

DERLEME / REVIEW

# Kanserde Kinürenin Yolağı Modülatörü Olarak Egzersiz: Geleneksel Derleme

## *Exercise as a Kynurenine Pathway Modulator in Cancer: Traditional Review*

Şükriye Cansu GÜLTEKİN<sup>1</sup>, Didem KARADİBAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi, İzmir, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 17.12.2022

Kabul tarihi/Accepted: 25.04.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Şükriye Cansu GÜLTEKİN, Uzm. Fzt.  
Dokuz Eylül Üniversitesi, Fizik Tedavi ve  
Rehabilitasyon Fakültesi, Sağlık Yerleşkesi, İzmir,  
Türkiye

E-posta: cnsultekin@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2919-7719

Didem KARADİBAK, Prof. Dr.

ORCID: 0000-0003-3129-6417

### Öz

Kanserde kinürenin yolağının ilgili enzimlerinin aşırı aktivasyonu ve kimyasal dönüşüm metabolitlerinin kan serum seviyelerindeki artışı, mutant hücrelerin hayatta kalması ve çevre dokuları istila etmesi için immünojenik olarak duyarlı bir mikro ortam sağlar. Özellikle indoleamin 2,3-dioksijenaz 1 aşırı aktivasyonunun gastrointestinal kanserler, jinekolojik kanserler, hematolojik maligniteler, meme kanseri, akciğer kanseri, glioma, melanom, prostat ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanserlerde hastalığın patogenezinin ve kötü prognozunun bir belirleyicisi olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak, kinürenik asitin, beyin omurilik sıvısındaki kinolinik asit konsantrasyonlarını artırarak inflamasyona yol açtığı ve depresif semptomlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu bağlamda tümör oluşumu, prognozu, kanserin kendisine veya tedavilerine bağlı oluşan yan etkilerin açıklanmasında kinürenin yolağı metabolitleri ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır. Önceki çalışmalarda hem akut hem de kronik egzersizin, çeşitli hastalıklarda (diyabet, depresyon, multiple skleroz gibi) kinürenin yolağı enzimleri ve metabolitleri üzerine up/down regülasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Kinürenin yolağının mediatörü olarak egzersizin etkinliğini kanser alanında araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu geleneksel derlemede, kinürenin yolağının egzersize bağlı modülasyonları ile ilgili mevcut bilgiler, altta yatan mekanizmalar ayrıca egzersizle indüklenen kinürenin yolağı ve egzersiz/kanser ilişkisi incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kinürenin triptofan, kanser, egzersiz.

### Abstract

The overactivation of related enzymes of the kynurenine pathway in cancer and increase of chemical conversion metabolites in blood serum levels provide an immunologically sensitive microenvironment for mutant cells to survive and invade surrounding tissues. In particular, overactivation of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is thought to play a role as a determinant of the pathogenesis and poor disease prognosis in various cancers such as gastrointestinal cancers, gynecological cancers, hematological malignancies, breast cancer, lung cancer, glioma, melanoma, prostate, and pancreatic cancer. Additionally, kynurenic acid has been shown to increase quinolinic acid concentrations in the cerebrospinal fluid, leading to inflammation and leading to depressive symptoms. In this context, research on kynurenine pathway metabolites has gained momentum in explaining tumor formation, prognosis, and side effects due to cancer itself or its treatments. Previous studies have shown that both acute and chronic exercise can cause up/down-regulation of kynurenine pathway enzymes and metabolites in various diseases (such as diabetes, depression, and multiple sclerosis). The number of studies investigating the effectiveness of exercise as a mediator of the kynurenine pathway in the field of cancer is very limited. In this traditional review, current knowledge of exercise-induced modulations of the kynurenine pathway, the underlying mechanisms, as well as the relationship between exercise-induced kynurenine pathway and exercise/cancer will be examined.

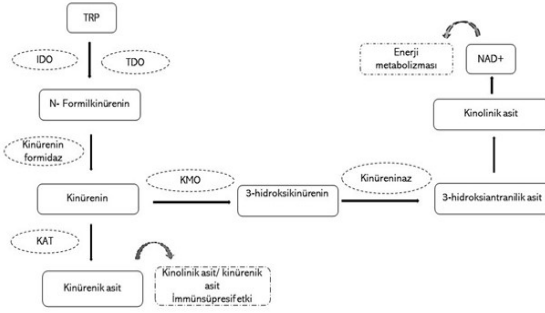
**Keywords:** Kynurenine, tryptophan, cancer, exercise.

### 1. Giriş

Triptofan (TRP), insan vücudunun sentezleyemediği diyet yoluyla alınması gereken dokuz esansiyel amino asitten biridir. Vücut tarafından emildikten sonra, TRP albümine bağlı şekilde ya da serbest formda periferik dolaşımda yer alır ve immüno- nöromodülatör olan kinürenin yolağının yanı sıra protein veya serotonin sentezi gibi farklı fizyolojik süreçlerin öncüsü olarak önemli bir rol oynar (1). TRP, kan beyin bariyerini, sadece L tipi amino asit taşıyıcı protein

aracılığıyla geçebilir (2). Merkezi sinir sistemine (MSS) girdikten sonra, TRP çeşitli metabolik yolların öncüsü olarak görev yapar. Bu çok yönlülük, protein, serotonin ve kinüreninler gibi farklı son ürünlerle sonuçlanır. Hem periferik hem de merkezi sistemlerde, mevcut TRP'nin büyük çoğunluğu (%90'dan fazlası) kinürenin yolağı ile metabolize edilir (1). Kinürenin yolağındaki ilk adım, L-Kinürenin oluşturmak için L-TRP'nin dioksijenasyonu. Bu süreç üç enzim tarafından katalize edilebilir. Bunlar;

