ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY REVIEW ARTICLE
DOI: 10.24292/01.OT.310320.05

Potencjalne zastosowanie agonistów dopaminergicznych D_2 w leczeniu VEGF-zależnych chorób oczu

The potential usage of D_2 dopaminergic agonists in the treatment of VEGF-related eye diseases

Maciej Osęka[1], Katarzyna Saładziak[2, 5], Agnieszka Jamrozy-Witkowska[3], Jacek Dziedziak[4], Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska[4], Anna Święch[5]

[1] Oftalabs sp. z o.o.
Prezes Zarządu: dr n. med. Maciej Osęka
[2] Centrum Medycyny Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Ośrodka: dr n. med. Mirosław Łańcut
[3] Klinika Okulistyczna Optegra w Warszawie
Dyrektor medyczny: dr n. med. Jolanta Oficjalska
[4] Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Zakładu: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska
5 Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego, Katedra Okulistyki, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

NAJWAŻNIEJSZE

Dopamina oraz agoniści receptorów dopaminergicznych D_2 hamują działanie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGF i tym samym są potencjalnymi lekami do stosowania w leczeniu wysiękowej postaci AMD, cukrzycowego obrzęku plamki oraz proliferacyjnej postaci retinopatii cukrzycowej.

HIGHLIGHTS

Dopamine and D_2 dopaminergic agonists inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF) and are potential drugs for the treatment of exudative AMD, diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy.

STRESZCZENIE

Dopamina oraz agoniści receptorów dopaminergicznych D_2 wykazują działanie hamujące aktywność czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego. Działanie to zostało udowodnione w wielu chorobach nowotworowych oraz w zespole hiperstymulacji jajników. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na potencjalne zastosowanie tych substancji również w leczeniu chorób oczu przebiegających ze zwiększonym uwalnianiem czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, takich jak: wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem, cukrzycowy obrzęk plamki lub proliferacyjna postać retinopatii cukrzycowej. W niniejszej pracy przedstawiono przegląd najnowszych danych literaturowych na temat potencjalnego zastosowania agonistów dopaminergicznych D2 w leczeniu chorób oczy zależnych od naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF).

Słowa kluczowe: VEGF, AMD, retinopatia cukrzycowa, dopamina, agoniści dopaminergiczni D_2

ABSTRACT

Dopamine and D_2 dopaminergic agonists inhibit endothelial growth factor (VEGF). This effect has been proven in many types of cancer and in ovarian hyperstimulation syndrome. Experimental studies indicate the potential use of these substances in the treatment of eye diseases with increased VEGF release, such as exudative AMD, diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. This paper presents a review of the latest literature on the potential use of D_2 dopaminergic agonists in the treatment of vascular endothelial growth factor (VEGF) related diseases.

Key words: VEGF, AMD, diabetic retinopathy, dopamine, D_2 dopaminergic agonists

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 12:42,32

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) jest białkiem, które indukuje rozwojową i patologiczną angiogenezę oraz zwiększa przepuszczalność naczyń. Wzrost stężenia tego białka leży u podłoża wielu procesów patologicznych w obrębie siatkówki. W postaci proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej stężenie VEGF wzrasta w odpowiedzi na rosnące niedotlenienie spowodowane toczącym się w siatkówce procesem zapalnym. Cukrzycowy obrzęk plamki, który stanowi główną przyczynę pogorszenia widzenia w grupie osób chorych na cukrzycę, jest również związany z działaniem VEGF. W postaci wysiękowej zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD, *age-related macular degeneration*) zaobserwowano wzrost stężenia VEGF-A oraz proliferację i wzrost naczyń krwionośnych pod warstwą barwnikową siatkówki (typ I AMD) lub w przestrzeni podsiatkówkowej (typ II). Wzrost stężenia VEGF, który produkowany jest w odpowiedzi na niedokrwienie siatkówki, leży również u podłoża obrzęku plamki pojawiającego się w przebiegu zakrzepu żył siatkówki. Aktualnie w leczeniu powyższych schorzeń stosowane są iniekcje doszklistkowe substancji blokujących działanie VEGF i/lub jego receptora (preparaty anty-VEGF). Jednak w związku ze skomplikowaną procedurą stosowania, zróżnicowaną skutecznością oraz obserwowanymi działaniami ubocznymi preparatów anty-VEGF trwają poszukiwania substancji, które stanowiłyby uzupełnienie lub alternatywę obecnego leczenia. Dopamina oraz agoniści receptorów dopaminergicznych D_2 stanowią bardzo interesującą grupę leków o potencjalnym zastosowaniu w okulistyce.

