

# Tümör Gelişiminde ve Tedavisinde Dopamin ve Dopamin Reseptörlerinin Rolü

## Role of Dopamine and Dopamine Receptors in Tumor Progression and Therapy

 Orçun AVŞAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Çorum, TÜRKİYE

**ÖZET** Önemli bir katekolamin nörotransmitter olan dopamin, santral sinir sisteminde ve sindirim sistemi, dalak ve pankreas gibi periferik dokularda sentez edilmektedir. Hem santral sinir sisteminde hem de periferik sistemde dopamin, çeşitli biyolojik fonksiyonları dopamin reseptörleri aracılığıyla düzenlemektedir. Santral sinir sistemindeki dopamin reseptörleri, D1-benzeri ve D2-benzeri olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Diğer taraftan, periferdeki dopamin reseptörleri ise DA1 ve DA2 olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Dopamin reseptörlerinin ekspresyon düzeyleri, farklı tümör tiplerinde ve tümör gelişiminin farklı aşamalarında farklılık göstermektedir. Nöron kültürü çalışmalarında dopamin tarafından hücre siklusunun durmasının, DNA fragmentasyonunun ve apoptozun indüklendiği gösterilmiştir. Birçok çalışmada dopaminin anjiyogenezi baskılayarak, tümör büyümesini inhibe ettiği ve bu süreci yöneten en önemli bileşenin ise DRD2 olduğu belirlenmiştir. Matris metalloproteinazlar (MMPs), tümör invazyonu ve metastazında önemli rol oynamaktadır. Dopamin, DRD2 aracılığıyla MMP-13 ekspresyon seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. Dopamin ve reseptörleri birçok immün sistem hücresinde sentez edilmektedir. Dopamin, nöral sistem ile immün sistem arasındaki iletişimi sağlayan en önemli bileşenlerdendir. Ek olarak dopamin, yardımcı T hücrelerinin farklılaşmasını, polarizasyonunu, sitokin sekresyonunu ve efektör fonksiyonunu etkilemektedir. Dopamin reseptörlerinin bloke edilerek ya da aktive edilerek hedeflenmesi, kanser tedavisinde temel bir stratejidir. Dopamin reseptörlerinin ekspresyon özelliklerinin, değişen kanserli durumlarda detaylı olarak bilinmesi kanser tedavisi açısından oldukça önemlidir. Benzer şekilde, dopamin ve immün sistem arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, kanser tedavisi için önem arz etmektedir. Bu derlemede, dopamin ve dopamin reseptörlerinin kanser hücre ölümü, anjiyogenezi, invazyon ve metastaz ile ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır. Ek olarak, dopamin ve dopamin reseptörleri ile immün sistem arasındaki ilişki açıklanmıştır.

**ABSTRACT** Dopamine, a significant catecholamine neurotransmitter, is synthesized in the central nervous system and peripheral tissues such as the digestive system, spleen and pancreas. Dopamine both in the central nervous system and in the peripheral system modulate several biological functions via dopamine receptors. Dopamine receptors in the central nervous system are divided into two subtypes: D1-like and D2-like. On the other hand, peripheral dopamine receptors are divided into two subtypes: DA1 ve DA2. The expression levels of dopamine receptors vary across different types of tumor and at different stages of tumor progression. In studies conducted with neuron culture, cell cycle arrest, DNA fragmentation and apoptosis have been shown to be induced by dopamine. In many studies, it has been determined that dopamine inhibits tumor growth by suppressing angiogenesis and DRD2 is the most significant component governing this process. Matrix metalloproteinases (MMPs) play an important role in tumor invasion and metastasis. Dopamine down-regulates MMP-13 levels via DRD2. Dopamine and the receptors are generated in several immune cells. Dopamine is one of the most important components of the interaction between neural system and immune system. Furthermore, dopamine modulates the differentiation, polarization, cytokine secretion and effector function of T helper cells. Targeting dopamine receptors by blocking or activating is a fundamental strategy in cancer treatment. It is significant to know the expression profiles of dopamine receptors in changing cancer conditions for cancer treatment in detail. Similarly, a better understanding of the interactions between dopamine and the immune system has the importance for cancer treatment. In this review, the relationship between dopamine and dopamine receptors and cancer cell death, angiogenesis, invasion and metastasis has been tried to clarify. Furthermore, the association between dopamine, dopamine receptors and the immune system has been elucidated.

**Anahtar Kelimeler:** Dopamin; apoptoz; dopamin reseptörü; tümör hücresi; immün sistem; invazyon; metastaz

**Keywords:** Dopamine; apoptosis; dopamine receptor; tumor cell; immune system; invasion; metastasis

**Correspondence:** Orçun AVŞAR

Hitit Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Çorum, TÜRKİYE

**E-mail:** orcunavsar@hitit.edu.tr



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 17 Jan 2020

**Received in revised form:** 22 Apr 2020

**Accepted:** 12 May 2020

**Available online:** 29 Dec 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tirozin amino asitinin bir metaboliti olan 3-hidroksitiramin (dopamin), katekolamin nörotransmitter olup, 1957 yılında İsveçli bilim insanı Arvid Carlsson tarafından keşfedilmiştir.<sup>1</sup> Memeli beyinde nigrostriatal, mezolimbik, mezokortikal ve tuberoinfundibular olmak üzere 4 farklı dopaminerjik yolak tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Bu yollarda yer alan dopaminerjik nöronlar, hareket, beslenme, uyku, dikkat, ödül, hafıza ve öğrenme gibi önemli santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonlarında rol almaktadır. Dopamin, periferde ise koku alma, hormonal düzenleme, kardiyovasküler düzenleme, bağışıklık sistemi ve böbrek fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi fizyolojik süreçlerde görev almaktadır.<sup>3</sup> Dopaminin, çeşitli kritik fonksiyonlarda rol almasından dolayı çok çeşitli insan hastalıklarının dopaminerjik sistemin fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olması şaşırtıcı değildir.<sup>4</sup> Dopamin, tüm bu fonksiyonları G proteinine bağlı dopamin reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir ve presinaptik terminalden salınan dopamin, dopamin reseptörlerini aktive etmektedir.<sup>5</sup>

