

Testes genéticos para uso de canabinoides

Genetic testing for cannabinoid use

Ciro Dresch Martinhago¹, Rafael Moraes de Albuquerque Pessoa²

DOI 10.5935/2595-0118.20230024-pt

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A cannabis é a droga ilícita mais popular e consumida no mundo, possuindo cerca de 540 fitocanabinoides bioativos, entre eles o tetra-hidrocarbinol (THC) e o canabidiol (CBD). O potencial terapêutico dos fitocanabinoides tem sido alvo de muitos estudos nas últimas décadas para muitas situações médicas, incluindo o manejo da dor crônica. O advento da farmacogenética permite que atualmente a indicação da dose de cannabis seja avaliada individualmente. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento da literatura sobre o uso medicinal da cannabis e a aplicação da farmacogenética nessa terapia.

CONTEÚDO: Os fitocanabinoides THC e CBD são os mais abundantes e pesquisados. No sistema endocanabinoide, existem compostos similares aos fitocanabinoides, receptores celulares e enzimas de metabolismo. Todas essas moléculas são secretadas a partir de genes que podem possuir polimorfismos genéticos individuais determinantes para a modulação do sistema endocanabinoide e, conseqüentemente, impactam a resposta terapêutica do paciente.

CONCLUSÃO: A existência de testes genéticos para avaliação prévia do perfil genético do paciente a fim de evitar efeitos colaterais e ter mais assertividade na indicação do produto de cannabis é uma importante ferramenta para aumentar a aderência ao tratamento com cannabis.

Descritores: Cannabis, Farmacogenética, Maconha medicinal, Nucleotídeo único, Polimorfismo, Variação genética.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cannabis is the most popular and consumed illicit drug in the world, it has about 540 bioactive phytocannabinoids, including tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). The therapeutic potential of phytocannabinoids has been the subject of many studies in recent decades for many medical situations, including the management of chronic pain. The advent of pharmacogenetics currently allows the indication of the Cannabis dose to be evaluated individually. The objective of this study was to carry out a survey of the literature on the medicinal use of Cannabis and the application of pharmacogenetics in this therapy.

CONTENTS: THC and CBD phytocannabinoids are the most abundant and researched. In the endocannabinoid system there are compounds similar to phytocannabinoids, cell receptors and metabolism enzymes. All these molecules are secreted from genes, which may have individual genetic polymorphisms that determine the modulation of the endocannabinoid system, and consequently impact the patients' therapeutic response.

CONCLUSION: The existence of genetic tests for the prior assessment of the patients genetic profile in order to avoid side effects and to have more assertiveness in the indication of the cannabis product is an important tool to increase adherence to cannabis treatment.

Keywords: Cannabis, Genetic variation, Medical marijuana, Pharmacogenetics, Polymorphism, Single nucleotide.

INTRODUÇÃO

A farmacogenética é o estudo de como a variabilidade genética individual impacta a resposta do indivíduo a um determinado fármaco. Os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), responsáveis pela variabilidade genética e fenotípica, têm sido associados às diferentes respostas terapêuticas e adversas nos tratamentos com vários fármacos e com a cannabis. Assim, a determinação dos SNPs pode identificar qual fitocanabinoide é mais adequado a um determinado paciente, e qual a dosagem específica para trazer benefícios terapêuticos com baixo risco ou mesmo ausência de efeitos adversos, o que torna o tratamento muito mais eficaz e com maior aderência¹⁻¹⁴.

Os genes contendo os SNPs específicos para a farmacogenética da cannabis podem ser divididos em genes de receptores de membranas, genes de transporte, genes de enzimas envolvidas no metabolismo de canabinoides, genes envolvidos na biossíntese e bioativação dos canabinoides endógenos e genes de processos celulares relacionados aos canabinoides¹³.

A avaliação genética prévia quanto ao uso de cannabis pode, então, permitir uma grande assertividade para a prescrição, promovendo

Ciro Dresch Martinhago – <https://orcid.org/0000-0002-7802-8906>;
Rafael Moraes de Albuquerque Pessoa – <https://orcid.org/0000-0002-1782-3172>.

