115–15139.
- [11] Mangaonkar A, et al. A novel immunohistochemical score to predict early mortality in acute myeloid leukemia patients based on indoleamine 2,3 dioxygenase expression. *Nature*. 2017;7:12892.
- [12] Mabuchi R, Hara T, Matsumoto T, et al. High serum concentration of L-kynurenine predicts unfavorable outcomes in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):92–98.
- [13] Joisten N, Kummerhoff F, Koliymitra C, 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.
- [14] Peterlin P, Gaschet J, Guillaume T, et al. A new cytokine-based dynamic stratification during induction is highly predictive of survivals in acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2021;10(2):642–648.
- [15] Sanchez-Correa B, Bergua JM, Campos C, et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. *Cytokine*. 2013;61(3):885–891.

4. Diskussion

Viele vorangegangene Studien haben bereits gezeigt, dass erhöhte L-Kynurenine Spiegel bei soliden Tumoren wie Brustkrebs [18], Endometrium- oder kolorektalem Karzinom [17,36] mit einer schlechteren Prognose einhergehen.

Da für die hämatologischen Erkrankungen die Datenlage noch spärlich ist, wollten wir den Prognosewert des L-Kynurenines bei AML-Patienten untersuchen. Dabei konnte von uns - entgegen den bisherigen Tendenzen - kein Zusammenhang zwischen einem erhöhten L-Kynurenine Spiegel und einer verfrühten 2-Jahres-Sterblichkeit festgestellt werden. Neben den Abbauprodukten des Tryptophanstoffwechsels haben wir auch andere, herkömmlichere Blutwerte untersucht, wobei wir einen inversen Zusammenhang zwischen einem hohem Interleukin-6 Spiegel (IL-6) und einem niedrigen 2-Jahres-Überleben ($p = 0.009$), sowie einer positiven Korrelation zwischen niedrigen Leuko- und Thrombozyten mit einem niedrigen 2-Jahres-Überleben ($p = 0.063$ bzw $p = 0.015$) festgestellt haben.

Bei kritischer Betrachtung unserer Studie hat die Analyse zwei Schwachstellen ergeben, die eventuell die Abweichung unserer Ergebnisse von anderen aktuellen Forschungsergebnissen erklären könnten: Die Größe des Patientenkollektivs und der Zeitpunkt der Blutentnahme bei t_0 . Auf den Zeitpunkt der Blutentnahme werde ich in der Methodendiskussion später näher eingehen.

Die relativ kleine Größe des Patientenkollektivs mit 48 Patienten ist vor allem der Seltenheit der AML geschuldet, die mit einem Vorkommen ca. 3.000 neuen Fällen pro Jahr in Deutschland [21] nur schwerlich mit anderen soliden Tumoren vergleichbar ist. Trotzdem gehört sie mit einer 5-Jahresrezidivfreiheit von lediglich 30-40% [19] und einem Durchschnittsalter bei Diagnose von 68 Jahren [37] zu den aggressiven Neoplasien, welche die Forschung zur frühen Diagnosestellung und individuellen Therapieanpassung so wichtig machen.

Mit der Klinik I für Innere Medizin des Uniklinikum Kölns wählten wir ein bekanntes Kompetenzzentrum mit einem großem Einzugsraum. Auch die einzig andere existierende Studie zu diesem Thema von Mabuchi et al [12] bedient sich einem gleich großen Patientenkollektiv. Während die Kollegen allerdings ausschließlich Patienten aus der „genetisch intermediären Gruppen“ einschlossen, wählten wir alle Risikogruppen, um das Kollektiv möglichst heterogen und der Krankheitsrealität entsprechend zu halten. Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass eine multizentrische Studie angesichts der Seltenheit des Krankheitsbildes empfehlenswert wäre, um auf diese Weise das Kollektiv zu vergrößern.