## DOPAMİN RESEPTÖRLERİ

SSS'de, dopaminin fizyolojik etkilerine D1-benzeri ve D2-benzeri olmak üzere 2 ana gruba ayrılan 5 farklı (D1, D2, D3, D4, D5) fakat yakından ilişkili G proteinine bağlı reseptör (GPCR) aracılık etmektedir.<sup>6</sup> Bu sınıflandırma, genellikle dopaminin adenilil siklaz enzim aktivitesini düzenlemesine göre yapılmaktadır. Sırasıyla ikincil haberci olan cAMP sentezini uyarma veya inhibe etmeye dayanarak, D1 sınıfı reseptörler (D1 ve D5) ve D2 sınıfı reseptörler (D2, D3, D4) olarak tanımlanmıştır. Reseptörlerin aracılık ettiği bu işlevler ise hareket, ödül, uyku düzenlemesi, beslenme, dikkat, kognisyon, koku alma, görme, hormonal düzenleme, sempatik düzenleme ve penis ereksiyonudur. Bununla birlikte, periferik dokulardaki dopaminerjik iletimde DA<sub>1</sub> ve DA<sub>2</sub> reseptörleri görev almaktadır.<sup>7</sup> DA<sub>1</sub> reseptörleri postsinaptik bölgede bulunmaktadır ve böbrek, mezenterik, koroner ve serebral kan damarlarında vazodilatasyona neden olmaktadır. DA<sub>2</sub> reseptörleri ise postganglionik sempatik sinirler ve otonom gangliyonlarda bulunmaktadır ve bu reseptörler, aktive edildiklerinde sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımı inhibe edilmektedir. Ayrıca DA<sub>2</sub> reseptörleri, hipofiz bezinin ön

lobunda da bulunmaktadır ve prolaktin salınımını inhibe etmektedir.<sup>8</sup> Dopamin reseptörlerinin, ayrıca immün sistemini ve gastrointestinal fonksiyonları etkilediği bilinmektedir.<sup>6</sup>

Dopamin reseptörleri, GPCR süper ailesinin üyeleri olarak 7 geçişli transmembran yapısına sahiptir.<sup>9</sup> D2 reseptörü, alternatif splicing (kırılma) mekanizması ile D2S (D2-kısa) ve D2L (D2-uzun) olmak üzere 2 farklı alternatif form oluşturmaktadır. Bu dopamin D2 reseptör varyantları, fizyolojik, sinyalizasyon ve farmakolojik özellikleri bakımından birbirinden farklılık göstermektedir.<sup>5</sup> D1 ve D2 reseptörleri karşılaştırıldığında D2 reseptörleri, daha büyük 3. sitoplazmik loop yapısına ve daha kısa karboksil terminal kuyruğuna sahiptir.<sup>10</sup>

Dopaminerjik sistemin fonksiyon bozukluğu, şizofreni ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Dopamin reseptörleri; şizofreni, Parkinson hastalığı, bipolar bozukluk, depresyon, huzursuz bacak sendromu, hiperprolaktinemi, hipofiz tümörleri, hipertansiyon, gastroparezi ve erektil disfonksiyon gibi çeşitli hastalıklarda iyi tanımlanmış hedeflerdir. Bu bağlamda, dopamin reseptörlerinin hedeflenmesi bazı hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahiptir.<sup>10,11</sup> İsveç'te yapılan popülasyon temelli bir çalışmada, 59.233 şizofreni hastasıyla çalışılmış ve bu hastaların, 1965-2008 yılları arasındaki kanser gelişim riskleri değerlendirilmiştir. Şizofreni hastaları ve 1. derece akrabalarının genel kanser insidans oranlarının, genel popülasyonun insidans oranından önemli derece düşük olduğu gösterilmiştir. Şizofreninin ilk tanısından sonra gelişen meme, servikal ve endometriyal kanser türlerindeki artış ise antipsikotik ilaç kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>12</sup> Farklı bir popülasyon temelli kohort çalışmasında, 1998-2008 yılları arasında şizofreni tanısı alan ve antipsikotik ilaç kullanan kadın hastalarda, meme kanseri riskinin şizofreni hastası olmayan bireylere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Meme karsinogeninde prolaktin hormonunun rolünün olduğu ve dopaminin prolaktini inhibe ettiği bilinmektedir. Antipsikotik ilaçlar da DAD2 reseptörlerini bloke ederek, prolaktin artışına neden olmaktadır. Prolaktin, meme bezlerinin büyümesinde ve hücre farklılaşmasında rol aldığı için antipsikotik ilaçlar, prolaktin salınımının düzenlenmesi yoluyla meme