1. DASA Genômica, Departamento de Genética Médica. São Paulo, SP, Brasil.
2. Cannet, Gerente Médico, São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 08 de julho de 2022.
Aceito para publicação em 24 de fevereiro de 2023.
Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

DESTAQUES

- Existem questões sobre efeitos adversos e risco de vício associados ao uso da cannabis.
- A avaliação dos polimorfismos genéticos relacionados ao uso da cannabis é uma realidade.
- A farmacogenética permite assertividade na prescrição da cannabis.

Correspondência para:
Ciro Dresch Martinhago
E-mail: cirodm@hotmail.com

melhor manejo e eficiência do tratamento, com diminuição dos riscos de intoxicação ou de administração de doses abaixo do ideal para um determinado indivíduo, além de sugerir a melhor via de administração¹²⁻¹⁴.

O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento da literatura sobre o uso medicinal da cannabis e a aplicação da farmacogenética nesta terapia.

CONTEÚDO

Breve histórico

Há 200 anos, a medicina da dor já conhecia e fazia uso da morfina, potente analgésico obtido naturalmente do ópio coletado da papoula. Devido à grande quantidade de prescrição de opioides para manejo da dor crônica nas últimas décadas, a overdose por opioides tem feito anualmente 69 mil vítimas fatais, e outras 15 milhões de pessoas são consideradas viciadas em opioides, mundialmente. Devido aos efeitos analgésicos dos princípios ativos e metabólitos secundários da cannabis, o seu uso medicinal, especialmente no controle da dor crônica, vinculada ou não a tumores malignos, tem sido cada vez mais discutido em contraponto à crise da prescrição de opioides^{6,11,15-17}.

Até o início do século XX, o consumo de cannabis era comum entre os chineses, mexicanos, árabes e afrodescendentes, ou seja, entre as minorias socialmente discriminadas. Além disso, a cannabis competia com a poderosa indústria têxtil do algodão na confecção de roupas e, também, com a indústria do fumo e álcool. Assim, a cannabis passou a ser vista como uma droga que deveria ser combatida. Em 1925, a cannabis foi incluída pela Convenção de Genebra como uma droga perigosa e ilícita, enquanto o tabaco e o álcool continuaram legalizados³.

Apenas na década de 1960 é que a estrutura química, o isolamento, a purificação e a síntese de CBD e THC foram obtidos. Os experimentos farmacológicos com os canabinoides extraídos da cannabis foram realizados entre as décadas de 1940 e 1950, assim como os primeiros testes com canabinoides sintéticos, demonstrando o poder de cada tipo de canabinoide em diferentes espécies animais, especialmente o efeito psicotrópico¹⁸.

FITOCANABINOIDES

Apesar de haver mais de 500 fitoquímicos na cannabis, os fitocannabinoides lipossolúveis THC, CBD e seus precursores são as moléculas mais abundantes nas variantes de cannabis e, por isso, ambos têm sido amplamente investigados¹. De acordo com a espécie e linhagem de cannabis, há maior concentração de um ou de outro fitocanabinoide. De forma geral, a *Cannabis sativa* produz mais THC e a *Cannabis indica* tem maior concentração de CBD^{3,19}.

O THC é a principal molécula psicoativa da cannabis, com ampla variação de concentração de acordo com a espécie de cannabis, o que tem um impacto importante para quem faz o uso medicinal. Os efeitos do THC estão relacionados a alterações de humor e a sintomas psicopatológicos, como ansiedade, pânico ou paranoia, além de produzir alterações audiovisuais e impactar negativamente na memória^{3,18}.

Por sua vez, o CBD, segunda molécula mais presente na cannabis, não tem efeito psicoativo e, se administrado em conjunto com o

THC, diminui os efeitos psicoativos promovidos pelo THC. O CBD é uma molécula de amplo interesse devido ao seu potencial terapêutico, por não ser psicoativo e ter poucos efeitos adversos.