Dopamina jest obok adrenaliny, noradrenaliny oraz acetylocholiny głównym neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Została odkryta ponad 60 lat temu przez dr. Arvida Carlssona, który za to odkrycie oraz wykazanie roli dopaminy w rozwoju schizofrenii otrzymał wraz z Erikiem Kandelem i Paulem Greengardem w roku 2000 Nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny. Dopamina działa przez specyficzne, chemiczne receptory błonowe, które zwiększają (receptory D_1) lub hamują (receptory D_2) aktywność enzymu cyklazy adenylowej [1].

W latach 60. i 70. XX w. przeprowadzono badania epidemiologiczne, w których wykazano zmniejszone ryzyko występowania chorób nowotworowych oraz śmierci z przyczyn choroby nowotworowej u osób chorych na schizofrenię [2]. W związku z tym, że w przebiegu schizofrenii i manii dochodzi do wzrostu aktywności układu dopaminergicznego w OUN [3], stwierdzono, iż zmiana ryzyka zapadalności na choroby nowotworowe może wskazywać na istotną rolę dopaminy w hamowaniu rozwoju chorób nowotworowych [4]. Powyższe obserwacje znalazły potwierdzenie w wynikach badań doświadczalnych. U szczurów ze zwiększoną aktywnością układu dopaminergicznego stwierdzono wolniejszy wzrost guzów nowotworowych, mniejszą liczbę ognisk przerzutowych oraz zwiększoną przeżywalność w porównaniu ze zwierzętami z mniejszą aktywnością układu dopaminergicznego [5].

Badania doświadczalne wykazały, że dopamina hamuje stymulowaną przez VEGF angiogenezę i tym samym hamuje wzrost guzów nowotworowych. Stwierdzono, że działanie to związane jest z aktywacją receptorów dopaminergicznych D_2 i hamowaniem fosforylacji receptora dla VEGF – VEGFR-2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*) [6].

Antynowotworowe działanie dopaminy oraz agonistów receptorów dopaminergicznych D_2 zostało udowodnione w wielu modelach chorób nowotworowych, takich jak: rak żołądka [7], rak jelita grubego [8], czerniak złośliwy [9], nowotwory szpiku [10], rak jajnika [11], endometrioza [12], rak drobnokomórkowy płuc [13], rak niedrobnokomórkowy płuc [14], rak prostaty [15] oraz guz przysadki mózgowej [16]. Pod wpływem podawanej dopaminy lub agonistów receptorów dopaminergicznych D_2 dochodziło do zmniejszenia liczby oraz przepuszczalności naczyń krwionośnych w tkance nowotworowej, ograniczania wielkości i liczby ognisk nowotworowych, zmniejszenia liczby przerzutów oraz wzrostu przeżywalności badanych zwierząt.

Stwierdzono również, że stosowanie dopaminy zwiększa skuteczność leków przeciwnowotworowych, takich jak: doksorubicyna i 5-fluorouracyl [17]. W badaniach nad modelem nowotworu jelita grubego oraz płuc stwierdzono ponadto, że skuteczność dopaminy jest porównywalna ze skutecznością sunitynibu – inhibitora kinazy tyrozynowej m.in. receptora VEGFR-1, VEGFR-2 oraz VEGFR-3. Jednocześnie wykazano, że dopamina ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa, nie wpływa istotnie na wartości ciśnienia tętniczego krwi ani nie zmienia parametrów wątrobowych i nerkowych [18].