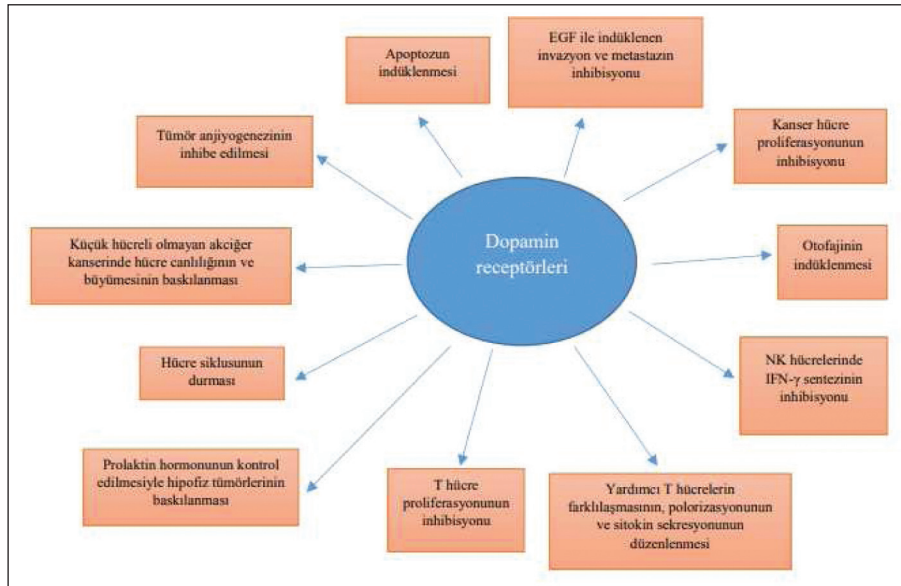
kanseri ile ilişkilendirilebilir. İlginç bir şekilde, 1. ve 2. kuşak antipsikotik ilaç kombinasyonu alan şizofreni hastası kadınlarda, meme kanseri riskinin çok daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Farklı bir çalışmada ise dopamin D2 reseptör (DRD2) sinyalizasyonunun yüksek olduğu şizofreni hastalarında kanser riskinin arttığı ve DRD2 antagonistlerinin bu riski ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>14</sup> Parkinson hastalarında kanser (özellikle sigara ile ilişkili) riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>15</sup>

Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları, somatostatin ve dopamin reseptörlerinin ekspresyonundaki artışla ilişkilidir. Somatostatin analogları (lanreotid) ve dopamin agonistleri (kaberolin), büyüme hormonu (BH) salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde faydalı olmakla birlikte maliyetinin yüksek olması, tedaviye yanıt vermesi, dirençliliğe sebep olması gibi dezavantajlara sahiptir. Yeni geliştirilen ve hem somatostatin reseptörleri hem de dopamin D2 reseptörü üzerinde etkili olan kimerik bir molekül olan BIM23B065, yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda BH ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 [insulin-like growth factor (IGF-1)] seviyelerinin ve tümör boyutunun azalmasına neden olmuştur. Bu bağlamda, bu kimerik molekülün akromegali ve BH salgılayan hipofiz adenomlarının tedavisinde kullanılma potansiyeline sahip

olduğu düşünülmektedir.<sup>16</sup> Tüm bu bulgular, dopaminergic sistemin (özellikle dopamin reseptörlerinin) kanser gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

## DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE HÜCRE ÖLÜMÜ

Nöron kültürü çalışmalarında, hücre siklusu durmasının, DNA fragmentasyonunun ve apoptozun dopamin tarafından indüklendiği gösterilmiştir. Diğer taraftan, düşük dopamin konsantrasyonunun toksik olmadığı ve hücre proliferasyonunu değiştirdiği belirlenmiştir. Bu durum ise dopaminin, proliferasyon ve apoptoz üzerinde doza bağlı etkiye sahip olduğunu göstermektedir.<sup>17</sup> Dopaminin hücre canlılığını azaltabileceği ve *in vitro* koşullarda K562 lösemi hücrelerinde, sıçan hipofiz tümör hücrelerinde, insan oral tümör hücrelerinde ve insan nöroblastoma hücrelerinde apoptozu indükleyebileceği gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Ek olarak, dopamin tarafından meme kanserinde kanser kök hücresi frekansının azaltılabileceği ve kanser kök hücresinin *in vitro* apoptozunun indüklenebileceği rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Çeşitli kanser türlerinde dopamin reseptörleri aracılığıyla apoptozun indüklendiği bildirilmiştir (Şekil 1).<sup>21</sup> Yapılan bir çalışmada ise DRD2 blokörlerinin antikanserojenik etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup>



ŞEKİL 1: Dopamin reseptörlerinin tümör üzerindeki etkileri.

Hücrel bileşenlerin lizozomal enzimlerce yıkılması olarak ifade edilen otofaji, tümörögenез ile ilişkilidir. Otofajiyi hedef almak ise tümörün tedavisi açısından umut veren bir süreçtir. Bazı çalışmalarda, dopaminin otofajik hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin, dopaminin neden olduğu otofajik hücre ölümünden sorumlu olduğu ve DRD2 antagonistlerinin otofajiyi indüklemeye potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>23-25</sup>

## DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE KANSER HÜCRE PROLİFERASYONU

Yapılan birçok *in vivo* çalışmada, dopaminin tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Dopaminerjik reaktivitenin yüksek olduğu deney hayvanlarında, dopaminerjik reaktivitenin düşük olduğu hayvanlara kıyasla tümör boyutunun daha küçük olduğu rapor edilmiştir.<sup>26-28</sup> Hem insanda hem de sıçanda gastrik kanserli dokularda, normal mide dokularına göre dopamin konsantrasyonunun düşük olduğu gözlemlenmiştir. Toksik olmayan dopamin konsantrasyonunun, gastrik kanseri ve anjiyogenez için inhibitör etkili olabileceği rapor edilmiştir.<sup>29</sup> Sıçanlarla yapılan meme ve kolon kanseri modellerinde ise dopaminin, antikanser ilaçların etkisini artırdığı bildirilmiştir.<sup>30</sup>

Birçok çalışmada dopaminin anjiyogenezini basıncılayarak, tümör büyümesini inhibe ettiği ve bu süreci yöneten en önemli bileşenin ise DRD2 olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).<sup>31,32</sup> Dopamin tarafından tümör büyümesininin inhibisyonu ile ilgili olan diğer mekanizmalar ise oksidatif stresin indüklenmesi, ribonükleotid redüktaz enziminin inhibisyonu, intraselüler lizozomal enzim aktivitesinin indüklenmesi ve immün sistemin aktive edilmesidir. Ancak bu süreçlerde, hangi dopamin reseptörlerinin etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir.<sup>33,34</sup> DRD2 agonistlerinin, mürin modellerinde tümör anjiyogenezini inhibe ederek akciğer kanseri ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir. Anjiyogenezde görev alan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2'nin endositozu ise DRD2 aracılığıyla dopamin tarafından indüklenmektedir.<sup>35,36</sup>

Dopamin, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü ve AKT fosforilasyonu tarafından DRD2'nin

aktive edilmesiyle gastrik kanseri hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedir (Şekil 1).<sup>37</sup> DRD2 ekspresyonunun baskılanması, pankreatik kanser hücre hattında hücre proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan DRD2 inhibitörü olan pimozid, *in vitro* koşullarda pankreatik kanser hücre hatlarında doza bağlı inhibitör etki gösterebilmektedir.<sup>38</sup> DRD2'nin over kanser hücrelerinde aşırı eksprese edildiği ve dopamin reseptör antagonisti olan tiyoridazin (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) ile tedavinin over kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği *in vivo* ve *in vitro* koşullarda gösterilmiştir.<sup>39</sup> Antidepresan olarak kullanılan trifluoperazin (Sigma-Aldrich; Merck Millipore, Darmstadt, Almanya), DRD2'yi hedefleyerek glioblastomanın proliferasyonunu *in vitro* koşullarda inhibe etmektedir. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* koşullarda, trifluoperazinin kanser kök hücresinin büyümesini inhibe edebileceği rapor edilmiştir.<sup>40</sup>

Farklı dopamin reseptörlerinin de kanser hücre proliferasyonu sürecinde yer aldığı düşünülmektedir. Farelerle yapılan bir çalışmada, over tümörü tarafından indüklenen anjiyogenezin DRD1 agonisti (SKF-38393) veya antagonisti (SCH-23390) tarafından inhibe edilemeyeceği bildirilmiştir ve dopaminin antianjiyogenik aktivitesine D2 reseptörlerinin aracılık ettiği ifade edilmiştir.<sup>41</sup> Ancak başka çalışmalarda ise DRD1'in, dopamin ile indüklenen tümör anjiyogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. DRD1 "knockout" farelerde tümör büyümesinin ve anjiyogenezin azaldığı rapor edilmiştir.<sup>42</sup>

Literatürde, DRD1 veya DRD2'nin hedeflenmesinin kanser hücre proliferasyonunu baskılaması üzerine çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen diğer dopamin reseptörleri ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Dopamin reseptörleri ile kanser hücre proliferasyonu arasındaki ilişki mekanizmasının tam anlamıyla ortaya konması için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE İNVAZYON VE METASTAZ

Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında görev alan, tümör invazyonu ve metastazı ile doğrudan ilişkili önemli bir

moleküldür. Gastrik hücre hatlarına uygulanan dopaminin, EGF ile indüklenen invazyon ve metastazı inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 1). Matriks metalloproteinazlar (MMP), tümör invazyonu ve metastazında önemli rol oynamaktadır. Dopamin, DRD2 aracılığıyla MMP-13 ekspresyon seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. “Knockout” DRD2’nin ise dopaminin, EGF ile indüklenen invazyon ve metastaz etkisini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>43</sup> Hepatoselüler karsinoma hücreleri tioridazin ile muamale edildiğinde motilite azalabilmektedir. Ayrıca tioridazin ile muamele sonucu, motilite ile ilişkili genlerin ekspresyonu azalabilmektedir.<sup>44</sup>

Mide kanserinde DAD2 reseptörü, IGF-1 ile indüklenen kanser hücresi proliferasyonunun inhibisyonundan ve EGFR/AKT/MMP-13 yolağıyla kanser hücresi invazyonu ve göçünün baskılanmasından sorumludur.<sup>45</sup>

Antipsikotik bir ilaç olan trifluoperazin, DRD2 aktivitesini ortadan kaldırmaktadır. Trifluoperazin etkisiyle prostat kanseri ve fibrosarkoma hücre hatlarında DRD2 ekspresyonunun düşük olması kontrol grubuna göre metastazın azalmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde, DRD2 inhibitörü olarak bilinen bir başka antipsikotik ilaç olan haloperidol ise *in vitro* koşullarda prostat kanseri hücre hatlarının göçünü azaltmaktadır.<sup>46</sup> Potansiyel antineoplastik aktiviteye sahip olan ve TIC10 olarak da bilinen ONC201, D2-benzeri dopamin reseptörlerinin antagonistidir. Yapılan çalışmada ONC201’in proapoptotik etkiye sahip olduğu ve ONC201 molekülünün antikanser aktivitesinde DRD2 ile etkileşiminin etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>47</sup>