karaciğere özgü triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ile indoleamin 2,3-dioksijenaz 1 veya 2 (IDO)'dir (3). Esas olarak hepatik dokuda eksprese edilen ve TRP'nin kendisi veya glukokortikoidler tarafından uyarılan TDO'nun aksine, IDO hemen hemen tüm insan hücre tiplerinde eksprese edilebilir (4). TDO/IDO indüksiyonundan sonra plazmadaki toplam TRP'deki düşüş yaklaşık %30 civarındadır. IDO ve TDO'nun metaboliti olan formilkinürenin, kinürenin formidaz tarafından kinürenin'e dönüştürülür. Kinürenin transminaz (KAT), kinürenini kinürenik aside dönüştürür. Ayrıca, kinürenin monooksijenaz (KMO), kinürenini 3-hidroksikinürenin'e dönüştürür. Bu yolun son metabolitleri kinolinik asit, enerji metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur (Şekil 1) (5).



**Şekil 1. Kinürenin Yolağının Basamaklı Reaksiyonlarının Şematik Gösterimi.** IDO, izoenzimler indoleamin; KAT, kinürenin aminotransferaz; KMO, kinürenin 3-monooksijenaz; NAD+ Nikotinamid adenin dinükleotit TDO, triptofan 2,3 dioksijenazlar; TRP, triptofan.

Kinürenin yolağı ilk olarak 1853'te TRP metabolizmasının ratlarda keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır (6). İlerleyen yıllarda; kinürenin yolunun kimyasal dönüşümleri, ilgili enzimleri ve olası hastalık ilişkileri araştırılmıştır. Son yirmi yılda ise, çeşitli kronik hastalıkların patogenezi, kinürenin yolunun metabolik bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. MSS'ni içeren hastalıklarda (örneğin Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz veya Parkinson hastalığı) (7, 8) ve çeşitli dahili patolojilerde (örneğin diyabetes mellitus ve kanserde) (1, 9) bu yolaktaki düzensizliklerin ve yolağın aşırı aktivasyonunun hastalığın seyri üzerine olumsuz etkileri ortaya çıkmıştır.

Bu derlemenin amacı kinürenin yolağı ile ilgili mevcut bilgilerin ışığında yolağın modülatörü olarak egzersizin etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu yolağın rolünün kanserde incelenmesidir.

### 1.1. Kinürenin Yolağı ve Kanser Arasındaki İlişki

Son iki dekatta kinürenin yolağının disregülasyonunun TRP degradasyonu üzerine etkisinin anlaşılmasıyla birlikte, bu durumun tümör proliferasyonu, bağışıklık sistemi, kanser patogenezi ve progresyonu üstüne etkilerini inceleyen çalışmalar da hız kazanmıştır (10). Takip eden çalışmalarda, birçok kanserin patogenezinde ve progresyonunda bağışıklık sisteminin önemi vurgulanmıştır (11). Bağışıklık yanıtı, özellikle T hücresine bağlı bağışıklık, metastazi önler ve tümör boyutunun büyümesine karşı koruyucudur (11). Tümör infiltre eden yüksek T hücresi seviyeleri, kanserlerin daha iyi prognozunun öngörücüsüdür. Doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücreleri, özellikle kanserin erken evrelerinde immünojenik kanser hücrelerini tanı ve yok eder. Tümör hücreleri, bağışıklık hücrelerinin sitotoksik

aktivitesini önlemek için T Regülasyon hücrelerinin farklılaşmasını destekler (12). Kanser ve bağışıklık sistemi arasındaki bu ilişkinin diğer bir fizyolojik boyutu olan kinürenin yolunun aşırı aktivasyonun, özellikle IDO aşırı aktivasyonu; gastrointestinal kanserler, jinekolojik kanserler, hematolojik maligniteler, meme kanseri, akciğer kanseri, glioma, melanom, prostat kanseri ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanserlerde kötü prognozun bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır (13). Yüksek IDO aktivitesi, TRP'nin birincil kataboliti olan kinürenine dönüşümünün artmasına neden olur. Kinürenin metaboliti olan kinürenik asit ve kinolinik asit; bağışıklık sistemi üzerinde T ve Th17 hücrelerinin baskılanması, supresör T hücrelerinin farklılaşması, tolerojenik artış, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve sitotoksik T hücreleri gibi efektör hücrelerin bozulmuş işlevi dahil olmak üzere çeşitli inhibitör etkilere sebep olur. Böylece, tümör hücrelerinin büyümesi, mutant hücrelerin hayatta kalması ve çevre dokuları istila etmesi için uygun bir mikro-ortam sağlanmış olur (14, 15). Ek olarak, kinürenik asitin, beyin omurilik sıvısındaki kinolinik asit konsantrasyonlarını artırarak inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Kinürenin yolu aktivasyonunun neden olduğu inflamasyon, kemoterapi gören hastaların tedaviye direncinin de açıklanmasında kullanılmıştır (6). Ayrıca IDO veya TDO aşırı ekspresyonu, TRP'ye kıyasla kinüreninin nispi konsantrasyonunu artırır, bu durum artmış kinürenin/TRP oranına yol açar. Birden fazla tümör türü üzerinde yürütülen klinik çalışmalar, artmış sistemik Kinürenin/TRP ve IDO/TDO'nun kanser invazivliğini ve ilerlemesini izlemek için prognostik bir klinik-patolojik belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (16). Son zamanlarda IDO inhibitörlerinin; melanom, beyin kanseri, renal hücreli karsinom, prostat kanseri ve pankreas kanseri gibi kötü prognoz gösteren kanserlerde etkilerini inceleyen çalışmaların sonuçları umut vericidir (17).

