**Analisi del polimorfismo del gene *CYP2D6* e del fenotipo di individui deceduti in stato di intossicazione acuta da sostanze. Valutazione dell’effetto di *phenoconversion* nella poliassunzione.**

È noto che reazioni avverse al farmaco (ADR) potrebbero essere connesse al polimorfismo dei geni coinvolti nella biotrasformazione dei farmaci (Phillips et al., 2001). Fra questi, particolare importanza è attribuita al *CYP2D6*. Esso, infatti, è coinvolto nel metabolismo del 20-30% dei farmaci ad uso comune fra cui antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici e oppiodi fra cui codeina e tramadolo (Van der Lee et al., 2021). Inoltre, questo gene è estremamente polimorfico nella popolazione. I polimorfismi genetici possono causare un aumento o una diminuzione marcata delle concentrazioni plasmatiche del farmaco alterando la velocità metabolica e possono quindi influenzare la risposta terapeutica individuale (Yurong et al., 2021). Se è vero che i polimorfismi genetici sono responsabili del 20-40% delle differenze interindividuali nel metabolismo dei farmaci (Ingelman-Sundberg, 2001), è altrettanto vero che altri fattori, fra cui l’assunzione di più farmaci contemporaneamente, l’abuso di alcol o il fumo di sigaretta possono contribuire ad una alterazione dell’attività enzimatica evidenziando fenomeni di *Phenoconversion* (Hahn et al., 2021).

Il progetto prevede la definizione del fenotipo metabolico di soggetti deceduti in stato di intossicazione acuta da farmaci.

I campioni di sangue intero saranno forniti dal laboratorio di Tossicologia Forense dell’Università di Bologna che, mediante analisi tossicologiche, ha rilevato concentrazioni elevate di tossici metabolizzati dall’enzima CYP2D6. L’analisi farmacogenetica per la determinazione del polimorfismo genico del CYP2D6 prevede l’utilizzo di una tecnica di recente introduzione nel laboratorio di genetica forense basata su un saggio TaqMan che consente la genotipizzazione dei campioni con notevoli vantaggi rispetto a una più datata tecnica di SNaPshot/Minisequencing. L’applicazione di questa metodica, sebbene più costosa, garantisce un’analisi molto più rapida, sensibile ed efficiente, contribuendo a ridurre notevolmente l’errore dell’operatore. I campioni saranno tipizzati per 10 posizioni SNP associando anche l’analisi per la rilevazione dei Copy Number Variant (CNV). Verrà quindi assegnato il diplotipo a cui corrisponde il punteggio di attività enzimatica basato sull’Activity Score per definire il fenotipo metabolizzatore. Quest’ultimo dato sarà valutato anche alla luce degli esiti delle analisi tossicologiche che riportavano concentrazioni variabili di sostanze da poliassunzione, fra cui anche xenobiotici inibitori del CYP2D6, consentendo di valutare se lo status di metabolizzatore del soggetto in esame possa aver subito fenomeni di *phenoconversion* con effetti avversi tossici quali causa o concausa della morte.