Przeciwobrzękowe działanie dopaminy oraz agonistów receptorów dopaminergicznych D_2 jest wykorzystywane w leczeniu zespołu hiperstymulacji jajników (OHSS, *ovarian hyperstimulation syndrome*). OHSS to zagrażający życiu stan ginekologiczny i występuje u kobiet, u których jest wywoływana owulacja w celu pobrania komórek jajowych do zapłodnienia zewnątrzustrojowego. OHSS charakteryzuje się m.in. powiększeniem jajników, wzrostem przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz przenikaniem płynu do otrzewnej i opłucnej. Dochodzi też do wzrostu gęstości krwi, spadku przepływu nerkowego oraz wzrostu ryzyka zakrzepów. Główną rolę w etiopatogenezie OHSS odgrywa VEGF uwalniany przez komórki ziarniste dojrzewających pęcherzyków Graffa. Agoniści receptorów dopaminergicznych D_2: kabergolina i bromokryptyna, mają udowodnioną skuteczność w leczeniu OHSS poprzez hamowanie aktywności receptora dla VEGF – VEGFR-2 [19].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 12:42,32

Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko występowania AMD lub wysiękowej (neowaskularnej) postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (nAMD, *neovascular aged--related macular degeneration*) oraz retinopatii cukrzycowej u osób z chorobą Parkinsona [20, 21]. Ponadto zaobserwowano, że u osób leczonych prekursorami dopaminy lub agonistami receptorów dopaminergicznych w późniejszym wieku dochodzi do występowania AMD [22]. Powyższe dane mogą wskazywać na istotną rolę, jaką odgrywa dopamina w etiopatogenezie chorób oczu przebiegających z zależną od VEGF neowaskularyzacją i zwiększoną przepuszczalnością naczyń krwionośnych.

PODSUMOWANIE

Dotychczas stwierdzono, że wybrani agoniści receptorów dopaminergicznych D_2 hamują stymulowaną angiogenezę oraz ekspresję genu dla VEGF [23–25]. Powyższe wyniki wyznaczają nowy kierunek badań mających na celu opracowanie skutecznej i bezpiecznej grupy leków stosowanych w leczeniu nAMD, cukrzycowego obrzęku plamki oraz proliferacyjnej postaci retinopatii cukrzycowej. Autorzy niniejszej pracy planują przeprowadzenie badania mającego na celu sprawdzenie antyangiogennego działania agonistów receptorów dopaminergicznych D_2.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. Maciej Osęka
Oftalabs sp. z o.o.
58-306 Wałbrzych, ul. Wrocławska 130
tel.: (+48) 605-474-781
e-mail: maciej_oseka@oftalabs.pl

ORCID:
Maciej Osęka – ID – https://orcid.org/0000-0002-8017-3432

For non-commercial use only

Piśmiennictwo

1. Bucolo C, Leggio GM, Drago F et al. Dopamine outside the brain: The eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. Pharm Therap. 2019; 203: 1-13.
2. Babigian HM, Odoroff CL. The mortality experience of a population with psychiatric illness. Amer J Psychiat. 1969; 126: 470.
3. Carlsson A. Does dopamine play a role in schizophrenia? Psychol Med. 1977; 7: 583-97.
4. Fond G, Macgregor A, Attal J et al. Antipsychotic drugs: Pro-cancer or anti-cancer? A systematic review. Med Hypotheses. 2012; 79; 38-42.
5. Teunis MA, Kavelaars A, Voest E et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. FASEB J. 2002; 16: 1465-7.
6. Basu S, Nagy JA, Pal S et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. Nat Med. 2003; 7: 569-74.
7. Chakroborty D, Sarkar C, Basu Mitra R et al. Depleted Dopamine in Gastric Cancer Tissues: Dopamine Treatment Retards Growth of Gastric Cancer by Inhibiting Angiogenesis. Clin Cancer Res. 2004; 10: 4349-56.
8. Basu S, Dasgupta PS. Decreased dopamine receptor expression and its second-messenger cAMP in malignant human colon tissue. Dig Dis Sci. 1999; 44: 916-21.
9. Wick MM. Dopamine: a novel antitumor agent active against B-16 melanoma in vivo. J Invest Dermatol. 1978; 71: 163-4.
10. Chakroborty D, Baral R, Chowdhury UR et al. Dopamine regulates endothelial progenitor cell mobilization from mouse bone marrow in tumor vascularization. J Clin Invest. 2008; 118: 1380-9.
11. Moreno-Smith M, Lu C, Shahzad MMK et al. Dopamine blocks stress-mediated ovarian carcinoma growth. Clin Cancer Res. 2011; 17: 3649-59.
12. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. Hum Reprod. 2009; 24: 1025-35.
13. Senogles SE. D2 dopamine receptor-mediated antiproliferation a small cell lung cancer cell line, NCI-H69. Anticancer Drugs. 2007; 18: 801-7.
14. Roy S, Lu K, Nayak MK et al. Activation of D2 dopamine receptors in CD133+ve cancer stem cells in nonsmall cell lung carcinoma inhibits proliferation, clonogenic ability and invasiveness of these cells. J Biol Chem. 2017; 292(2): 435-45.
15. Chakroborty D, Sarkar C, Yu H et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by upregulating angiopoietin-1 expression in pericytes and Kruppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. Proc Natl Acad Sci. USA 2011; 108: 20730-5.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 12:42,32

