

VARIANTES GENÉTICAS Y METABOLISMO DE LOS OPIÁCEOS, LOS OPIOIDES Y LA COCAÍNA

JOSÉ HENRY OSORIO
DVM, BSC, DEA, MSC, MMB, MPHIL, PH.D
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS DE LA SALUD
LABORATORIO DE ENFERMEDADES METABÓLICAS.
UNIVERSIDAD DE CALDAS
josheno@yahoo.com

Recibido: 28 de agosto de 2006

Aceptado: 13 de septiembre de 2006

RESUMEN

Algunas variantes en los genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo o biotransformación de drogas de abuso, pueden afectar la vulnerabilidad a desarrollar una adicción; y otras variantes relacionadas con el metabolismo de los opiáceos y la cocaína, han sido identificadas y pueden estar asociadas con la vulnerabilidad a desarrollar o afectar el tratamiento de las enfermedades adictivas. Esta revisión está enfocada sobre los opiáceos, los opioides y la cocaína, mencionando algunas variantes genéticas que pueden alterar su metabolismo.

Palabras clave: metabolismo, opiáceos, opioides, cocaína.

ABSTRACT

GENETIC VARIATION AND METABOLISM OF OPIATES, OPIOIDS AND COCAINE

Some variants of protein encoding genes involved in the metabolism or

biotransformation of abusive drugs may affect the vulnerability of developing an addiction. Other variants related to the metabolism of opiates and cocaine have been identified and may be associated with the vulnerability of developing or affecting the treatment of addictive diseases. This revision is focussed on opiates, opioids and cocaine mentioning some genetic variants that can alter their metabolism.

Key words: *Metabolism, opiate, opioides, cocaine.*

INTRODUCCIÓN

Los opiáceos son drogas derivadas del opio e incluyen la morfina y la codeína, así como sus congéneres (heroína y oxycodona), y otros derivados semisintéticos de tebaína (Bond et al., 1998). Los opioides sin embargo, consisten en todas las drogas agonistas con actividad similar a la morfina, tanto naturales como sintéticas (Bowen et al., 1978).

Los efectos iniciales de los opiáceos son mediados a través del sistema endógeno opioides. Aunque existen tres clases de receptores opioides (μ , δ y κ), los opiáceos abusados interactúan primariamente con los receptores opioides μ (MOR) (Bohn et al., 2000; Crowley et al., 2003; Becker et al., 2000). Estos receptores modulan diversos sistemas fisiológicos, incluyendo respuestas al dolor, respuesta al estrés, motilidad gastrointestinal y función inmune. Los ligandos endógenos para MOR son la proteína de 31 residuos de aminoácidos β -endorfina y las pequeñas moléculas de encefalina (Becker et al., 2002; Berrettini et al., 1994; Dole et al., 1966).

Mediante la inhibición de neuronas GABAérgicas, la estimulación del MOR, también resulta en desinhibición de las vías centrales mesolímbicas-mesocorticales de la dopamina (Asarian et al., 1996; Nart et al., 2003). La administración repetida y la abstinencia de los opiáceos, interrumpe estas vías y da como resultado, los efectos fisiológicos y de conducta de la adicción a los opiáceos (Li et al., 1993, 2000, 2002).

La cocaína actúa principalmente mediante inhibición de los transportadores presinápticos de la dopamina, así como de los transportadores de la serotonina y la norepinefrina (Ling et al., 1998; Lima et al., 2002; Li et al., 2003). Niveles incrementados de dopamina sináptica y por lo tanto del receptor de unión de la dopamina, posteriores a la administración de cocaína, son el mecanismo clave a través del cual el efecto de la cocaína es reforzado (Comings et al., 1994; Chen et al., 2002; Carrol et al., 1993; 2004). La cocaína además modula el sistema endógeno opioide, especialmente MOR, los receptores opioides κ (KOR) y preprodinorfina (Arnsten et al., 2000A, 2000b, Sivam, 1989; Spangler et al., 1996; Zubieta, 1996; Yasuda et al., 1993).