NF-kB sinyal yolağı; hücrenin hayatta kalması, adezyon, farklılaşma ve inflamasyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerle ilişkili 200’den fazla genin ekspresyonunu tetiklemektedir. Ayrıca NF-kB sinyal yolağının, akciğer kanserinin başlangıcı ve invazyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri örneklerinde DRD2 ekspresyonunun normal akciğer hücrelerine göre düşük olduğu tespit edilmiştir. DRD2 ekspresyon artışının ise NF-kB sinyal yolağını inhibe ederek, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde hücre canlılığını ve büyümesini azalttığı gösterilmiştir. Elde

edilen verilere dayanarak araştırmacılar, DRD2’nin hedeflenmesinin küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için umut olabileceğini düşünmektedir.<sup>48,49</sup>

## DOPAMİN RESEPTÖRLERİ VE İMMÜN SİSTEM

Dopamin; kognisyon, motor aktivite, iştah, besin alımı, bağımlılık gibi süreçleri kontrol etmekle kalmaz aynı zamanda periferel doku ve organların da fonksiyonlarını düzenlemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar dopaminin, nöral sistem ile immün sistem arasındaki iletişimi sağlayan önemli bileşenlerden olduğunu göstermektedir.<sup>50-52</sup> Sıçanlarda immünreaktiviteye sahip dopamin reseptörlerinin lenfoid organlar, timus ve dalakta bulunması, nörotransmitter ile immün sistem arasındaki olası etkileşimleri göstermektedir.<sup>53</sup> Dopamin, birçok immün sistem hücresinde sentez edilmektedir. Dolayımındaki dopamin, esas olarak trombositlerde depolanmaktadır. Kanser meydana geldiğinde, trombositlerin aktivasyonu ve adezyonu indüklenmektedir ve bölgesel dokuları hedef alan dopamin salınmaktadır.<sup>54</sup>

İmmün sistemin çeşitli organlar veya hücreler tarafından düzenlenmesi, immün hücrelerde eksprese olan çeşitli reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Çoğu immün hücresinin yüzeyinde, dopamin ile karşılaşıldığında aktive olacak veya inhibe edilecek dopamin reseptörleri bulunmaktadır (Tablo 1).<sup>55,56</sup>

DRD2, hipofiz tümörlerinin baskılanmasında rol almaktadır. Ayrıca dopamin agonistleri, serum pro-

**TABLO 1:** İmmün hücrelerde dopamin reseptörlerinin ekspresyonu.

İmmün hücre çeşidi	Eksprese olan dopamin reseptörleri
Efektör T hücreleri	D1, D2, D3, D4, D5 reseptörleri
Regülatör T hücreleri	D1, D3, D5 reseptörleri
B hücreleri	D1, D2, D3, D4, D5 reseptörleri
NK hücreleri	D2, D3, D4, D5 reseptörleri
Monositler	D2, D3 reseptörleri
Makrofajlar	D1, D2, D3, D4, D5 reseptörleri
Dendritik hücreler	D1, D2, D3, D4, D5 reseptörleri
Nötrofiller	D2, D3, D4, D5 reseptörleri

laktin düzeylerini kontrol ederek hem solid hem de kistik prolaktinomalarda tümör boyutunun küçülmesinde etki göstermektedir. Prolaktinin, interlökin (IL)-2/IL-2R etkileşimleri ve JAK-STAT yolağı aracılığıyla T hücrelerinin oluşumunda düzenleyici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup>

Son zamanlarda immünoterapi, tümör tedavisinde oldukça umut veren bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. DRD1'in, T hücrelerinin proliferasyonunun inhibe edilmesinde görev aldığı *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil 1). Regülatör T hücreleri ve efektör T hücreleri, dopamin sentez etme yetisine sahiptir. Regülatör T hücrelerinden, dopamin salınımından sonra regülatör T hücrelerinin fonksiyonu D1-benzeri reseptörler aracılığıyla inhibe edilmektedir.<sup>58</sup> Tümör hücreleri, efektör T hücreleri tarafından yabancı antijenler olarak tanımlanmaktadır ve yok edilmektedir. Yapılan çalışmalar, efektör T hücrelerinin göçünün ve toplanmasının DRD3 aracılığıyla dopamin tarafından indüklenebileceğini göstermiştir (Şekil 1).<sup>59</sup> Dendritik hücrelerde sentez edilen dopamin ise yardımcı T hücrelerinin farklılaşmasını, polarizasyonunu, sitokin sekresyonunu ve efektör fonksiyonunu etkilemektedir.<sup>60</sup>

Miyeloid-türevli supresör hücreler; olgunlaşmamış makrofajlar, dendritik hücreler ve immünsupresif etkiye sahip granülositleri içeren heterojen bir immün hücre grubudur. Miyeloid-türevli supresör hücrelerin, kanser immünoterapisini geliştirmesi beklenmektedir. Dopamin ile tedavi edilen tümörlü farelerde, kontrol grubuna kıyasla tümör boyutunun küçüldüğü ve dalakta miyeloid-türevli supresör hücrelerin birikiminin azaldığı rapor edilmiştir.<sup>61</sup> NO üretiminin uyarılması, miyeloid-türevli supresör hücrelerin immün yanıtları inhibe etmesinden sorumludur ve dopamin, D1-benzeri reseptör aracılığıyla NO üretimini inhibe etmektedir.<sup>62</sup>