Ek olarak kanser hastalarında bildirilen yüksek depresyon düzeylerinin, kinürenin yolağındaki bir düzensizliğin sonucu olabileceği düşünülmektedir. Tümörler veya tümör mikro ortamı tarafından üretilen kinürenin, kan beyin bariyerini geçer ve santral sinir sisteminde kinürenik asite veya kinolinik asite metabolize edilir. Kinolinik asit, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini uyarır ve nöronal eksitotoksitesiyi indüklerken, kinürenik asit, NMDA ve a-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerini inhibe eder (5). Karşıt nöro aktif özellikleri nedeniyle, kinolinik asit ve kinürenik asit arasındaki dengedeki değişikliklerin nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (18). Kinürenin yolağının merkezi sinir sistemindeki bu etkileri, kanser hastalarının çoğunda depresif semptomlar, yorgunluk ve bilişsel bozuklukları olması nedeniyle onkoloji alanında da ilgi görmüştür (19, 20).

### 1.2. Kinürenin Yolağı Modülatörü Olarak Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

#### 1.2.1. Kanser ve Egzersize Genel Bakış

Egzersiz, kanserin gelişmesi ve ilerlemesi üzerine etkinliği gösterilmiş non-farmakolojik bir yaklaşımdır (21). Fiziksel egzersizin rat ve insan çalışmalarında tümör boyutunun küçülmesine yol açtığı bilinmektedir (22-24). Ayrıca düzenli fiziksel egzersizin, kanser riski ve ilerleyişi üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra, tedaviye bağlı oluşabilecek depresyon

ve yorgunluk gibi yan etkileri kontrol altına alma açısından da etkili olabileceği gösterilmiştir (21). Egzersizin bu olumlu etkilerinin vücutta (anti-) inflammatuar homeostazi etkileyerek aracılık ettiği tahmin edilmektedir (25). Bağışıklık sisteminin aktivasyonu, egzersize yanıt olarak gerçekleşir ve bunun sitokin sinyalleşmesine aracılık ettiği öne sürülür. Sitokinler tipik olarak inflammatuar özelliklerine göre sınıflandırılır, egzersize yanıt olarak eksprese edilen sitokinlerin kas-iskelet sisteminin aracılığıyla inflamasyonu modüle ettiği bilinmektedir (26). Kasılan kaslardan salınan miyokin IL-6, egzersiz süresince katlanarak artar ve periferik kandaki temel plazma seviyelerinin yaklaşık 100 katına çıkar (26). Normalde proinflammatuar bir sitokin olan IL-6'nın, egzersiz sonrası kastan salındığında antiinflammatuar bağışıklık tepkisini düzenlediği ve tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) seviyelerinde anti- inflammatuar etki ürettiği bilinmektedir (27). Ek olarak, düzenli egzersiz, antiinflammatuar sitokinlerin salınımı arttırmakta ve TNF  $\alpha$  gibi kanser biyobelirteçlerinin üretimini azaltmaktadır. C-reaktif protein (CRP) yüksekliği kanser için bilinen bir risk faktörüdür (28). Düzenli egzersizin; azalmış CRP düzeyi, kronik inflamasyona neden olan viseral yağ oranında azalma ve anti-inflamatuar biyobelirteçlerin aktivasyonu ile ilişkili olduğu; böylece yalnızca tümör büyümesinde değil aynı zamanda insülin direnci, ateroskleroz ve nörodejenerasyonu da azalttığı bildirilmektedir (29).

Son araştırmalar, mitokondri işlevselliğinin azalması ve kanser prognozu arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir (30). Sağlıklı mitokondri, metabolik süreçlerin sürdürülmesinde ve hücre apoptozu kontrolünde hayati bir rol oynar. Bununla birlikte, kronik inflamasyon uzun süre devam ettiğinde, mitokondrinin enerji üretme ve hücreleri yönetme yeteneğine zarar verebilir, bu da doku hasarına yol açar ve hücre yenilenmesini engeller (31). Özet olarak kanser gelişiminin; metabolik ve mitokondriyal değişikliklere bağlı olarak metabolik yolları düzenleyen belirli proteinlerin aktivasyonu ve ekspresyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Egzersiz metabolik ve mitokondriyal sağlığı iyileştirmek için uygulanabilen ve değiştirilebilen epigenetik koruyucular arasında sayılmaktadır (32). Bu kapsamda "mitokondriyal uygunluk" kavramının şemsiye terimi altında ele alınan, mitokondriyal solunum, mitokondriyal protein sentezi, mitokondri tarafından yağ asidi substratlarına artan bağımlılık ve oksidatif stresi içeren mitokondriyal zindeliğe ulaşmada egzersizin olumlu etkileri bulunmaktadır (30).