METABOLISMO Y BIOTRANSFORMACIÓN DE OPIÁCEOS Y OTROS OPIOIDES

Morfina y Heroína: la morfina, un alcaloide fenantreno, todavía hoy se deriva del extracto lechoso del *Papaver somniferum*, debido a la dificultad para su producción sintética. La morfina comprende aproximadamente el 10% del extracto de opio de la planta. La diacetilmorfina (heroína) fue sintetizada por primera vez en 1874 y luego comercializada como heroína por Bayer en 1898 (Xu et al., 2002; Yuferov et al., 2004). La heroína es una pro-droga lipídica soluble, que ejerce solamente su efecto después de metabolizarse a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y morfina (Yakovlev et al., 1993; Zhu et al., 1995; Yuferov et al., 1999). La heroína tiene poca biodisponibilidad vía oral y sufre metabolismo completo, con remoción sanguínea mayor que el límite superior del flujo sanguíneo hepático, indicando factores metabólicos extrahepáticos (Kitanaka et al., 1998; Kling et al., 2000).

La heroína es metabolizada a 6-MAM y luego a morfina mediante hidrólisis de los enlaces éster, catalizada por tres esterasas: pseudocolinesterasa, carboxilesterasa-1 humana (hCE-1) y carboxilesterasa-2 humana (hCE-2) (Loh et al., 1998; Lotsch et al., 2002).

En humanos la heroína es metabolizada mediante hidrólisis del grupo 3-acetil

y convertida en 6-MAM en el hígado, por hCE-1 y hCE-2, en el suero por la pseudocolinesterasa y además no enzimáticamente en el suero. Mientras que las tres enzimas catalizan rápidamente la hidrólisis de heroína a 6-MAM, sólo hCE-2 cataliza la hidrólisis de 6-MAM a morfina, con alta eficiencia (Kamendulis et al., 1996; Lawford et al., 2000).

La morfina sufre glucuronidación por la uridinadifosfato glucuronosiltransferasas (UDP glucuronosiltransferasas) dando el metabolito inactivo morfina-3-glucoronido (M3G) y en menor cantidad, el agonista MOR M6G (Johnson et al., 2000).

Durante el análisis de 5 personas presentando síndrome de Gilbert, caracterizado por una glucuronidación deficiente debido a un polimorfismo en el gen que codifica UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, no se mostró alteración en el metabolismo de la morfina o diferencia alguna en la concentración plasmática versus tiempo para M6G y M3G, cuando se compararon con controles (Skarke et al., 2003b).

Una región promotora SNP (C-161T) en el gen que codifica UGT 2B7 (UGT2B7), ha sido identificada en individuos con bajas tasas de glucuronidación y sujetos con este SNP muestran relaciones reducidas M6G/morfina; debido a que este SNP fue encontrado en desequilibrio con el no-sinónimo C802T SNP ((His268Tyr) en el exón 2, no queda claro todavía cuál de estos dos SNP es la variante funcional (Sawyer et al., 2003).

Otros estudios han, además, identificado un promotor o polimorfismos en la región que codifica UGT2B7, sin embargo, ninguno altera la remoción de la morfina o la formación y remoción de M6G y M3G (Holthe et al., 2002, 2003; Duguayet al., 2004; Skarke et al., 2003a). Se hacen necesarios más estudios para identificar polimorfismos funcionales y su efecto sobre el metabolismo de la morfina, además para determinar si existen factores fisiológicos o farmacológicos que contribuyan a la adicción a la morfina o a la analgesia.

Codeína: la mayoría de los opiáceos (diferentes de la morfina y la heroína),

son metabolizados por enzimas P450. Mientras una porción de la codeína sufre glucuronidación, esta es además odemetilada, lo mismo que sus congéneres oxicodona e hidroxicodeína, hacia el metabolito más potente y activo, la morfina (oximorfona e hidromorfona a oxicodona e hidrocodona, respectivamente) por CYP2D6. Más de 60 variantes (incluyendo duplicación de genes, deleciones, *splicing* alternativo, inserciones y deleciones con cambios en el marco de lectura, y SNPs impartiendo substituciones de aminoácidos) de el gen CYP2D6 han sido identificadas (Howard et al., 2002).

Algunas de estas variantes incrementan el metabolismo de estas drogas hacia sus metabolitos más potentes, mientras otros, disminuyen el metabolismo. La potencia analgésica y la responsabilidad del abuso de las medicaciones con opioides, puede por lo tanto estar influenciada por variantes en este gen (Sindrup et al., 1991, 1993; Kathiramalainathan et al., 2000; Tyndale et al., 1997).

La inhibición farmacológica de CYP2D6 con fluoxetina o quinidina, lo cual reduce significativamente la formación de morfina, seguido de la administración de codeína (Kathiramalainathan et al., 2000; Romach et al., 2000), ha fallado sin embargo, para reducir la ingestión diaria de codeína en un pequeño grupo de adictos a la codeína (Fernández et al., 2002).