NK hücreleri tümör hücrelerini yok etme yeteneğine sahiptir ve tümör metastazının sınırlanmasında önemli rol oynamaktadır. Tümörlere karşı immün yanıtlarda önemli rol oynayan bir sitokin olan IFN- $\gamma$ , NK hücreleri tarafından sentez edilmektedir. Düşük konsantrasyonlardaki dopamin ise NK hücrelerinde DRD5 aracılığıyla IFN- $\gamma$  sentezini inhibe etme özelliği göstermektedir.<sup>63,64</sup>

## TARTIŞMA

Dopamin reseptörleri, tümör tipine özgü özellik göstermektedir. Dopamin reseptör agonistlerinin veya antagonistlerinin etkinliği büyük oranda dopamin reseptörlerinin ekspresyon düzeyine bağlıdır. Dopamin reseptörlerinin ekspresyon düzeyleri, farklı tümör tiplerinde ve tümör gelişiminin farklı aşamalarında önemli farklılık göstermektedir. Özellikle tiyoridazin (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya), haloperidol (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, ABD), pimozid (McNeil Laboratories, Fort Washington, PA, ABD), olanzapin (Eli Lilly and Company, Indianapolis, ABD) isimli D2 reseptör antagonistleri hem *in vivo* hem de *in vitro* koşullarda apoptoz, otofajik hücre ölümü ve hücre siklusunun durmasına neden olarak, antikanserojenik etki göstermektedir. Dopamin reseptörlerinin bloke edilerek ya da aktive edilerek hedeflenmesi, kanser tedavisinde temel bir stratejidir. Bununla birlikte, terapötik etki, tümörün tipine ve dopamin reseptörlerinin aktivitesine bağlıdır. Bazı dopamin reseptör agonistlerinin (A-77636, bromokriptin, fenoldopam, kabergolin) veya antagonistlerinin (tiyoridazin, olanzapin, trifluoperazin, sertindol, haloperidol, eticlopride) tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiş olsa da mekanizmalar tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Ek olarak, dopamin reseptörlerinin ekspresyon özelliklerinin değişen kanserli durumlarda detaylı olarak bilinmesi kanser tedavisi açısından oldukça önemlidir. Benzer şekilde, dopamin ve immün sistem arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, kanser tedavisi için önem arz etmektedir. Kansere karşı daha etkili stratejiler geliştirmek için özellikle tümör mikroçevresinde yer alan immün hücrelerinin, immünsupresif ortamın ve bileşenlerinin hedeflenmesi gerekmektedir. Dopamin, farklı reseptörlerine bağlanarak immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemektedir. Ancak dopaminin, immün hücrelerdeki belirli reseptörlere seçici olarak bağlanmasının nedeninin ve farklı kanserli durumlarda immün hücrelerdeki dopamin reseptörlerinin ekspresyon profillerinin iyi açıklanması gerekmektedir.

## SONUÇ

Gelecekte yapılacak araştırmaların, tümör ilerlemesini durdurmak için uygun dopamin reseptör agonisti

veya antagonisti seçmek için tümör gelişiminin farklı aşamalarında dopamin reseptörlerinin ekspresyon profillerinin çıkarılmasına odaklanması gerekmektedir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

1. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):182-217.[Crossref] [PubMed]
2. Anden NE, Carlsson A, Dahlstroem A, Fuxe K, Hillarp NA, Larsson K. Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurons. *Life Sci* (1962). 1964;3:523-30.[Crossref] [PubMed]
3. Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci.* 2007;30(5):188-93. [Crossref] [PubMed]
4. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr.* 1960;15:38:1236-9.[Crossref] [PubMed]
5. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *Br J Pharmacol.* 2015;172(1):1-23.[Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):125-32.[Crossref] [PubMed]
7. Jose PA, Raymond JR, Bates MD, Aperia A, Felder RA, Carey RM, et al. The renal dopamine receptors. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(8):1265-78.[PubMed]
8. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: applications in clinical cardiology. *Circulation.* 1985;72(2):245-8.[Crossref] [PubMed]
9. Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 1978;19:155-65.[PubMed]
10. Wang X, Wang ZB, Luo C, Mao XY, Li X, Yin JY, et al. The prospective value of dopamine receptors on bio-behavior of tumor. *J Cancer.* 2019;3:10(7):1622-32.[Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Howes OD, Kambaitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(8):776-86.[Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Ji J, Sundquist K, Ning Y, Kendler KS, Sundquist J, Chen X, et al. Incidence of cancer in patients with schizophrenia and their first-degree relatives: a population-based study in Sweden. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):527-36.[Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Wu Chou AI, Wang YC, Lin CL, Kao CH. Female schizophrenia patients and risk of breast cancer: a population-based cohort study. *Schizophr Res.* 2017;188:165-71.[Crossref] [PubMed]
14. Arrillaga-Romany I, Chi AS, Allen JE, Oster W, Wen PY, Batchelor TT, et al. A phase 2 study of the first imipridone ONC201, a selective DRD2 antagonist for oncology, administered every three weeks in recurrent glioblastoma. *Oncotarget.* 2017;12;8(45):79298-304.[Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(6):1260-5.[Crossref] [PubMed]
16. Kim J, Oh JH, Harlem H, Culler MD, Ku CR, Lee EJ, et al. Therapeutic effect of a novel chimeric molecule targeting both somatostatin and dopamine receptors on growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020;35(1):177-87.[Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Porat S, Premkumar A, Simantov R. Dopamine induces phenotypic differentiation or apoptosis in a dose-dependent fashion: involvement of the dopamine transporter and p53. *Dev Neurosci.* 2001;23(6):432-40.[Crossref] [PubMed]
18. He Q, Yuan LB. Dopamine inhibits proliferation, induces differentiation and apoptosis of K562 leukaemia cells. *Chin Med J (Engl).* 2007;5;120(11):970-4.[Crossref] [PubMed]
19. Chen J, Wersinger C, Sidhu A. Chronic stimulation of D1 dopamine receptors in human SK-N-MC neuroblastoma cells induces nitric oxide synthase activation and cytotoxicity. *J Biol Chem.* 2003;25;278(30):28089-100. [Crossref] [PubMed]
20. Wang S, Mou Z, Ma Y, Li J, Li J, Ji X, et al. Dopamine enhances the response of sunitinib in the treatment of drug-resistant breast cancer: involvement of eradicating cancer stem-like cells. *Biochem Pharmacol.* 2015;95(2):98-109. [Crossref] [PubMed]
21. Gao J, Gao F. Dopamine D1 receptors induce apoptosis of osteosarcoma cells via changes of MAPK pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(11):1166-8.[Crossref] [PubMed]
22. Akiyama S, Shiraishi N, Kuratomi Y, Nakagawa M, Kuwano M. Circumvention of multiple-drug resistance in human cancer cells by thioridazine, trifluoperazine, and chlorpromazine. *J Natl Cancer Inst.* 1986;76(5):839-44.[PubMed]
23. Shin JH, Park SJ, Kim ES, Jo YK, Hong J, Cho DH, et al. Sertindole, a potent antagonist at dopamine D2 receptors, induces autophagy by increasing reactive oxygen species in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(7):1069-75.[Crossref] [PubMed]
24. Chen J, Zhang L, Zhou H, Wang W, Luo Y, Yang H, et al. Inhibition of autophagy promotes cisplatin-induced apoptotic cell death through Atg5 and Beclin 1 in A549 human lung cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018;17(5):6859-65.[Crossref] [PubMed]