### 1.2.2. Egzersizin Kinürenin Yolağı Üzerine Etkisine Genel Bakış

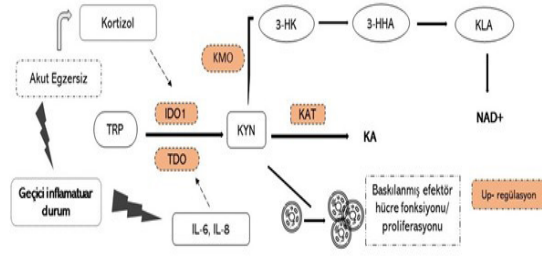
Başlangıçta yapılan rat ve insan çalışmaları, kinürenin seviyelerinde egzersize bağlı azalmaları, azalmış inflammatuar stres, artan nörotrofik/koruyucu faktör seviyeleri ve azalmış anksiyete ve depresyon semptomları ile ilişkilendirilmiştir (33). Joisten ve ark. (34) tarafından aerobik egzersizler ve dirençli egzersizlerinin sağlıklı bireylerde kinürenin yolağı üzerine etkinliği değerlendirilmiş ve aerobik egzersizin kuvvetlendirme egzersizine göre, kinürenin yolağı üzerine daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bansi ve ark. (35) tarafından yapılan çalışmada farklı multiple skleroz alt tiplerine sahip kişilerde kinürenin/triptofan oranına odaklanılmıştır. İki farklı (yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman vs standart egzersiz grubu) üç haftalık süperveze kuvvetlendirme antrenman programının, relapsing-remiting multipli skleroz hastalarında kinürenin/triptofan oranında önemli

bir artışa yol açtığı bildirilmiştir. Kim ve ark. (33) tarafından Huntington hastası ratlarda yapılan bir egzersiz çalışması, egzersizin kinolinik asit düzeylerini azaltarak, bilişsel performanstaki düşüşü engellediğini ortaya koymuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmaların aksine, Millischer ve ark. (36), tarafından depresif bireylerde yoğunluğu değişen farklı (yoga, orta aerobik, şiddetli aerobik ve kuvvet antrenmanı) 12 haftalık egzersiz müdahalelerinin etkinliği karşılaştırılmış ve kinürenin ve kinürenik asit seviyelerinde belirgin bir değişim tespit edilmemiştir. Benzer şekilde Hennings ve ark. (37) her gün yapılan bir haftalık düzenli egzersizin majör depresyon hastalarında kinürenin seviyeleri ve inflamasyon belirteçleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bulmuştur. Ancak bu araştırmaları hiçbirinde kinürenin/triptofan oranları bildirilmemiştir. Egzersizin nitrik oksit NO üzerindeki etkisi farklı dokularda, örneğin iskelet kası (38), endotel hücreleri (39) ve eritrositlerde (40) gösterilmiştir. Nitrik oksit radikalının IDO ekspresyonunu baskıladığı bilindiğinden (41), egzersizle indüklenen nitrik oksit değişikliklerin IDO aktivitesinin inhibisyonuna aracılık edebileceği düşünülmektedir. Egzersizle birlikte insanların aksine, ratlarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından yüksek nitrik oksit çıkışı bildirilmiştir (41). Egzersizle kinürenin yolu inhibisyonunda insanlarda ve ratlarda görece zıt sonuçların elde edilmesinin nedeni, iNOS düzeylerindeki farklılıklar olabilir. Ek olarak hem insanlarda hem de ratlarda yapılan mevcut çalışmaların; kullanılan egzersiz modaliteleri, egzersiz prensipleri (şiddet, frekans, süre) ve sonuç ölçütleri açısından büyük ölçüde değişiklik göstermesi elde edilen sonuçlar arasındaki farklılıkların bir diğer önemli nedeni olabilir.

Yapılan hayvan deneyleri uzun süreli egzersizin (>8 saat yüzmeye), kortikosterondaki azalmaya paralel olarak TDO aktivitesini azalttığını da göstermiştir (42). Böylece, karaciğerdeki plazma serbest TRP düzeyindeki artış ve glukokortikoid kaynaklı TDO indüksiyonu sağlanır. Kinürenin yolağında TRP disregülasyonu ile başlayan süreçlerin orta ile uzun vadeli egzersiz modülasyonları arasındaki etkileşimi incelemek için gelecekteki akut ve kronik egzersiz çalışmalarına ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmalar ise egzersizin kinürenin yolağı üzerine tepkisini incelemek için çoğunlukla TRP, kinürenin ölçümleri ve kinürenin aminotransferaz (KAT) enzim ekspresyonu değerlendirmektedir ve kinürenin yolağının metaboliti olan kinürik asit ve kinolinik asite doğru metabolik akışa odaklanmaktadır (43). TDO'nun aksine, IDO1 tüm hücre tiplerinde, esas olarak inflammatuar uyarıların bir sonucu olarak üretilir. Bu nedenle, kinürenin/TRP oranı sıklıkla IDO'nun aktivitesindeki değişiklikleri belirlemek için kullanılır (43). Egzersizin kinürenin yolağı üzerine nörotoksik etkilerine odaklanan çalışmalar ise; kinolinik asitin nörotoksik özelliklere sahipken, kinürenik asitin nöro-koruyucu görevi olduğu üzerine vurgu yapmaktadır (10).

### 1.3. Akut Egzersizin Kinürenin Yolağı Üzerine Etkisi

Antrene sporcularda (42, 44), sağlıklı yetişkinlerde (45), multipl skleroz (35) ve prostat kanseri hastalarında (46); akut egzersiz sırasında ve sonrasında meydana gelen inflammatuar yanıtlara bağlı oluşan IDO aktivasyonu ile birlikte TRP degradasyonunu sağladığı rapor edilmiştir (47). Akut egzersizle artan periferik kortizol seviyelerinin TDO aktivitesini uyarabileceği (48, 49), bunun da akut egzersize bağlı kinürenin yolağının aktivasyonunu sağlayabilecek bir diğer mekanizma olabileceği önerilmiştir (Şekil 2) (50).