El efecto de los alelos CYP2D6 resultando en metabolismo bajo comparado con metabolismo ultrarrápido, ha sido investigado en sujetos sostenidos con metadona. Aunque el metabolismo de la metadona es primariamente mediado por CYP3A4, los investigadores encontraron una disminución significativa en las concentraciones de metadona para la relación dosis/peso, en metabolizadores ultrarrápidos, pero esto no parece influir en el resultado del tratamiento comparado con el grupo de metabolizadores bajos (Eap et al., 2001).

Metadona, Levo- α -acetilmetadol, y Buprenorfine: los medicamentos estándar utilizados en el tratamiento de la adicción a los opiáceos, metadona, LAAM y buprenorfina son todos metabolizados primariamente por CYP3A4 (Nath et al., 1999).

El uso concomitante de medicamentos que inducen (ej. *rifampin*, *fenitioina*) o inhiben (ej. *Fluoxetina*, *cimetidina*, *saquinavir*) CYP3A4, pueden resultar en síndrome de abstinencia o sedación, respectivamente. Los polimorfismos que afectan la función de CYP3A4 pueden similarmente influir sobre la eficacia de estos fármacos. Cerca de 20 variantes de CYP3A4 han sido identificadas (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp3a4.htm>), y dos estudios que utilizaron constructores celulares, han identificado variantes que incrementan o disminuyen la función de CYP3A4 y alteran el metabolismo de la testosterona (un CYP3A4 sustrato) (Dai et al., 2001; Eiselt et al., 2001).

Los efectos funcionales de otras variantes CYP3A4, no han sido determinados y no hay reportes acerca de las posibles modificaciones del metabolismo de los medicamentos usados en el tratamiento de enfermedades adictivas.

METABOLISMO Y BIOTRANSFORMACIÓN DE LA COCAÍNA

La cocaína es un alcaloide extraído de las hojas de *Erythroxylon coca*. Similar a la heroína, el metabolismo de la cocaína es catalizado por pseudocolinesterasa, hCE-1 y hCE-2. La hidrólisis de la cocaína para producir ecgonina metil éster, es catalizada por la pseudocolinesterasa y hCE-2. La ecgonina metil éster es entonces hidrolizada no-enzimáticamente. hCE-1 cataliza la transesterificación de cocaína a cocaetileno, un metabolito tóxico, en presencia de etanol y además su hidrólisis a benzoilecgonina, el principal metabolito excretado en la orina. El cocaetileno puede ser posteriormente hidrolizado por hCE-1 y hCE-2, produciendo benzoilecgonina o ecgonina etil éster, respectivamente (Dean et al., 1991; Brzezinski et al., 1994; Laizure et al., 2003).

La variación fenotípica en la pseudocolinesterasa está asociada con apnea prolongada en pacientes que reciben el relajante muscular succinilcolina durante cirugía. El número dibucaína, un método para medir la actividad de la pseudocolinesterasa, ha sido utilizado por muchos años, para identificar fenotipos atípicos de esta enzima, responsables de la disminución o incluso ausencia completa de actividad de la misma (Kalow and Genest, 1957; Kalow and Staron, 1957).

Diferentes variantes genéticas han sido identificadas y señaladas como responsables para algunas de estas anormalidades fenotípicas (McGuire et al., 1989; Nogueira et al., 1990A. 1990b; Maekawa et al., 1997).

En 1980 Lockridge y colaboradores presentaron el estudio de una persona identificada que presentaba un fenotipo inactivo para esta enzima, la cual no hidrolizaba la heroína, mientras que suero de un paciente con un fenotipo atípico, parcialmente activo, hidrolizaba la heroína, pero de manera menos eficiente que la enzima típica.

La actividad de diferentes variantes humanas de colinesterasa ha sido examinada (Xie et al., 1999). Una colinesterasa atípica (Asp70Gly) tiene 10 veces menos eficiencia en la unión a la cocaína y 10 veces menos eficiencia en la actividad catalítica (k_{cat}/K_m). Aunque esta evidencia sugiere la posibilidad de que las respuestas individuales a la heroína y la cocaína pueden ser mediadas en parte por mayor o menor capacidad metabólica, las variaciones determinadas genéticamente en la actividad de la colinesterasa o en la actividad de la carboxilesterasa, no han sido investigadas en personas con enfermedades adictivas.