25. Wang Z, Liu Z, Wu S. Long non-coding RNA CTA sensitizes osteosarcoma cells to doxorubicin through inhibition of autophagy. *Oncotarget*. 2017;9:8(19):31465-77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Teunis MA, Kavelaars A, Voest E, Bakker JM, Ellenbroek BA, Cools AR, et al. Reduced tumor growth, experimental metastasis formation, and angiogenesis in rats with a hyperreactive dopaminergic system. *FASEB J*. 2002;16(11):1465-7. [Crossref] [PubMed]
27. Jiang SH, Hu LP, Wang X, Li J, Zhang ZG. Neurotransmitters: emerging targets in cancer. *Oncogene*. 2020;39(3):503-15. [Crossref] [PubMed]
28. Sarkar C, Chakroborty D, Mitra RB, Banerjee S, Dasgupta PS, Basu S, et al. Dopamine in vivo inhibits VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2, MAPK, and focal adhesion kinase in endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(4):H1554-60. [Crossref] [PubMed]
29. Chakroborty D, Sarkar C, Mitra RB, Banerjee S, Dasgupta PS, Basu S, et al. Depleted dopamine in gastric cancer tissues: dopamine treatment retards growth of gastric cancer by inhibiting angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2004;1;10(13):4349-56. [Crossref] [PubMed]
30. Sarkar C, Chakroborty D, Chowdhury UR, Dasgupta PS, Basu S. Dopamine increases the efficacy of anticancer drugs in breast and colon cancer preclinical models. *Clin Cancer Res*. 2008;15;14(8):2502-10. [Crossref] [PubMed]
31. Osinga TE, Links TP, Dullaart RPF, Pacak K, van der Horst-Schrivers ANA, Kerstens MN, et al. Emerging role of dopamine in neovascularization of pheochromocytoma and paraganglioma. *FASEB J*. 2017;31(6):2226-40. [Crossref] [PubMed] [PMC]
32. Sarkar C, Chakroborty D, Dasgupta PS, Basu S. Dopamine is a safe antiangiogenic drug which can also prevent 5-fluorouracil induced neutropenia. *Int J Cancer*. 2015;1;137(3):744-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. An JJ, Cho SR, Jeong DW, Park KW, Ahn YS, Baik JH, et al. Anti-proliferative effects and cell death mediated by two isoforms of dopamine D2 receptors in pituitary tumor cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;29;206(1-2):49-62. [Crossref] [PubMed]
34. Chakroborty D, Sarkar C, Basu B, Dasgupta PS, Basu S. Catecholamines regulate tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2009;1;69(9):3727-30. [Crossref] [PubMed]
35. Hoepfner LH, Wang Y, Sharma A, Javeed N, Van Keulen VP, Wang E, et al. Dopamine D2 receptor agonists inhibit lung cancer progression by reducing angiogenesis and tumor infiltrating myeloid derived suppressor cells. *Mol Oncol*. 2015;9(1):270-81. [Crossref] [PubMed] [PMC]
36. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2001;7(5):569-74. [Crossref] [PubMed]
37. Cherubini E, Di Napoli A, Noto A, Osman GA, Esposito MC, Mariotta S, et al. Genetic and functional analysis of polymorphisms in the human dopamine receptor and transporter genes in small cell lung cancer. *J Cell Physiol*. 2016;231(2):345-56. [Crossref] [PubMed]
38. Jandaghi P, Najafabadi HS, Bauer AS, Papadakis AI, Fassan M, Hall A, et al. Expression of DRD2 is increased in human pancreatic ductal adenocarcinoma and inhibitors slow tumor growth in mice. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1218-31. [Crossref] [PubMed]
39. Yong M, Yu T, Tian S, Liu S, Xu J, Hu J, et al. DR2 blocker thioridazine: a promising drug for ovarian cancer therapy. *Oncol Lett*. 2017;14(6):8171-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Shen J, Ma B, Zhang X, Sun X, Han J, Wang Y, et al. Thioridazine has potent antitumor effects on lung cancer stem-like cells. *Oncol Lett*. 2017;13(3):1563-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2001;7(5):569-74. [Crossref] [PubMed]
42. Asada M, Ebihara S, Numachi Y, Okazaki T, Yamada S, Ikeda K, et al. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Int J Cancer*. 2008;1;123(3):511-8. [Crossref] [PubMed]
43. Huang H, Wu K, Ma J, Du Y, Cao C, Nie Y, et al. Dopamine D2 receptor suppresses gastric cancer cell invasion and migration via inhibition of EGFR/AKT/MMP-13 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;39:113-20. [Crossref] [PubMed]
44. Lu M, Li J, Luo Z, Zhang S, Xue S, Wang K, et al. Roles of dopamine receptors and their antagonist thioridazine in hepatoma metastasis. *Onco Targets Ther*. 2015;22;8:1543-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Li H, Jia Y, Peng H, Li J. Recent developments in dopamine-based materials for cancer diagnosis and therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 2018;252:1-20. [Crossref] [PubMed]
46. Pulkoski-Gross A, Li J, Zheng C, Li Y, Ouyang N, Rigas B, et al. Repurposing the antipsychotic trifluoperazine as an antimetastasis agent. *Mol Pharmacol*. 2015;87(3):501-12. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Kline CLB, Ralff MD, Lulla AR, Wagner JM, Abbosh PH, Dicker DT, et al. Role of dopamine receptors in the anticancer activity of ONC201. *Neoplasia*. 2018;20(1):80-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. Wu XY, Zhang CX, Deng LC, Xiao J, Yuan X, Zhang B, et al. Overexpressed D2 dopamine receptor inhibits non-small cell lung cancer progression through inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(6):2258-72. [Crossref] [PubMed]
49. Weissenrieder JS, Neighbors JD, Mailman RB, Hohl RJ. Cancer and the dopamine D2 receptor: a pharmacological perspective. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(1):111-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Avsar O, Kuskucu A, Sancak S, Genc E. Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? *Neurosci Lett*. 2017;27;654:28-32. [Crossref] [PubMed]
51. Avsar O, Kuskucu A, Sancak S, Genc E. Do vesicular monoamine transporter 2 genotypes relate to obesity and eating behavior? *Neuropsychiatry*. 2017;7(6):1020-5. [Crossref]
52. Zhang X, Liu Q, Liao Q, Zhao Y. Potential roles of peripheral dopamine in tumor immunity. *J Cancer*. 2017;25;8(15):2966-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Sarkar C, Chakroborty D, Basu S. Neurotransmitters as regulators of tumor angiogenesis and immunity: the role of catecholamines. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8(1):7-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Peters MA, Walenkamp AM, Kema IP, Meijer C, de Vries EG, Oosting SF, et al. Dopamine and serotonin regulate tumor behavior by affecting angiogenesis. *Drug Resist Updat*. 2014;17(4-6):96-104. [Crossref] [PubMed]
55. Basu S, Dasgupta PS. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol*. 2000;24;102(2):113-24. [Crossref] [PubMed]
56. Pacheco R, Contreras F, Zouali M. The dopaminergic system in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2014;21;5:117. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. Redelman D, Welniak LA, Taub D, Murphy WJ. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cell Immunol*. 2008;252(1-2):111-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Mikulak J, Bozzo L, Roberto A, Pontarini E, Tentorio P, Hudspeth K, et al. Dopamine inhibits the effector functions of activated NK cells via the upregulation of the D5 receptor. *J Immunol*. 2014;15;193(6):2792-800. [Crossref] [PubMed]
59. Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, Hieshima K, Jin Z, Katou F, et al. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8+ T cells via dopamine receptor D3. *J Immunol*. 2006;15;176(2):848-56. [Crossref] [PubMed]



60. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S, et al. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol.* 2009;21(6):645-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Wu J, Zhang R, Tang N, Gong Z, Zhou J, Chen Y, et al. Dopamine inhibits the function of Gr-1+CD115+ myeloid-derived suppressor cells through D1-like receptors and enhances anti-tumor immunity. *J Leukoc Biol.* 2015; 97(1):191-200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
62. Parker KH, Beury DW, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: critical cells driving immune suppression in the tumor microenvironment. *Adv Cancer Res.* 2015;128: 95-139. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Mikulak J, Bozzo L, Roberto A, Pontarini E, Tentorio P, Hudspeth K, et al. Dopamine inhibits the effector functions of activated NK cells via the upregulation of the D5 receptor. *J Immunol.* 2014;15;193(6):2792-800. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Ogura K, Sato-Matsushita M, Yamamoto S, Hori T, Sasahara M, Iwakura Y, et al. NK cells control tumor-promoting function of neutrophils in mice. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(3):348-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]