16. Tissier P, Fedele M, Fusco A et al. Complementary actions of dopamine D2 receptor agonist and anti-VEGF therapy on tumoral vessel normalization in a transgenic mouse model. Int J Cancer. 2017; 140: 2150-61.
17. Sarkar C, Chakroborty D, Chowdhury UR et al. Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models. Clin Cancer Res. 2008; 14: 2502-10.
18. Sarkar C, Chakroborty D, Dasgupta PS et al. Dopamine is a safe anti-angiogenic drug which can also prevent 5-fluorouracil induced neutropenia. Int J Cancer. 2015; 137(3): 744-9.
19. Ferrero H, García-Pascual CM, Gomez R et al. Dopamine receptor 2 activation inhibits ovarian vascular endothelial growth factor secretion in vitro: implications for treatment of ovarian hyperstimulation syndrome with dopamine receptor 2 agonists. Fertil Steril. 2014; 101: 1411-8.
20. Chung SD, Ho JD, Hu CC et al. Increased Risk of Parkinson Disease Following a Diagnosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Cohort Study. Am J Ophthalmol. 2014; 157: 464-9.
21. Lee SE, Han K, Baek JY et al. Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103: 3231-8.
22. Brilliant MH, Vaziri K, Connor TB et al. Mining Retrospective Data for Virtual Prospective Drug Repurposing: L-DOPA and Age-related Macular Degeneration. Am J Med. 2016; 129: 292-8.
23. Danieluk K, Swiech-Zubilewicz A, Oseka M et al. Biological model of Zebrafish – a new research trend in ophthalmology for an antiangiogenic treatment. EVER, Nicea 2017.
24. Swiech-Zubilewicz A, Danieluk K, Dolar-Szczasny J et al. Dopamine agonists – a new way to inhibit pathological angiogenesis in zebrafish model. ARVO, Vancouver 2019.
25. Oseka M, Swiech-Zubilewicz A, Danieluk K et al. The inhibitory effect of D2 dopaminergic agonists on VEGF and VEGF-R genes expression and blood vessels formation. EVER, Nicea 2019.

For non-commmercial use only

Wkład autorów:
Maciej Osęka: opracowanie koncepcji zastosowania agonistów D_2 w hamowaniu neoangiogenezy w chorobach oczu, przygotowanie niniejszej pracy.
Katarzyna Saładziak: opracowanie koncepcji badań, przeprowadzenie badań oraz opracowanie ich wyników.
Agnieszka Jamrozy-Witkowska: konsultacja merytoryczna i przygotowanie niniejszej pracy.
Jacek Dziedziak: konsultacja merytoryczna i przygotowanie niniejszej pracy.
Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska: konsultacja merytoryczna i przygotowanie niniejszej pracy.
Anna Święch: opracowanie koncepcji badania, przeprowadzenie badań oraz opracowanie ich wyników.

Konflikt interesów:
Maciej Osęka: trzy patenty/zgłoszenia patentowe obejmujące prezentowany obszar wiedzy/three patents.
Reszta współautorów: nie występuje.

Finansowanie:
Nie występuje.

Etyka:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions:
Maciej Osęka: idea of using D_2 agonists in inhibiting neoangiogenesis in eye diseases, preparation of this work.
Katarzyna Saładziak: idea of research, conducting research and developing their results.
Agnieszka Jamrozy-Witkowska: substantive consultation and preparation of this work.
Jacek Dziedziak: substantive consultation and preparation of this work.
Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska: substantive consultation and preparation of this work.
Anna Święch: developing the concept of the study, conducting the research and developing their results.

Conflict of interest:
Maciej Osęka: three patents/patent applications covering the presented area of knowledge.
Other autors: none.

Financial support:
None.

Ethics:
The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/ophthatherapy/index: 03.08.2025; 12:42,32