CONCLUSIÓN

La vulnerabilidad a padecer enfermedades adictivas y la eficacia de su posible tratamiento, pueden estar directamente relacionadas con una o varias proteínas responsables de su metabolismo, sin embargo estas proteínas pueden estar alteradas ante la presencia de variantes en los genes que codifican para las mismas. Es necesario desarrollar más investigación en el campo de la fármaco genética como alternativa diagnóstica y terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Arnsten A.F. (2000a). Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast* 7: 133-146.
- _____. (2000b). Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine-1 receptor mechanisms. *Prog Brain Res* 126: 183-192.
- Azaryan AV, Coughlin LJ. Buzas B, Clock BJ. and Cox BM (1996) Effect of chronic cocaine treatment on- and-opioid receptor mRNA levels in dopaminergically innervated brain regions. *J Neurochem* 66: 443-448.
- Bart G. Borg L. Schluger J.H. Green M. Ho A. and Kreek M.J. (2003). Suppressed prolactin response to dynorphin A (1-13) in methadone maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 581-587.
- Becker A. Grecksch G. Brodemann R. Kraus J. Peters B. Schroeder H. Thiemann W. Loh H.H. and Ho"llt V. (2000). Morphine self-administration in-opioid receptordeficient mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 361: 584-589.
- Becker A. Grecksch G. Kraus J. Loh H.H. Schroeder H. and Ho"llt V. (2002). Rewarding effects of ethanol and cocaine in mu opioid receptor-deficient mice. *Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 365: 296-302.
- Berrettini W.H. Ferraro T.N. Alexander R.C. Buchberg A.M. and Vogel W.H. (1994). Quantitative trait loci mapping of three loci controlling morphine preference using inbred mouse strains. *Nat Genet* 7: 54-58.
- Bohn L.M. Xu F. Gainetdinov R.R. and Caron M.G. (2000). Potentiated opioid analgesia in norepinephrine transporter knock-out mice. *J Neurosci* 20: 9040-9045.
- Bond C. LaForge K.S. Tian M. Melia D. Zhang S. Borg L. Gong J. Schluger J. Strong J.A. Leal S.M. et al. (1998). Single nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 9608-9613.
- Bowen D.V. Smit A.L.C. and Kreek M.J. (1978). Fecal excretion of methadone and its metabolites in man: application of GC-MS. in *Advances in Mass Spectrometry* (Daly NR ed.) pp. 1634-1639, Heyden and SonS. Philadelphia. PA.

- Brzezinski M.R. Abraham T.L. Stone C.L. Dean R.A. and Bosron W.F. (1994). Purification and characterization of a human liver cocaine carboxylesterase that catalyzes the production of benzoylecgonine and the formation of cocaethylene from alcohol and cocaine. *Biochem Pharmacol* 48: 1747-1755.
- Carroll K.M. Fenton L.R. Ball S.A. Nich C. Frankforter T.L. Shi J. and Rounsaville B.J. (2004). Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 61: 264-272.
- Carroll K.M. Ziedonis D. O'Malley S.S. McCance-Katz E. Gordon L.T. and Rounsaville B.J. (1993). Pharmacological interventions for abusers of alcohol and cocaine: a pilot study of disulfiram versus naltrexone. *Am J Addict* 2: 77-79.
- Chen A.C.H. LaForge K.S. Ho A. McHugh P.F. Bell K. Schluger R.P. Leal S.M. and Kreek M.J. (2002). A potentially functional polymorphism in the promoter region of prodynorphin gene may be associated with protection against cocaine dependence or abuse. *Am J Med Genet* 114: 429-435.
- Comings D.E. Blake H. Dietz G. Gade-Andavolu R. Legro R.S. Saucier G. Johnson P. Verde R. and MacMurray J.P. (1999). The proenkephalin gene (PENK) and opioid dependence. *Neuroreport* 10: 1133-1135.
- Crowley J.J. Oslin D.W. Patkar A.A. Gottheil E. DeMaria P.A.Jr. O'Brien C.P. Berrettini W.H. and Grice D.E. (2003). A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psychiatr Genet* 13: 169-173.
- Dai D. Tang J. Rose R. Hodgson E. Bienstock R.J. Mohrenweiser H.W. and Goldstein J.A. (2001). Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 825-831.
- Dean R.A. Christian C.D. Sample R.H. and Bosron W.F. (1991). Human liver cocaine esterases: ethanol-mediated formation of ethylcocaine. *FASEB J* 5: 2735-2739.
- Dole V.P., Nyswander M.E. and Kreek M.J. (1966). Narcotic blockade. *Arch Intern Med* 118: 304-309.
- Duguay Y., Skorpen F. and Guillemette C. (2004). A novel functional polymorphism in the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 promoter with significant impact on promoter activity. *Clin Pharmacol Ther* 75: 223-233.