Neben der direkten Korrelation haben wir in unserer Studie auch den Anstieg der Entzündungsreaktion, repräsentiert im Anstieg des L-Kynurenines und L-Tryptophans, zwischen den ersten beiden Testzeitpunkten (t_0 und t_1) analysiert. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem starken Delta, das heißt einem großen Anstieg der beiden Werte zwischen t_0 und t_1 , tendenziell ein besseres 2-Jahresüberleben hatten als Patienten mit einer schwachen Antwort. Leider war das Patientenkollektiv, welches für beide Testzeitpunkte erfasst wurde, sehr begrenzt ($n=14$), sodass unsere Berechnungen ohne statistische Relevanz blieben ($p = 0.2$). Einen ähnlichen Zusammenhang stellten wir für die L-Tryptophan-Antwort fest, denn je höher die Differenz zwischen t_0 und t_1 , desto besser das Überleben ($n = 11$, $p = 0.15$). Die bei den Berechnungen festgestellte Tendenz lässt aber darauf schließen, dass Patienten mit einem kompetenten Immunsystem eine stärkere Immunantwort produzieren und damit möglicherweise ihr Überleben verbessern, sodass eventuell das L-Kynurenine im zeitlichen Verlauf des ersten Chemotherapiezyklus als Prognoseparameter interessanter sein könnte als der Wert bei Diagnosestellung. Diese Theorie bleibt aktuell noch vage und doch verdient sie weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven.

4.1. Methodendiskussion

Ein weiterer Grund für die Abweichung unserer Werte könnte die Tatsache sein, dass nicht alle Blutwerte vor Beginn der Chemotherapie genommen werden konnte, genauer gesagt wurden bei 65% unserer Patienten die Blutentnahmen erst nach Administration der ersten Chemotherapie abgenommen. Dies ist dem engen Zeitfenster zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn geschuldet, da ein früher Therapiestart essentiell für die Prognose ist [19]. So ist es wahrscheinlich, dass die Hochdosis-Chemotherapie bereits Einfluss auf unsere t_0 -Werte genommen und diese somit verfälscht hat.

Interessant ist indes, dass unsere Daten für Leukozyten, Thrombozyten und IL-6, welche am selben Tag wie die des L-Kynurenine-Stoffwechsels abgenommen wurden, konform zu Erfahrungswerten und bekannten Studien sind [14,15] und mithin nicht vom Chemotherapiebeginn beeinflusst zu sein scheinen.

4.2. Fazit und Ausblick

Die Abbauprodukte de Tryptophanstoffwechsels wie L-Kynurenine werden immer häufiger als Prognoseparameter in Krebserkrankungen diskutiert. Gerade für die AML, als eine Krankheit mit einer relativ hohen Mortalität und einer nebenwirkungsschweren Therapie sind solche Prognoseparameter essentiell um das Überleben zu optimieren. Auch wenn in unseren Ergebnissen das L-Kynurenine nicht statistisch signifikant mit dem Überleben im

Zusammenhang steht, so ist die Datenlage für andere Krebserkrankungen doch so vielfältig [17,18,36], dass angesichts der spärlichen Datenlage in der AML, weitere Studien unbedingt empfehlenswert sind. Diese sollten sich mit den Abbauprodukten an sich, aber vielleicht auch mit der Dynamik dieser Parameter im Chemotherapieverlauf beschäftigen.