**Şekil 2. Kinürenin Yolağının Akut Egzersiz Kaynaklı Modülasyonlarının Şematik Gösterimi.** 3 HK, hidroksikinürenin; IDO, izoenzimler indoleamin; IL-6, Interlökin 6; IL-8, Interlökin 8 KA, kinürenik asit; KAT, kinürenin aminotransferaz; KMO, kinürenin 3-monooksijenaz; KLA, kinolinik asit KYN, kinürenin; NAD+, Nikotinamid adenin dinükleotit; TDO, triptofan 2,3 dioksijenazlar; TRP, triptofan.

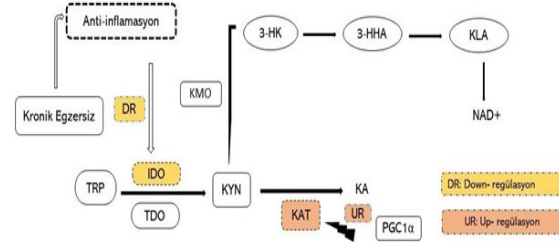
Prostat kanseri hastalarında yapılan ve aerobik akut egzersizin kinürenin yolağı üzerine etkisini araştıran tek araştırmada; kinürenin yolağının immünomodülatör özelliğine vurgu yapılmıştır (46). Kinürenin ve ilişkili mediatörlerin düzeylerinde akut egzersizle birlikte elde edilen geçici değişimlerin, uzun süreli yapılan düzenli egzersizlerle birlikte immün sistemde kronik adaptasyonları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Fakat bu araştırmadaki küçük örneklem büyüklüğü bulguların sonuçlarının yorumlanması ve akut egzersizin kanser hastalarında kinürenin yolağı üzerine genel etkisinin belirlenmesinde fikir birliğinin sağlanması bakımından sınırlılıklara neden olmaktadır. Daha büyük örneklem büyüklüğü ile farklı kanser popülasyonlarında gelecekte yapılacak araştırmalarda, bağışıklık hücreleri veya iskelet kası gibi ilgili dokulardaki enzim ekspresyonunun (IDO, TDO) değerlendirilmesi akut egzersizin kinürenin yolağı üzerine rolünün anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Ayrıca tüm katılımcılar günün aynı saatinde yemek yemelerine rağmen, kinürenin yolağı üzerine beslenme etkisi göz önüne alındığında standartlaştırılmış bir beslenme protokolünün uygulanması, egzersizin etkisinin daha izole değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Bu sayede, inflammatuar hastalıkları olan kişilerde (örn. MS, Parkinson hastalığı, kanser), uzun süreli anti-inflamatuar etkilerin altında yatan fizyolojik mekanizmaların ortaya konulması ile ilgili olarak kinürenin seviyelerindeki değişimlerden yararlanabilir (34).

#### 1.4. Kronik Egzersizin Kinürenin Yolağı Üzerine Etkisi

Kronik egzersizin, anti-inflamatuar sitokinleri indükleyerek ve proinflamatuar sitokinleri azaltarak vücudun anti-inflamatuar kapasitesini arttırdığı bilinmektedir.(51) Ayrıca, egzersizin immünojenik bir doku görevi gören viseral yağ kütlesini azaltmasıyla birlikte proinflamatuar makrofajların aktivasyonunda düşüşlere neden olduğu ve buna bağlı sistemik düşük dereceli inflamasyon ve metainflamasyon için önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (52). Kronik egzersiz müdahalelerine bağlı ortaya çıkan anti-inflamatuar etki ve IDO aktivitesinin regülasyonu arasında çift yönlü bir etkileşim olabileceği öne sürülmüştür (Şekil 3) (50).

Zimmer ve ark., (53) tarafından 2019 yılında radyoterapi tedavisi alan meme kanseri hastalarında yapılmış 12 haftalık direnç egzersizinin kinürenin yolağının metabolitleri üzerine etkilerini araştıran çalışmada, kinürenin seviyelerindeki radyasyonla ilişkili artışın ve IDO/TDO aktivitesinin egzersiz ile önlenilebileceği gösterilmiştir.

Yapılan bu araştırmada kinürenin yolağı metabolitleri idrar örnekleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bazı hastaların eksik kreatin örneklerinin olması ve kan ile idrar örneklerinin kinürenin yolağı metabolitlerinin ölçümü açısından farklı sonuçlar verebileceği çalışmanın sınırlılıkları olarak bildirilmiştir. Gelecekteki araştırmalarda kan ve idrar ölçümlerinin kinürenin yolağı metabolitlerini değerlendirmede psikometrik özelliklerin araştırılması elde edilen sonuçların daha iyi yorumlanmasına olanak sağlayabilir.



**Şekil 3. Kinürenin Yolağının Kronik Egzersiz Kaynaklı Modülasyonlarının Şematik Gösterimi.** 3 HK, hidroksikinürenin; IDO, izoenzimler indoleamin; KA, kinürenik asit; KAT, kinürenin aminotransferaz; KMO, kinürenin 3-monooksijenaz; KLA, kinolinik asit; KYN, kinürenin; NAD+, Nikotinamid adenin dinükleotit; TDO, triptofan 2,3 dioksijenazlar; TRP, triptofan.