- Eap C.B., Broly F., Mino A., Ha'mmig R., De'glon J.J. Uehlinger C., Meili D., Chevalley AF., Bertschy G., Zullino D., et al. (2001). Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 21: 229-234.
- Eiselt R., Domanski T.L., Zibat A., Mueller R., Presecan-Siedel E., Hustert E., Zanger U.M., Brockmoller J., Klenk H.P., Meyer U.A., et al. (2001). Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics* 11: 447-458.
- Fernandes L.C., Kilicarlsan T., Kaplan H.L., Tyndale R.F., Sellers E.M. and Romach M.K., (2002). Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychopharmacol* 22: 326-329.
- Holthe M., Klepstad P., Idle J.R., Kaasa S., Krokan H.E. and Skorpen F. (2003). Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics* 3: 17-26.
- Holthe M., Klepstad P., Zahlsten K., Borchgrevink P.C., Hagen L., Dale O., Kaasa S., Krokan H.E. and Skorpen F. (2002). Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 58: 353-356.
- Howard L.A., Sellers E.M. and Tyndale R.F. (2002). The role of pharmacogenetically variable cytochrome P450 enzymes in drug abuse and dependence. *Pharmacogenomics* 3: 185-199.
- Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., Walsh S.L., Stitzer M.L. and Bigelow G.E. (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 343: 1290-1297.
- Kalow W. and Genest K. (1957). A method for the detection of atypical forms of human serum cholinesterase; *determination of dibucaine numbers*. *Can J Med Sci* 35: 339-346.
- Kalow W. and Staron N. (1957). On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol* 35: 1305-1320.

- Kamendulis L.M., Brzezinski M.R., Pindel E.V., Bosron W.F. and Dean R.A. (1996). Metabolism of cocaine and heroin is catalyzed by the same human liver carboxylesterases. *J Pharmacol Exp Ther* 279: 713-717.
- Kathiramalainathan K., Kaplan H.L., Romach M.K., Busto U.E., Li N.Y., Tyndale R.F. and Sellers E.M. (2000). Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability. *J Clin Psychopharmacol* 20: 435-444.
- Kitanaka N., Sora I., Kinsey S., Zeng Z. and Uhl G.R. (1998). No heroin or morphine 6 beta-glucuronide analgesia in -opioid receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 355: R1-R3.
- Kling M.A., Carson R.E., Borg L., Zametkin A., Matochik J.A., Schluger J., Herscovitch P., Rice K.C., Ho A., Eckelman W.C. et al. (2000). Opioid receptor imaging with PET and [18F]cyclofoxy in long-term methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 1070-1076.
- Laizure S.C., Mandrell T., Gades N.M. and Parker R.B. (2003). Cocaethylene metabolism and interaction with cocaine and ethanol: role of carboxylesterases. *Drug Metab Dispos* 31: 16-20.
- Lawford B.R., Young R.M., Noble E.P., Sargent J., Rowell J., Shadforth S., Zhang X. and Ritchie T. (2000). The D(2) dopamine receptor A(1) allele and opioid dependence: association with heroin use and response to methadone treatment. *Am J Med Genet* 96: 592-598.
- Li S., Zhu J., Chen C., Chen Y.-W., Deriel J.K., Ashby B. and Liu-Chen L.-Y. (1993). Molecular cloning and expression of a rat opioid receptor. *Biochem J* 295: 629- 633.
- Li T., Liu X., Zhao J., Hu X., Ball. DM., Loh el-W., Sham P.C. and Collier D.A. (2002). Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A. and GABA(A)gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects. *Am J Med Genet* 114: 329-335.
- Li T., Liu X., Zhu ZH., Zhao J., Hu X., Sham P.C. and Collier D.A. (2000). Association analysis of polymorphisms in the opioid gene and heroin abuse in Chinese subjects. *Addict Biol* 5: 181-186.
- Lima M.S., Soares B.G., Reisser A.A. and Farrell M. (2002). Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction* 97: 931-949.