Quanto ao potencial terapêutico, o CBD tem sido utilizado no Brasil para tratamento de doenças psiquiátricas ou neurodegenerativas, além de apresentar ação analgésica, antitumoral e imunossupressora³. Todavia, na cannabis adquirida no comércio legalizado, a presença de THC cresceu de 4% para 12% nos últimos 25 anos, enquanto a proporção de CBD em relação ao THC vem diminuindo^{5,7}. Em apresentações distintas de cannabis, houve diferença no incremento de concentração do THC, enquanto a concentração de CBD não alterou ao longo das últimas décadas¹⁹.

SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide compreende as moléculas endógenas similares aos fitocannabinoides e seus precursores, as enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos endocannabinoides e o sistema de receptores de membrana celular. A descoberta desse sistema teve um grande impacto na pesquisa dos canabinoides, pois as pesquisas passaram a estudar não apenas os fitocannabinoides vindos da cannabis e os canabinoides sintéticos, mas também os endocannabinoides e quais os eventos fisiológicos e patológicos que promovem a liberação e o metabolismo dessas moléculas, além do seu papel na saúde e nas doenças^{15,18}.

Os ligantes endógenos do sistema endocanabinoide são derivados do ácido araquidônico e da etanolamina, sendo eles a anandamida ou N-araquidonoiletanolamina (AEA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Enquanto a AEA é similar ao THC, o 2-AG é semelhante ao CBD, e é mais prevalente que a AEA. Além desses dois, já foram descritos outros três endocannabinoides, todos derivados da degradação do ácido araquidônico. Já as enzimas metabólicas responsáveis pela síntese e degradação de endocannabinoides compreendem as isoenzimas α e β da lipase diacilglicerol, a amida hidrolase de ácido graxo, a monoacilglicerol lipase e a fosfolipase D seletiva para N-acilfosfatidiletanolamina^{2,4,15}.

Os principais receptores de membrana celular, acoplados à proteína G, que fazem parte do sistema endocanabinoide são denominados CB1 e CB2, com 44% de homologia entre eles. O CB1 é codificado pelo gene *CNRI*, localizado no cromossomo 6q14-15 e é extremamente conservado entre as espécies. O CB2 é codificado pelo gene *CNR2* e está localizado no cromossomo 1p36¹¹. As concentrações mais altas de receptores CB1 e CB2 estão, respectivamente, no sistema nervoso central (SNC) e nas células do sistema imune.

Os receptores CB1 estão muito presentes no hipocampo, córtex cerebral, cerebelo e na base dos gânglios. A estrutura neuroquímica do CB1 é muito similar à dos receptores de opioides e acredita-se que module o processo nociceptivo no cérebro. Já o receptor CB2 encontra-se em maior concentração nos neurônios sensoriais do gânglio da raiz dorsal e na medula espinhal, áreas conhecidas como locais de intensa integração nociceptiva. Fora do SNC, os receptores de canabinoides estão envolvidos em vias antinociceptivas pela sinalização noradrenérgica^{1,2,4,15}.

Além dos receptores CB1 e CB2, foi descrita a participação de mais dois genes receptores envolvidos no sistema endocanabinoide, o gene *TRPV1* e o *GPR55*. O gene *TRPV1* está no cromossomo

17p13² e codifica um receptor transitório com ação potencial da subfamília V membro 1 para o CBD. O THC não se liga aos receptores *TRPV1*, mas o CBD sim. A ligação de metabólitos de CBD simultânea nos receptores CB2 e *TRPV1* é necessária para que haja a expressão do gene *ABCB1*, relacionado ao transporte dos fitocannabinoides. Quando houve a ligação apenas nos receptores CB2 ou nos receptores *TRPV1*, não houve a sinalização para o gene *ABCB1*, demonstrando que apenas a ligação conjunta nos dois receptores é capaz de iniciar o processo de metabolização²⁰.

O gene *GPR55* encontra-se no cromossomo 6 na espécie humana e codifica o receptor acoplado à proteína G com 319 aminoácidos e sete domínios hidrofóbicos, apresentando uma estrutura similar àquela encontrada nos receptores de canabinoides, sendo inclusive considerado um novo subtipo de receptor de canabinoides que não se ligam ao CB1 e CB2^{21,22}.