Pal ve ark., (54) tarafından 2021 yılında pankreas kanseri hastalarında direnç egzersizinin kinürenin yolağı ve inflammatuar belirteç (IL-6) üzerine etkisini değerlendiren çalışmada egzersiz müdahalesinin; kinürenin yolağının downregülasyonu üzerine etkisi olduğu, kinürenin/triptofan (IDO/TDO enzimlerinin göstergesi) düzeyinin azalttığı ve dolayısıyla bağışıklık sistemini modüle edebileceği gösterilmiştir. Egzersize bağlı oluşan kronik adaptasyonların kinürenin yolağı üzerine etkisinin değerlendirilmesi için özellikle 12 haftadan daha uzun egzersiz eğitimi çalışmaları önerilmektedir (43). Egzersizin IL-6'ya ek olarak farklı bağışıklık hücreleri (örneğin DÖ hücreleri ve T hücreleri) üzerindeki etkilerinin incelenmesi, egzersizin bağışıklık sistemi aracılığıyla kinürenin yolağı üzerine etkisinin daha iyi anlaşılmasında yeni bir bakış açısı kazandırabilir.

Yazarların bildiği kadarıyla akut ve kronik egzersizin kinürenin yolağı üzerine etkisini açıklayan diğer bir olası mekanizma ise, egzersiz sırasında artan enerji talebine yanıt olarak ortaya çıkan hipoksik koşullardan kaynaklanıyor olabilir. Hem IDO hem de TDO dioksijenaz yapıda olduğundan, egzersiz sırasında farklı dokularda (özellikle iskelet kasları) oluşacak oksijen açığına bağlı olarak bu enzimlerin seviyelerinde de değişim elde edilebileceği öngörülmektedir (55). Bununla birlikte, herhangi bir hücre tipinde hipoksik koşullar ile IDO veya TDO aktivitesi arasındaki bu bağlantıyı henüz araştıran bir çalışma yoktur. Henüz egzersiz bağlamında incelenmemiş olmasına rağmen, nitrik oksidin IDO aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (56). Gelecekte rat ve insan modeli çalışmalarında, farklı egzersiz modülasyonlarında açığa çıkan hipoksik koşulların kinürenin yolağı enzimlerinin aktivitesi üzerine etkinliğini değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Egzersize bağlı fenotipik adaptasyon ve substrat kullanımının ana düzenleyicisi olarak görev alan PGC-1 $\alpha$ , peroksizom proliferatörle aktive edilen reseptör (PPAR)

ailesi olarak bilinen DNA bağlayıcı transkripsiyon faktörün, koaktivatörü olarak tanımlanmaktadır (57). PPAR'ın alt formu olan, PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\delta$  iskelet kasında ekspresyone edilirken(58), PPAR- $\gamma$  bağışıklık hücrelerinde ekspresyone edilir ve farklı bağışıklık tepkisi süreçlerini düzenler (59). PPAR liganda bağımlı olduğundan ve bu ligandlar egzersiz ile indüklenebildiği için, egzersize yanıt olarak PGC-1 $\alpha$  KAT enzim koaktivatörü olarak kinürenin yolağında görev almaktadır (60). Hem ratlarda hem de insanlarda yapılan çalışmalar, egzersizin, PGC-1 $\alpha$  sinyalinin aktivasyonu yoluyla iskelet kasındaki KAT ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (58). Bununla birlikte, PGC-1 $\alpha$ 'nın izoformu olan PGC-1 $\alpha$ 1'in akut aerobik egzersizden sonra iskelet kasında artmasıyla birlikte kinürenin asite doğru gözlenen artan metabolik akışı sağlamaktadır (58). PGC-1 $\alpha$ 'nın diğer bir izoformu olan PGC-1 $\alpha$ 4 iskelet kası hipertrofi düzenlemesi ile ilişkilendirilmiştir (61). Bu bağlamda farklı egzersiz türlerinin PGC-1 $\alpha$  ve izoformları üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi kinürenin yolağı metabolitlerinin egzersizle regüle edilebilir değişikliklerinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

## 2. Sonuç ve Öneriler

Bu derleme, kanserde akut ve kronik egzersiz müdahalelerinin TRP ve kinürenin seviyeleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Yapılan araştırmalarda egzersizin kinürenin yolunun kronik bir downregülasyonuna/stabilizasyonuna yol açarak, IDO aktivitesinin inhibisyonuna aracılık edebileceği düşünülmektedir. Akut egzersizin ise kinürenin/triptofan seviyelerinin up/down regülasyonu ile birlikte bu metabolitlerin akut egzersize bağlı sumasyonunun bağışıklık sistemi modülasyonu üzerine etkisi olabileceği vurgulanmaktadır. Kanser popülasyonunda yapılan az sayıda kronik egzersiz çalışmaları ise, farklı egzersiz modlarının TRP ve kinürenin seviyeleri üzerine etkisini incelemiştir. Kronik egzersizin kinürenin yolağının downregülasyonu üzerine etkisi olduğunu ve IDO/TDO aktivitesinin egzersiz ile önlenilebileceği gösterilmiştir. Gelecekte farklı egzersiz modlarının (egzersiz tipi, yoğunluğu, süresi ve şiddeti) kinürenin yolağı mediatörleri ve metabolitlerinin nörotoksitite, immün sistem ve tümör progresyonu ile ilişkisinin açıklanması için farklı kanser popülasyonlarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca egzersizin TRP metabolitlerinin inflamatuvar belirteçler (örn. IL6) ile ilişkisini inceleyen araştırmaların yaygınlaşması ile kinürenin yolağı mediatörlerinin inflamatuvar süreçler ile ilişkisi ile hakkında yeni bir bakış açısı sağlayabilir.

## 3. Alana Katkı

Bu derlemeden elde edilen bilgiler, kanser hastalarında kinürenin yolağı klirensinin egzersiz ile regüle edilebilen olası fizyolojik süreçlerinin açıklanmasına katkıda bulunmuştur. Gelecekte kinürenin yolağı mediatörleri ve metabolitlerinin nörotoksitite, immün sistem ve tümör progresyonu ile ilişkisinin açıklanması ile birlikte çeşitli kanser popülasyonlarında yolağın manipülasyonunda kullanılabilecek farklı egzersiz modlarının (egzersiz tipi, yoğunluğu, süresi ve şiddeti) geliştirilmesine yönelik çalışmalara basamak oluşturacağı düşünülmektedir.

## Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

## Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** ŞCG, DK; **Tasarım:** ŞCG, DK; **Denetleme:** ŞCG, DK; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** ŞCG, DK; **Analiz/Yorum:** ŞCG, DK; **Literatür Taraması:** ŞCG, DK; **Makale Yazımı:** ŞCG; **Eleştirel İnceleme:** DK.

## Kaynaklar

1. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* (New York, NY). 2017 Jul 28;357(6349).
2. Hargreaves K, Pardridge W. Neutral amino acid transport at the human blood-brain barrier. *J Biol Chem*. 1988 Dec;263(36):19392-7.
3. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother*. 2015 May;15(7):719-21.
4. Badawy AA. Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. *Neuropharmacology*. 2017 Jan;112(Pt B):248-63.
5. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*. 2017 Jan;112(Pt B):237-47.
6. Hayaishi O. My life with tryptophan—never a dull moment. *Protein Sci*. 1993 Mar;2(3):472-5.
7. Vécsei L, Szalárdy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Jan;12(1):64-82.
8. Campbell BM, Charych E, Lee AW, Moller T. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci*. 2014 Feb;8:12.
9. Platten M, Nollen EA, Röhrig UF, Fallarino F, Opitz CA. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 May;18(5):379-401.
10. Zimmer P, Joisten N, Schenk A, Bloch W. Impact of physical exercise on the kynurenine pathway in patients with cancer: current limitations and future perspectives. *Acta Oncol*. 2019 Aug;58(8):1116-7.
11. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Gojny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *J Cell*. 2014 Sep;159(1):33-45.
12. Serafini G, Adavastro G, Canepa G, Capobianco L, Conigliaro C, Pittaluga F, et al. Abnormalities in Kynurenine Pathway Metabolism in Treatment-Resistant Depression and Suicidality: A Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(4):440-53.
13. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am*. 2017 Nov;101(6):1085-97.
14. Chung DJ, Rossi M, Romano E, Ghith J, Yuan J, Munn DH, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells. *J Blood*. 2009 Jul;114(3):555-63.
15. Wirthgen E, Hoefflich A, Rebl A, Gunther J. Kynurenine Acid: The Janus-Faced Role of an Immunomodulatory Tryptophan Metabolite and Its Link to Pathological Conditions. *Front Immunol*. 2017 Jan;8:1957.
16. Hornyak L, Dobos N, Koncz G, Karanyi Z, Pall D, Szabo Z, et al. The Role of Indoleamine-2,3-Dioxygenase in Cancer Development, Diagnostics, and Therapy. *Front Immunol*. 2018 Jan;9:151.
17. Hascitha J, Priya R, Jayavelu S, Dhandapani H, Selvaluxmy G, Sunder Singh S, et al. Analysis of Kynurenine/Tryptophan ratio and expression of IDO1 and 2 mRNA in tumour tissue of cervical cancer patients. *Clin Biochem*. 2016 Aug;49(12):919-24.
18. Dantzer R. Role of the Kynurenine Metabolism Pathway in Inflammation-Induced Depression: Preclinical Approaches. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017 Oct;31:117-38.

19. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):123-38.
20. Ebede CC, Jang Y, Escalante CP. Cancer-Related Fatigue in Cancer Survivorship. *Med Clin North Am.* 2017 Nov;101(6):1085-97.
21. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR, Schagen SB. Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):123-38.
22. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. *Epidemiol Rev.* 2017 Jan 1;39(1):71-92.
23. Eschke R-CK-R, Lampit A, Schenk A, Javelle F, Steindorf K, Diel P, et al. Impact of physical exercise on growth and progression of cancer in rodents—a systematic review and meta-analysis. *J Front Oncol.* 2019 Feb;9:35.
24. Devin JL, Hill MM, Mourtzakis M, Quadriatero J, Jenkins DG, Skinner TL. Acute high intensity interval exercise reduces colon cancer cell growth. *T J Physiol.* 2019 Apr;597(8):2177-84.
25. Li Y, Xiao X, Zhang Y, Tang W, Zhong D, Liu T, et al. Effect of Exercise on Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Experiments. *F Front Mol Biosci.* 2022 Jun;9:843810.
26. Tilz GP, Domej W, Diez-Ruiz A, Weiss G, Brezinschek R, Brezinschek HP, et al. Increased immune activation during and after physical exercise. *Immunobiology.* 1993 Jun;188(1-2):194-202.
27. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006 Sept;12:6-33.
28. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab.* 2018 Jan 9;27(1):10-21.
29. Kaspis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005 May 17;45(10):1563-9.
30. Ziegler AK, Damgaard A, Mackey AL, Schjerling P, Magnusson P, Olesen AT, et al. An anti-inflammatory phenotype in visceral adipose tissue of old lean mice, augmented by exercise. *Sci Rep.* 2019 Aug 19;9(1):12069.
31. Clemente-Suárez VJ, Martín-Rodríguez A, Redondo-Flórez L, Ruisoto P, Navarro-Jiménez E, Ramos-Campo DJ, et al. Metabolic Health, Mitochondrial Fitness, Physical Activity, and Cancer. *Cancers.* 2023 Jan 28;15(3).
32. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural regeneration research.* 2013 Jul 25;8(21):2003-14.
33. Locasale JW, Cantley LC. Altered metabolism in cancer. *BMC biology.* 2010 Jun 25;8:88.
34. Kim YM, Ji ES, Kim SH, Kim TW, Ko IG, Jin JJ, et al. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing hippocampal cell proliferation in quinolinic acid-induced Huntington's disease rats. *Journal of exercise rehabilitation.* 2015 Feb;11(1):5-11.
35. Joisten N, Kummerhoff F, Koliymitra C, Schenk A, Walzik D, Hardt L, 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. *Exercise immunology review.* 2020;26:24-42.
36. Bansi J, Koliymitra C, Bloch W, Joisten N, Schenk A, Watson M, et al. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. *Journal of neuroimmunology.* 2018 Jan 15;314:101-5.
37. Millischer V, Erhardt S, Ekblom O, Forsell Y, Lavebratt C. Twelve-week physical exercise does not have a long-lasting effect on kynurenines in plasma of depressed patients. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2017;13:967-72.
38. Hennings A, Schwarz MJ, Riemer S, Stapf TM, Selberdinger VB, Rief W. Exercise affects symptom severity but not biological measures in depression and somatization - results on IL-6, neopterin, tryptophan, kynurenine and 5-HIAA. *Psychiatry research.* 2013 Dec 30;210(3):925-33.
39. Suhr F, Gehlert S, Grau M, Bloch W. Skeletal muscle function during exercise—fine-tuning of diverse subsystems by nitric oxide. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar;14(4):7109-39.
40. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol.* 2004 Nov 15;561(Pt 1):1-25.
41. Baskurt OK, Ulker P, Meiselman HJ. Nitric oxide, erythrocytes and exercise. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011 June;49(1-4):175-81.
42. Wink DA, Hines HB, Cheng RY, Switzer CH, Flores-Santana W, Vitek MP, et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukoc Biol.* 2011 Jun;89(6):873-91.
43. Strasser B, Geiger D, Schauer M, Gatterer H, Burtscher M, Fuchs D. Effects of Exhaustive Aerobic Exercise on Tryptophan-Kynurenine Metabolism in Trained Athletes. *PLoS One.* 2016 Apr;11(4):e0153617.
44. Metcalfe AJ, Koliymitra C, Javelle F, Bloch W, Zimmer P. Acute and chronic effects of exercise on the kynurenine pathway in humans - A brief review and future perspectives. *Physiol Behav.* 2018 Oct 1;194:583-7.
45. Joisten N, Schumann M, Schenk A, Walzik D, Freitag N, Knoop A, et al. Acute hypertrophic but not maximal strength loading transiently enhances the kynurenine pathway towards kynurenic acid. *Eur J Appl Physiol.* 2020 Jun;120(6):1429-36.
46. Schenk A, Esser T, Knoop A, Thevis M, Herden J, Heidenreich 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 Dec;11(1):4.
47. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011 Jun;17:6-63.
48. Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plast.* 2016 Jun;686057348. Hötting K, Schickert N, Kaiser J, Röder B, Schmidt-Kassow M. The effects of acute physical exercise on memory, peripheral BDNF, and cortisol in young adults. *Neural Plast.* 2016;2016.
49. O'Leary CB, Hackney AC. Acute and chronic effects of resistance exercise on the testosterone and cortisol responses in obese males: a systematic review. *Physiol Res.* 2014 August;63(6):693-704.
50. Joisten N, Walzik D, Metcalfe AJ, Bloch W, Zimmer P. Physical Exercise as Kynurenine Pathway Modulator in Chronic Diseases: Implications for Immune and Energy Homeostasis. *International journal of tryptophan research : Int J Tryptophan Res.* 2020 Jul 8;13:1178646920938688
51. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011 Aug 5;11(9):607-15.
52. Ballor DL, Poehlman ET. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss: a meta-analytical finding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994 Jan;18(1):35-40.
53. Zimmer P, Schmidt ME, Prentzell MT, Berdel B, Wiskemann J, Kellner KH, et al. Resistance Exercise Reduces Kynurenine Pathway Metabolites in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Front Oncol.* 2019 Sep 25;9:962
54. Pal A, Zimmer P, Clauss D, Schmidt ME, Ulrich CM, Wiskemann J, et al. Resistance Exercise Modulates Kynurenine Pathway in Pancreatic Cancer Patients. *I Int J Sports Med.* 2021 Jan;42(1):33-40.

55. Richardson RS, Noyszewski EA, Kendrick KF, Leigh JS, Wagner PD. Myoglobin O<sub>2</sub> desaturation during exercise. Evidence of limited O<sub>2</sub> transport. *J Clin Invest.* 1995 Oct;96(4):1916-26.
56. Thomas SR, Terentis AC, Cai H, Takikawa O, Levina A, Lay PA, et al. Post-translational regulation of human indoleamine 2,3-dioxygenase activity by nitric oxide. *J Biol Chem.* 2007 Aug 17;282(33):23778-87.
57. Hondares E, Rosell M, Díaz-Delfín J, Olmos Y, Monsalve M, Iglesias R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) induces PPAR $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) gene expression and contributes to thermogenic activation of brown fat: involvement of PRDM16. *J Biol Chem.* 2011 Dec;286(50):43112-22.
58. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *J Cell.* 2014 Sep;159(1):33-45.
59. Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2002 Oct;2(10):748-59.
60. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab.* 2005 Sept;1(6):361-70.
61. Ruas JL, White JP, Rao RR, Kleiner S, Brannan KT, Harrison BC, et al. A PGC-1 $\alpha$  isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *J Cell.* 2012 Oct;151(6):1319-31.