- Lin Z. and Uhl G.R. (2003). Human dopamine transporter gene variation: effects of protein coding variants V55A and V382A on expression and uptake activities. *Pharmacogenomics J* 3: 159-168.
- Ling W., Shoptaw S. and Majewska D. (1998). Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study. *Neuropsychopharmacology* 18: 403-404.
- Lockridge O., Mottershaw-Jackson N., Eckerson H.W. and La D.u. B.N. (1980). Hydrolysis of diacetylmorphine (heroin) by human serum cholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther* 215: 1-8.
- Loh H.H., Liu H.-C., Cavalli A., Yang W., Chen Y.-F. and Wei L.-N. (1998). opioid receptor knockout in mice: effects on ligand-induced analgesia and morphine lethality. *Mol Brain Res* 54: 321-326.
- Lo'tsch J., Skarke C., Gro'sch S., Darimont J., Schmidt H. and Geisslinger G. (2002). The polymorphism A118G of the human μ -opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics* 12: 3-9.
- Nath R.P., Upton R.A. and Everhart E.T. (1999). Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J Clin Pharmacol* 39: 619-623.
- Romach M.K., Otton S.V., Somer G., Tyndale R.F. and Sellers E.M. (2000). Cytochrome P450 2D6 and treatment of codeine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 20: 43-45.
- Sawyer M.B., Innocenti F., Das S., Cheng C., Ramirez J., Pantle-Fisher F.H., Wright C., Badner J., Pei D., Boyett J.M. et al. (2003). A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther* 73: 566-574.
- Sindrup S.H., Brøsen K., Bjerring P., Arendt-Nielsen L., Larsen U., Angelo H.R. and Gram L.F. (1991). Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther* 49: 686- 693.
- Sindrup S.H., Poulsen L., Brøsen K., Arendt-Nielsen L. and Gram L.F. (1993). Are poor metabolizers of sparteine/debrisoquine less pain tolerant than extensive metabolizers? *Pain* 53: 335-349.

- Sivam S.P. (1989). Cocaine selectively increases striatonigral dynorphin levels by a dopaminergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 250: 818-824.
- Skarke C., Darimont J., Schmidt H., Geisslinger G. and Lo'tsch J. (2003a). Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 73: 107-121.
- Spangler R., Ho A., Zhou Y., Maggos C., Yuferov V. and Kreek M.J. (1993a). Regulation of kappa opioid receptor mRNA in the rat brain by "binge" pattern cocaine administration and correlation with preprodynorphin mRNA. *Mol Brain Res* 38: 71-76.
- Tyndale R.F., Droll K.P. and Sellers E.M. (1997). Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 7: 375-379.
- Xie W., Altamirano C.V., Bartels C.F., Speirs R.J., Cashman J.R. and Lockridge O. (1999). An improved cocaine hydrolase: the A328Y mutant of human butyrylcholinesterase is 4-fold more efficient. *Mol Pharmacol* 55: 83-91.
- Xu K., Liu X.H., Nagarajan S. Gu X.Y. and Goldman D (2002) Relationship of the -opioid receptor gene to heroin abuse in a large Chinese case/control sample. *Am J Med Genet* 110: 45-50.
- Yakovlev A.G., Krueger K.E. and Faden AI. (1995). Structure and expression of a rat kappa opioid receptor gene. *J Biol Chem* 270: 6421-6424.
- Yasuda K., Raynor K., Kong H., Breder C.D., Takeda J., Reisine T. and Bell GI. (1993). Cloning and functional comparison of and opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 6736-6740.
- Yuferov V., Fussell D., LaForge K.S., Nielsen D.A., Gordon D., Ho A., Leal S.M., Ott J. and Kreek M.J. (2004). Redefinition of the human kappa opioid receptor gene (OPRK1) structure and association of haplotypes with opiate addiction. *Pharmacogenetics* 14: 793-804.
- Yuferov V., Zhou Y., Spangler R., Maggos C.E., Ho A. and Kreek M.J. (1999). Acute "binge" cocaine increases -opioid receptor mRNA levels in areas of rat mesolimbic mesocortical dopamine system. *Brain Res Bull* 48: 109-112.
- Zhu J., Chen C., Xue J.-C., Kunapuli S., DeRiel J.K. and Lui-Chen L.-Y. (1995). Cloning of a human opioid receptor from the brain. *Life Sci* 56: PL201-PL207.

Zubieta J., Gorelick D.A., Stauffer R., Ravert H.T., Dannals R.F. and Frost J.J. (1996). Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine-dependent men is associated with cocaine craving. *Nat Med* 2: 1225-1229.