

DOCTORAL CANDIDATE: Kristine Hole
DEGREE: Philosophiae Doctor
FACULTY: Faculty of Mathematics and Natural Sciences
DEPARTMENT: School of Pharmacy
AREA OF EXPERTISE: Pharmacology
SUPERVISORS: Espen Molden, Tore Haslemo, Helge Refsum
DATE OF DISPUTATION: 27th of March 2019

DISSERTATION TITLE: *4 β -Hydroxycholesterol as biomarker for variation in CYP3A activity*

Biomarkøren 4 β -hydroksykolesterol kan predikere dosebehov av legemidler som metaboliseres via CYP3A-enzymmer.

Det er stor individuell variasjon i nedbrytning av legemidler via CYP3A-enzymmer. Legemidler som brytes ned via CYP3A er f.eks. antibiotika, blodtrykks- og kolesterolsenkende medisiner. Variasjon i nedbrytning av legemidler bidrar til ulik grad av eksponering mellom pasienter, og kan forårsake bivirkninger eller terapivikt. Ved hjelp av en vanlig blodprøve måles biomarkøren 4 β -hydroksykolesterol som et mål på enkeltpasienters CYP3A-enzymaktivitet. Markøren kan bidra til at dosering av legemidler bedre tilpasses den enkelte person.

Ved å måle 4 β -hydroksykolesterol ble det funnet at legemiddelinteraksjoner er den viktigste årsaken til variasjon i CYP3A-metabolisme. Noen epilepsimedisiner øker CYP3A-metabolismen inntil 10 ganger, og kan dermed resultere i terapivikt av andre legemidler. Et uventet funn var at undervektige kan trenge større legemiddeldoser enn normalvektige. Pasienter med kronisk nyresvikt hadde redusert CYP3A-metabolisme, men metabolismen normaliserte seg etter nyretransplantasjon.

Biomarkøren 4 β -hydroksykolesterol egner seg godt til å beskrive individuell variasjon i CYP3A-metabolisme, og kan bidra til bedre dosetilpasning av legemidler.