5. Literaturverzeichnis

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
- [2] Kayser S, Levis MJ. Clinical implications of molecular markers in acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):20-35.
- [3] Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136-52.
- [4] Mandarano M, Orecchini E, Bellezza G, et al. Kynurenine/Tryptophan Ratio as a Potential Blood-Based Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4403.
- [5] Bekki S, Hashimoto S, Yamasaki K, et al. Serum kynurenine levels are a novel biomarker to predict the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2020 Oct 21;15(10):e0241002.
- [6] Wu H, Gong J, Liu Y. Indoleamine 2, 3-dioxygenase regulation of immune response (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Apr;17(4):4867-4873.
- [7] Huang A, Fuchs D, Widner B, et al. Serum tryptophan decrease correlates with immune activation and impaired quality of life in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002.
- [8] Meireson A, Devos M, Brochez L. IDO Expression in Cancer: Different Compartment, Different Functionality? *Front Immunol*. 2020 Sep 24;11:531491.
- [9] Zhai L, Spranger S, Binder DC, et al. Molecular Pathways: Targeting IDO1 and Other Tryptophan Dioxygenases for Cancer Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5427-5433.
- [10] Feng X, Liao D, Liu D, Ping A, Li Z, Bian J. Development of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Inhibitors for Cancer Therapy and Beyond: A Recent Perspective. *J Med Chem*. 2020 Dec 24;63(24):15115-15139.
- [11] Mangaonkar A, et al. A novel immunohistochemical score to predict early mortality in acute myeloid leukemia patients based on indoleamine 2,3 dioxygenase expression. *Nature* 2017.
- [12] Mabuchi R, Hara T, Tsurumi H, et al. High serum concentration of L-kynurenine predicts unfavorable outcomes in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):92-8.
- [13] Joisten N, Kummerhoff F, Zimmer P, 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.
- [14] Peterlin P, Gaschet J, Guillaume T, et al. A new cytokine-based dynamic stratification during induction is highly predictive of survivals in acute myeloid leukemia. *Cancer Med*. 2021;10(2):642–648.

- [15] Sanchez-Correa B, Bergua JM, Campos C, et al. Cytokine profiles in acute myeloid leukemia patients at diagnosis: survival is inversely correlated with IL-6 and directly correlated with IL-10 levels. *Cytokine*. 2013;61(3):885–891.
- [16] Wei L, Zhu S, Li M, Li F, Wei F, Liu J, Ren X. High Indoleamine 2,3-Dioxygenase Is Correlated With Microvessel Density and Worse Prognosis in Breast Cancer. *Front Immunol*. 2018 Apr 17;9:724.
- [17] Gao YF, Peng RQ, Li J, et al. The paradoxical patterns of expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in colon cancer. *J Transl Med*. 2009 Aug 20;7:71.
- [18] Soliman H, Rawal B, Fulp J, et al. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry. *Cancer Immunol Immunother*. 2013 May;62(5):829-37.
- [19] Herold G, et al, Kapitel 1 Hämatologie, Innere Medizin, 2016
- [20] Arber DA, Orazi A, M, Vardiman JW, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
- [21] www.kompetenznetz-leukaemie.de (Zuletzt abgerufen am 25.10.2022)
- [22] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451-8.
- [23] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985 Oct;103(4):620-5.
- [24] Röllig C, Ayuketang F, Zebisch A et al, Leitlinienportal der DGHO <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@guideline/html/index.html> (Zuletzt abgerufen am 02.06.2022)
- [25] Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014 Aug;89(8):E125-32.
- [26] [Deutsches Leukämie-Studienregister \(kompetenznetz-leukaemie.de\)](http://Deutsches_Leukämie-Studienregister_(kompetenznetz-leukaemie.de)) (Zuletzt abgerufen am 25.10.2022)
- [27] Kern, W., Aul, C., Maschmeyer, G. et al. Superiority of high-dose over intermediate-dose cytosine arabinoside in the treatment of patients with high-risk acute myeloid leukemia: results of an age-adjusted prospective randomized comparison. *Leukemia* 12, 1049–1055 (1998).
- [28] O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of

- depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neurosci*. 2009 Apr 1;29(13):4200-9.
- [29] Schroecksnadel K, Kaser S, Ledochowski M, et al. Increased degradation of tryptophan in blood of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003 Sep;30(9):1935-9.
- [30] Wang Q, Liu D, Song P, Zou MH. Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2015 Jun 1;20(7):1116-43.
- [31] Ogyu K, Kubo K, Noda Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul;90:16-25.
- [32] Yu CP, Fu SF, Chen X, et al. The Clinicopathological and Prognostic Significance of IDO1 Expression in Human Solid Tumors: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;49(1):134-143.
- [33] Fujiwara Y, Kato S, Nesline MK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2022 Nov;110:102461.
- [34] Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2010 Sep;11(9):846-53.
- [35] Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J Immunol*. 2010 Sep 15;185(6):3190-8.
- [36] Ino K, Yoshida N, Kajiyama H, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a novel prognostic indicator for endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2006 Dec 4;95(11):1555-61.
- [37] Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019 Jul;36:70-87.