Existem evidências, em estudos com modelos animais, de outros possíveis receptores de membrana celular que estejam envolvidos na sinalização dos canabinoides, contudo estes ainda não foram devidamente identificados²¹.

O sistema endocanabinoide modula o sistema hormonal neurológico de forma retrógrada, regulando muitos processos neurobiológicos, com papel fundamental na homeostase, sensação de fome, ansiedade, emoções, depressão, neurogênese, neuroproteção, sistema de recompensa, aprendizado, memória, sensação de dor, fertilidade, gestação e desenvolvimento pré e pós-natal^{1,2,15}.

A concentração tecidual dos receptores e endocannabinoides aumenta em algumas condições, como esclerose múltipla, dores crônicas, câncer, esquizofrenia, estresse pós-traumático, doenças intestinais e cardiovasculares, causando a redução da gravidade dos sintomas ou diminuindo a progressão da condição. Em outras situações, como infertilidade feminina, obesidade, lesão cerebral após infarto, choque séptico, cistite e alterações gastrointestinais, há também um aumento do sistema endocanabinoide, mas nesse caso levando a efeitos indesejados, e ainda não há estudos sobre a relevância clínica de tais efeitos^{15,18}. Assim, devido às múltiplas funções vinculadas ao sistema endocanabinoide, a sua modulação tem sido alvo de estudos para beneficiar dezenas de condições médicas¹⁵.

METABOLISMO DOS FITOCANABINOIDES

No processo de metabolismo dos fitocannabinoides, existem relatos ainda em fase de estudo de proteínas associadas a membranas para o transporte dessas moléculas. Ao menos duas proteínas da família de genes transportadores *ABC* estão envolvidas no transporte extra e intracelular dos canabinoides, *ABCB1* e *ABCG2*. Essas proteínas estão envolvidas na resistência a múltiplas drogas, especialmente o *ABCB1*. O gene *SLC6A4* e o gene *COMT* também produzem proteínas de transporte celular de canabinoides¹³.

Os fitocannabinoides THC e CBD lipossolúveis são metabolizados no fígado, visando sua eliminação pelas fezes e urina. Produtos de origem natural, como a cannabis, são conhecidos por terem o seu efeito modulado pelas enzimas do citocromo P450 e da uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferase (UGT).

As proteínas enzimáticas da família de genes do citocromo P450 incluem 57 genes funcionais e mais 58 pseudogenes em humanos. As enzimas da família do citocromo P450 atuam em diversas rea-

ções metabólicas de fase 1, incluindo o metabolismo de esteroides, drogas e xenobióticos. Os fitocannabinoides são metabolizados primariamente por enzimas produzidas pelo citocromo P450, como as enzimas CYP 2C9 e CYP 2C19, com genes no cromossomo 10, e a enzima CYP 3A4, com genes no cromossomo 7.

A enzima CYP 2C9 metaboliza cerca de 15% de todas as medicações clinicamente relevantes, inclusive opioides e THC. A enzima CYP 2C19 está envolvida em cerca de 2% do metabolismo de fármacos. A enzima CYP 3A4 está envolvida no metabolismo do THC e, também, do CBD^{13,23}. Os fitocannabinoides e metabólitos do THC são capazes de inibir boa parte das enzimas citocromo P450²⁴.

As enzimas do complexo UGT estão localizadas no retículo endoplasmático das células do fígado, rins e trato aerodigestivo superior, sendo mais presentes no fígado. Compreendem quatro subfamílias, UGT1, UGT2, UGT3 e UGT8, totalizando 22 enzimas fundamentais para a reação que catalisa a ligação das moléculas metabolizadas ao ácido glicurônico na fase 2 de desintoxicação. Essa reação permite que as moléculas se tornem solúveis em água para facilitar a excreção pela urina e fezes. As enzimas da família UGT são críticas para o metabolismo e a liberação de compostos endógenos e exógenos, incluindo hormônios esteroides, ácidos da bile, bilirrubina, ácidos graxos, carcinógenos e fármacos terapêuticos, sendo responsáveis pelo metabolismo de 15% dos fármacos²⁴⁻²⁶.

