

KAN WARFARIN HEMME KREFTUTVIKLING?

Sammendrag av Ph.d.-arbeidet: Investigations of cancer therapeutic and protective effects of warfarin mediated inhibition of the receptor tyrosin kinase AXL

Gry Sandvik Haaland, Institutt for biomedisin, Universitetet i Bergen

Reseptor tyrosin kinasen AXL er overuttrykt i mange kreftformer, og høye nivåer av AXL er korrelert med dårlig prognose og redusert overlevelse av sykdommen. Ulike strategier for å hemme AXL er derfor av interesse, med målsetting om å bedre prognosen for ulike kreftformer.

AXL aktiveres av et protein, GAS6, som er et vitamin K-avhengig protein beslektet med koagulasjonsproteiner. I doktorgradsarbeidet mitt (1) undersøkte vi derfor om et gammelt og mye brukt blodfortynnende medikament, vitamin K-antagonisten warfarin (Marevan®), også kunne hemme AXL. Warfarin virker ved å hemme enzymet vitamin K-epoksid-reduktase og vil med dette hemme omdanningen av inaktivt vitamin K til det aktive reduserte vitamin K. Aktivt vitamin K vil videre fungere som en kofaktor for enzymet gamma glutamyl-karboksy-lase. Dette enzymet katalyserer omdanningen av glutamat til gamma-karboksyglutamat, såkalt gammakarboksylering, på kroppens vitamin K-avhengige proteiner.

Da GAS6 er vitamin K-avhengig, vil warfarin hemme gammakarboksyleringen av dette proteinet. Uten gammakarboksylering vil GAS6 ikke lenger kunne aktivere AXL. GAS6 vil likevel fortsatt kunne binde til reseptoren, og warfarin-behandling vil derfor konvertere GAS6 til en selektiv AXL-antagonist.

Basert på kunnskapen om warfarins egenskaper som AXL-hemmer ble det gjennomført ulike prekliniske studier.

Her så man primært på effekten av warfarin-mediert AXL-hemming i utviklingen av pankreaskreft i ulike musemodeller. Både syngeneiske modeller (musekreft som implanteres i mus med fungerende immunsystem), xenograft (menneskekrefte-celle implantert i mus) og genetiske musemodeller ble brukt. Musene ble behandlet med warfarin i drikkevannet. Dosene som ble brukt var under det som er nødvendig for å oppnå antikoagulasjon, og det ble ikke observert blødningsbivirkninger i løpet av eksperimentene. I disse studiene observerte man bedre sykdomskontroll hos musene som ble behandlet med warfarin sammenliknet med kontrollmusene. Man så effekt både på vekst av primærtumor, men mer uttalt så man en

reduksjon av metastatisk utvikling. Det ble også observert en additiv effekt av gemcitabin (kjemoterapi brukt ved pankreaskreft), både når det gjaldt vekst av primærtumor og metastatisk utvikling (2).

Funnene fra de prekliniske studiene reiste spørsmålet om bruken av warfarin kunne påvirke forekomsten av kreft hos mennesker. I Norge er vi så heldige at vi har flere nasjonale helseregistre som inneholder opplysninger om mange ulike helsetilstander. Det er mulig å koble sammen opplysninger fra de ulike registrene i forskning, noe som gir oss tilgang til svært nyttig informasjon. Denne muligheten er relativt unik på verdensbasis.

Det ble derfor utført en registerstudie der vi koplet sammen data fra Kreft-



registeret og Reseptregisteret. Kreftregisteret er et av Norges eldste helseregistre. Det inneholder opplysninger om alle krefttilfeller i Norge siden 1953 og har 99 % dekningsgrad. Reseptregisteret ble etablert i 2004 og inneholder informasjon om alle resepter som er hentet ut ved norske apotek etter oppstarten (3,4). Man definerte en kohort fra folkeregisteret som inkluderte over en million nordmenn over 50 år. Denne kohorten ble koplet sammen med data fra kreftrregisteret og reseptregisteret. Vi så deretter på forekomsten av kreft hos warfarinbrukere i Norge sammenliknet med ikke-brukere i perioden 2006-2012.

Basert på den hypotetiske molekylære mekanismen var det nødvendig at warfarinbruken pågikk over noe tid og at det var et tidsintervall mellom første dose av warfarin og kreftdiagnose. Man vet at kreftutvikling pågår over lang tid, og man ville derfor se på tilfeller der warfarineksponeringen var tilstede tidlig i kreftutviklingen. I materialet ble derfor en warfarinbruker definert som en person som hadde brukt warfarin i minimum 6 måneder og der det var et intervall på minimum 2 år mellom første warfarindose og en eventuell kreftdiagnose. Med denne definisjonen ble det identifisert nesten 93000 warfarinbrukere i materialet.

Funnene i denne studien bekrefter de prekliniske dataene og foreslår en potensiell sammenheng mellom warfarinbruk og redusert kreftforekomst. Dette gjelder alle kreftformer samlet (16 % reduksjon i insidensratio, IRR) og for mange enkeltkreftformer, inkludert store kreftformer som lunge (20 % reduksjon), bryst (10 % reduksjon) og prostatakreft (31 % reduksjon) (5).

Det er en kjent problemstilling av personer med dyp venetrombose og lungeemboli har en økt risiko for kreft, særlig det første året etter diagnose, men også senere (6). Dette var et problem i tolkningen av dataene, da det ville kunne gi en forhøyet kreftforekomst hos en undergruppe av brukerne av warfarin. Vi gjorde derfor også analyser på en undergruppe av warfarin-

brukerne som har fått utskrevet medikamentet for atrieflimmer eller atrieflutter. Dette utgjorde ca. 33000 pasienter. Denne pasientgruppen vil ikke ha den samme økte malignitetsrisikoen som man kan tenke seg hos pasienter med dyp venetrombose og lungeemboli. Det viste seg at i denne gruppen så man en ytterligere reduksjon av kreftforekomsten for alle krefttyper samlet (IRR 0.62, 95 % KI 0,59-0,65), og det samme ble observert for alle store kreftformer (lunge, bryst, prostata, colon).

Funnene fra denne publikasjonen reiser spørsmålet om et veletablert blodfortynnende medikament, warfarin, kan ha en mulig kreftbeskyttende effekt. Dette er særlig relevant i en tid der man i økende grad går bort fra warfarinbehandling til fordel for nyere antikoagulasjonsmedikamenter.

Funnene fra dette arbeidet bør følges opp med videre studier for å klargjøre potensialet for behandling og evt. forebygging av kreft.

Referanser

1. Haaland, GS. Investigations of the cancer therapeutic and protective effects of warfarin-mediated inhibition of the receptor tyrosine kinase AXL. Universitetet i Bergen. <http://hdl.handle.net/1956/17261>
2. Kirane et al. Warfarin blocks GAS6-mediated AXL activation required for pancreatic cancer epithelial plasticity and metastasis. *Cancer Res* 2015; 75: 3699-705.
3. Larsen et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1218-31.
4. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) - new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Nor Epidemiol* 2008; 18: 129-36.
5. Haaland et al. Association of warfarin use with lower overall cancer incidence among patients older than 50 years. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1774-1780.
6. Sørensen et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.