As enzimas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, todas no cromossomo 2, e a enzima UGT2B7, no cromossomo 4, estão envolvidas na metabolização e desintoxicação dos fitocannabinoides¹³. Recentemente foi demonstrado que os fitocannabinoides, especialmente o CBD, são capazes de inibir muitas das enzimas UGT (principalmente as UGTs 1A6, 1A9, 2B4 e 2B7), sugerindo que efeitos deletérios da cannabis podem ser mais prováveis de ocorrerem em pacientes com redução funcional renal ou hepática²⁴.

FARMACOGENÉTICA DA CANNABIS

A farmacogenética estuda as variações na resposta a fármacos de acordo com a constituição genética do paciente¹⁴. O conhecimento de proteínas e outras moléculas envolvidas na recepção, transporte, ação e metabolismo de canabinoides leva a uma lista de genes candidatos para verificação de SNPs que possam influenciar as respostas terapêuticas e principalmente as reações adversas nos tratamentos com a cannabis^{13,27}.

Nos tópicos já descritos, foram mencionados os principais genes constituintes do sistema endocanabinoide e, também, do sistema de metabolização dos fitocannabinoides.

No sistema endocanabinoide, os receptores de membrana celular CB1 e CB2, codificados pelos genes *CNR1* e *CNR2*, além de serem os principais responsáveis pela sinalização celular dos endocannabinoides, também são ativados com os fitocannabinoides. O *CNR1* é até o momento o gene que apresenta maior número de SNPs descritos para risco de dependência de cannabis e risco de alterações de humor devido à abstinência. Portadores desses SNPs possuem maior ou menor risco de dependência e crise de abstinência, dependendo da combinação única que cada indivíduo possui^{1,13,28}. O gene *CNR2* também tem polimorfismos descritos que promovem a alteração da função do receptor¹³. Até o momento, não há relatos de polimorfismos no gene receptor de membrana *TRPV1* associado à cannabis. Quanto ao gene

GPR55, também receptor de membrana, foi descrito um polimorfismo que está associado a um maior risco de anorexia nervosa¹³.

O gene receptor de opioide *OPRM1* possui um polimorfismo que contribui para a resposta individual à cannabis e para os níveis séricos de THC²⁹.

Os genes transportadores de fitocanabinoides, extracelulares e intracelulares, *ABCB1* e *ABCG2*, envolvidos com a resistência aos fármacos, além dos genes *SLC6A4* e *COMT*, possuem polimorfismos, alguns associados ao metabolismo de cannabis. O SNP presente no gene *ABCB1* é responsável por modular os níveis séricos de THC em usuários crônicos de cannabis^{13,30}. Já no gene *COMT*, uma variante aumenta o risco de esquizofrenia no portador e também promove um efeito adverso maior no uso de cannabis^{27,31,32}.

Quanto à metabolização dos fitocanabinoides, os principais genes envolvidos são da família do citocromo P450 *CYP 2C9*, *CYP 2C19* e *CYP 3A4* e da família UGT, *UGT1A1*, *UGT1A3*, *UGT1A9* e *UGT2B7*. Certamente, existem outros genes envolvidos nas várias vias de sinalização envolvendo a metabolização de mais de 500 fitocanabinoides, mas nem todos já foram descobertos¹³.

Variantes genéticas nos genes que codificam essas enzimas do citocromo P450 têm sido avaliadas com relação à alteração da função enzimática. Um número relevante de haplótipos funcionais foi identificado nos genes do citocromo P450, resultando em fenótipos cujas frequências variam de acordo com o grupo étnico. Uma alteração da atividade das enzimas *CYP 2C9* com origem em um SNP impacta uma das etapas de conversão do THC, reduzindo em até 70% a metabolização do THC quando comparado ao portador do alelo selvagem³³. O gene *CYP 3A4* também já foi descrito como fator causal de menor atividade enzimática na metabolização do THC¹³. Marcadores genéticos da farmacocinética, envolvendo os genes do citocromo P450, são ferramentas importantes para definir a dose ideal do medicamento em questão, ou, no caso da cannabis, para auxiliar a definir as melhores concentrações de THC e CBD que devem ser utilizadas em um determinado indivíduo. Pacientes com alta taxa de metabolização têm necessidade de doses maiores, enquanto pacientes com baixo metabolismo têm necessidade de doses menores^{13,16}.

As enzimas UGT são críticas para a desintoxicação dos fitocanabinoides, e a expressão e atividade das UGT são reguladas por processos muito precisos em vários níveis celulares²⁵. O gene *UGT1A* apresenta polimorfismos que são variáveis de acordo com a etnia, impactando nos níveis de bilirrubina e estrógeno³⁴, com impacto também no metabolismo do THC³⁵.

Além dos SNPs em genes envolvidos no sistema endocanabinoide, existem também SNPs específicos para prever quais indivíduos poderão desenvolver o vício em cannabis. Nesses casos, foram comparados os genomas de milhares de usuários de cannabis com os genomas de não usuários, a fim de encontrar frequências alélicas que poderiam se relacionar com o vício em cannabis^{1,10,36,37}. Outras análises amplas do genoma avaliaram a tolerância e comportamentos de risco para hábitos como tabagismo, etilismo e vício sexual, e encontraram centenas de SNPs associados a maiores riscos de vício e maior tolerância à droga administrada³⁸.

Variantes genéticas também podem estar presentes em fatores psicológicos e psiquiátricos que podem estar associados ao uso de cannabis, como, por exemplo, ansiedade, depressão, alterações de humor,

esquizofrenia, transtorno bipolar e psicoses. SNPs já identificados para todas essas condições podem ser previamente avaliados antes do uso de cannabis para fins terapêuticos a fim de identificar suscetibilidade genética para determinada condição psicológica ou psiquiátrica^{2,5,7,8,10,31,32,37,39-43}. Indivíduos com distúrbios do sono e insônia também possuem SNPs que podem prever alterações no uso de cannabis⁴⁴. Inclusive é possível prever o risco de obesidade com uso de cannabis de acordo com o SNP do gene *FTO*⁴⁵.

A avaliação dos SNPs é certamente uma ferramenta útil para a previsão de reações adversas e riscos indesejados em pacientes que precisam realizar o uso terapêutico de cannabis. Através de uma simples *swab* bucal e um tubo de coleta com um líquido que preserva o DNA, são obtidas células para a análise das variantes genéticas^{4,14}.

CONCLUSÃO

O tratamento com a cannabis é muito distinto de uma terapia alopatíca, pois encontrar a dose correta de cannabis para um paciente é desafiador, visto que são inúmeros fatores envolvidos no processo, como peso, idade, estágio e tipo de doença, sensibilidade à cannabis, farmacologia canabinoide, diversas opções de plantas com distintas concentrações de princípios ativos e diversas vias de administração, assim como a genética e o metabolismo individual do paciente.

Já existem no Brasil testes que avaliam variantes genéticas individuais do tipo SNP envolvidas no sistema endocanabinoide e em outros genes que podem estar associados a efeitos adversos da cannabis no organismo.

A realização desses testes previamente ao uso de cannabis medicinal permite que o médico prescreva a cannabis de uma forma muito mais segura, individualizada e personalizada ao paciente, reduzindo drasticamente o risco de vício e sintomas indesejados após o uso, além de promover mais segurança e eficácia terapêutica na escolha do produto de cannabis que será utilizado.

A personalização da medicina com aplicação de testes genéticos preditivos já é uma realidade e deve ser utilizada como uma importante ferramenta aos pacientes que têm indicação do uso da cannabis terapêutica, melhorando consideravelmente a aderência ao tratamento.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Ciro Dresch Martinhago

Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do Original, Redação - Revisão e Edição, Validação

Rafael Moraes de Albuquerque Pessoa

Análise estatística, Aquisição de Financiamento, Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

1. Horpe HHA, Talhat MA, Khokhar JY. High genes: genetic underpinnings of cannabis use phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;106:110164.
2. Urits I, Charipova K, Gress K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Adverse Effects of Recreational and medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull*. 2021;51(1):94-109.
3. Grieco M. Cannabis Medicinal: baseado em fatos. Rio de Janeiro: Agir; 2021. 400p.
4. Romero P, Peris A, Vergara K, Matus JT. Comprehending and improving cannabis specialized metabolism in the systems biology era. *Plant Sci*. 2020;298:110571.
5. Ahmed S, Roth RM, Stanciu CN, Brunette MF. The Impact of THC and CBD in schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2021;12:694394.

6. Bialas P, Fitzcharles MA, Klose P, Hauser W. Long-term observational studies with cannabis-based medicines for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and safety. *Eur J Pain*. 2022;26(6):1221-33.
7. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2019;74:282-98.
8. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, Asl BB, Bishop JR, Burmeister M, Chaumette B, Chen LS, Corder Z, Deckert J, Degenhardt F, DeLisi LE, Folkersen L, Kennedy JL, Klein TE, McClay JL, McMahon FJ, Musil R, Saccone NL, Sangkuhl K, Stowe RM, Tan EC, Tiwari AK, Zai CC, Zai G, Zhang J, Gaedigk A, Müller DJ. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5-17.
9. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD013444.
10. Kuhns L, Kroon E, Colyer-Patel K, Cousijn J. Associations between cannabis use, cannabis use disorder, and mood disorders: longitudinal, genetic, and neurocognitive evidence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1231-49.
11. Wang L, Hong PJ, May C, Rehman Y, Oparin Y, Hong CJ, Hong BY, AminLari M, Gallo L, Kaushal A, Craigie S, Couban RJ, Kum E, Shanthanna H, Price I, Upadhye S, Ware MA, Campbell F, Buchbinder R, Agoritsas T, Busse JW. Medical cannabis or cannabinoids for chronic non-cancer and cancer related pain: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2021;374:n1034.
12. Demers CH, Bogdan R, Agrawal A. The genetics, neurogenetics and pharmacogenetics of addiction. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014;1(1):33-44.
13. Hryhorowicz S, Walczak M, Zakerska-Banaszak O, Slomski R, Skrzypczak-Zielinska M. Pharmacogenetics of cannabinoids. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(1):1-12.
14. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB, Klein TE. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.
15. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9472.
16. Crist RC, Clarke TK, Berrettini WH. Pharmacogenetics of opioid use disorder treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(4):305-20.
17. Gilron I, Blyth FM, Degenhardt L, Di Forti M, Eccleston C, Haroutounian S, Moore A, Rice ASC, Wallace M. Risks of harm with cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicine for pain management relevant to patients receiving pain treatment: protocol for an overview of systematic reviews. *Pain Rep*. 2019;4(3):e742.
18. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1:S163-71.
19. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, Lynskey MT. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021;116(5):1000-10.
20. Arnold JC, Hone P, Holland ML, Allen JD. CB2 and TRPV1 receptors mediate cannabinoid actions on MDR1 expression in multidrug resistant cells. *Pharmacol Rep*. 2012;64(3):751-7.
21. Mackie K, Stella N. Cannabinoid receptors and endocannabinoids: evidence for new players. *AAPS J*. 2006;8(2):E298-306.
22. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007;152(7):1092-101.
23. Velazquez MNR, Parween S, Udhane SS, Pandey AV. Variability in human drug metabolizing cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 activities caused by genetic variations in cytochrome P450 oxidoreductase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;515(1):133-8.
24. Nasrin S, Watson CJW, Bardhi K, Fort G, Chen G, Lazarus P. Inhibition of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes by Major Cannabinoids and Their Metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(12):1081-9.
25. Hu DG, Mackenzie PI, Hulin JA, McKinnon RA, Meech R. Regulation of human UDP-glycosyltransferase (UGT) genes by miRNAs. *Drug Metab Rev*. 2022;54(2):120-40.
26. Omura K, Motoki K, Kobashi S, Miyata K, Yamano K, Iwanaga T. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase as responsible for the metabolism of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(11):1016-24.
27. Rambaran KA, Chu M, Johnson TB, Alzghari SK. The current landscape of marijuana and pharmacogenetics. *Cureus*. 2017;9(7):e1525.
28. Murphy T, Matheson J, Mann RE, Brands B, Wickens CM, Tiwari AK, Zai CC, Kennedy J, Le Foll B. Influence of cannabinoid receptor 1 genetic variants on the subjective effects of smoked cannabis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7388.
29. Bourgault Z, Matheson J, Mann RE, Brands B, Wickens CM, Tiwari AK, Zai CC, Kennedy J, Le Foll B. Mu opioid receptor gene variant modulates subjective response to smoked cannabis. *Am J Transl Res*. 2022;14(1):623-32.
30. Kebir O, Lafaye G, Blecha L, Chaumette B, Mouaffak F, Laqueille X, Benyamina A. ABCB1 C3435T polymorphism is associated with tetrahydrocannabinol blood levels in heavy cannabis users. *Psychiatry Res*. 2018;262:357-8.
31. Bosia M, Buonocore M, Becchi M, Stere LM, Silvestri MP, Inguscio E, Spangaro M, Cocchi F, Bianchi L, Guglielmino C, Cavallaro R. Schizophrenia, cannabis use and Catechol-O-Methyltransferase (COMT): Modeling the interplay on cognition. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:363-8.
32. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, Taylor A, Arseneault L, Williams B, Braithwaite A, Poulton R, Craig IW. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1117-27.
33. Gasse A, Vennemann M, Kohler H, Schurenkamp J. Toxicogenetic analysis of Delta-9-THC-metabolizing enzymes. *Int J Legal Med*. 2020;134(6):2095-103.
34. Maeda H, Hazama S, Shavkat A, Okamoto K, Oba K, Sakamoto J, et al. Differences in UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 polymorphisms between Uzbek and Japanese populations. *Mol Diagn Ther*. 2014;18(3):333-42.
35. Schneider JS, Gasse A, Schurenkamp M, Sibbing U, Banken S, Pfeiffer H, et al. Multiplex analysis of genetic polymorphisms within UGT1A9, a gene involved in phase II of Delta(9)-THC metabolism. *Int J Legal Med*. 2019;133(2):365-72.
36. Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, Walters RK, Polimanti R, Hatoum AS, et al. A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(12):1032-45.
37. Sideli L, Quigley H, La Cascia C, Murray RM. Cannabis Use and the Risk for Psychosis and Affective Disorders. *J Dual Diagn*. 2020;16(1):22-42.
38. Karlsson Linner R, Biroli P, Kong E, Meddens SFW, Wedow R, Fontana MA, et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet*. 2019;51(2):245-57.
39. Carvalho C, Vieira-Coelho MA. Cannabis induced psychosis: A systematic review on the role of genetic polymorphisms. *Pharmacol Res*. 2022;181:106258.
40. Cosker E, Schwitzer T, Ramoz N, Ligier F, Lalanne L, Gorwood P, et al. The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:95-106.
41. Misiak B, Stramecki F, Gaweda L, Prochwicz K, Sasiadek MM, Moustafa AA, et al. Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):5075-100.
42. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292-7.
43. Zwicker A, LeBlanc MA, Pavlova B, Alda M, Denovan-Wright EM, Uher R, et al. Genetic counselling for the prevention of mental health consequences of cannabis use: A randomized controlled trial-within-cohort. *Early Interv Psychiatry*. 2021;15(5):1306-14.
44. Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, Nyholt DR, Heath AC, Madden PA, et al. A genome-wide association study of sleep habits and insomnia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013;162B(5):439-51.
45. Lima WAG, Taylor AP. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs939609 do gene FTO. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010;12(2):164-72.