

**KANABIDIOL (CBD) IN DELTA-9-TETRAHIDROKANABINOL (THC) V
NAVADNI KONOPLJI (*Cannabis sativa* L.)**Marjeta ZAGOŽEN¹, Samo KREFT² in Andreja ČERENAK³

Pregledni članek / review article

Prispelo / received: 24. oktober 2018

Sprejeto / accepted: 20. november 2018

Izvleček

Navadna konoplja (*Cannabis sativa* L.) je ena najstarejših gojenih rastlin, ki so jo uporabljali za prehrano, pridobivanje vlaken ter v zdravstvene namene. Navadna konoplja vsebuje številne sekundarne metabolite. Najbolj preučevana kanabinoida sta delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) in kanabidiol (CBD), pri čemer je THC psihoaktivna snov, CBD pa ne. V Sloveniji je dovoljeno gojiti konopljo z deležem THC < 0,2 %. Delež kanabinoidov v konoplji je odvisen od številnih biotskih in abiotskih dejavnikov, v največji meri nanj vpliva genotip. Največji delež kanabinoidov se nahaja v ženskih socvetjih. Glede na razmerje med THC in CBD ločimo tri kemotipe in sicer kemotip I, kemotip II in kemotip III. CBD ima pri ljudeh številne pozitivne učinke, predvsem pri zdravljenju nevroloških in nevrodegenerativnih boleznih. THC je glavna psihoaktivna snov v konoplji, ki lahko povzroča anksioznost, motnje v spominu in druge psihotične učinke, po drugi strani pa ima tudi pozitivne učinke, in sicer deluje protivnetno, kot antioksidant ter je bronhodilatator in nevroprotektor. V kolikor sta molekuli hkrati prisotni v telesu, ima lahko CBD tudi antagonističen učinek na THC. Ugotovili smo, da natančna raziskava določanja vsebnosti kanabinoidov v različnih sortah navadne konoplje v Sloveniji ni bila narejena oz. so bile meritve narejene v neoptimalnem času tehnološke zrelosti rastlin.

Ključne besede: navadna konoplja, *Cannabis sativa*, THC, delta-9-tetrahidrokanabinol, CBD, kanabidiol, kanabinoidi, sorte

¹ Mag. inž. agr., Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije, Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec, Slovenija, e-pošta: marjeta.zagozen@ihps.si

² Prof. dr., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana, e-pošta: samo.kreft@ffa.uni-lj.si

³ Izr. prof. dr., Inštitut za hmeljarstvo in pivovarstvo Slovenije, Cesta Žalskega tabora 2, 3310 Žalec, Slovenija, e-pošta: andreja.cerenak@ihps.si

CANNABIDIOL (CBD) AND DELTA-9-TETRAHYDROCANNABINOL (THC) IN HEMP (*Cannabis sativa* L.)

Abstract

Hemp (*Cannabis sativa* L.) is one of the oldest cultivated plants that was used for food, fiber and health purposes. Hemp contains many secondary metabolites. The most studied cannabinoids are delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), where the THC is psychoactive substance while CBD is not. In Slovenia it is permitted to cultivate hemp with THC content under 0.2 %. The proportion of cannabinoids depends on many biotic and abiotic factors, the main impact has genotype. The highest proportion of cannabinoids is found in female inflorescences. Depending on the ratio between THC and CBD we distinguish three major chemotypes namely chemotype I, chemotype II and chemotype III. CBD has many positive effects on human health, especially on the treatment of neurological and neurodegenerative diseases. THC is the major psychoactive molecule in cannabis which can cause anxiety, memory disorders and other psychotic effects but it also has positive effects and otherwise acts anti-inflammatory, as an antioxidant, and bronchodilator and neuroprotector. CBD may also have an antagonistic effect on THC if the molecules are presented simultaneously in the body. In Slovenia we have found out that detailed research of cannabinoid's content in different hemp varieties has not been made, they were done only in non optimal time of plant technological ripeness.

Key words: hemp, *Cannabis sativa*, THC, delta-9-tetrahydrocannabinol, CBD, cannabidiol, cannabinoids, varieties

1 UVOD

Navadna konoplja (*Cannabis sativa* L.) je ena najstarejših gojenih rastlin, s katero so si ljudje zagotavljali potrebe po hrani s semeni in vlaknih, ter je bila pomembna rastlina za uporabo v zdravstvene namene. Je večinoma dvodomna, enoletna rastlina, ki se oprašuje z vetrom (Hillig, 2005).

Vrste in podvrste navadne konoplje so preučevali številni znanstveniki. Pollio (2016) opisuje, da je Linne v svoji knjigi *Species Plantarum* (1753) opredelil samo eno vrsto navadne konoplje, in sicer *Cannabis sativa*, medtem ko je Lemarck (1785) predlagal delitev navadne konoplje na dve vrsti, *Cannabis sativa* (vrsta, ki se goji predvsem na zahodu) in *Cannabis indica* (divja vrsta konoplje, ki jo najdemo v Indiji in sosednjih državah). V drugi polovici 90. let pa so Schultes in sod. (1974) določili še eno novo vrsto navadne konoplje *Cannabis ruderalis*. Sawler in sod. (2015) so z uporabo SNP markerjev dokazali, da se indijska konoplja in navadna konoplja znatno razlikujeta na ravni genomov. Dokazali so, da so si različni tipi indijske konoplje dostikrat genetsko zelo narazen, ter da vsebnost

THC ni povezana z genetskim razlikovanjem med navadno in indijsko konopljo. V bazi podatkov *The Plant List* navajajo eno vrsto konoplje, in sicer *Cannabis sativa*, ter tri podvrste: *Cannabis sativa* ssp. *sativa* (navadna konoplja), *Cannabis sativa* ssp. *indica* (indijska konoplja) in *Cannabis sativa* ssp. *ruderalis* (ruderalna konoplja) (The ..., 2013). Razlikovanje navadne in indijske konoplje se lahko izvede tudi na podlagi poznavanja kemotipov konoplje.

V preteklosti so navadno konopljo uporabljali predvsem za pridobivanje vlaken in olja, vendar pa so v začetku 20. stoletja njeno pridelavo in uporabo prepovedali tako v Ameriki kot v Evropi, predvsem zaradi indijske konoplje, ki vsebuje visoko vsebnost delta-9-tetrahidrokanabinola (THC) in povzroča psihotične učinke. V Sloveniji se je zanimanje za konopljo začelo spet po letu 2004, ko je bilo okoli 30 ha njiv posejanih s konopljo. Leta 2014 se je pridelava konoplje povečala na okoli 500 ha, leta 2017 pa je bilo konoplje okoli 300 ha (Čeh in sod., 2017). V Sloveniji je dovoljena pridelava sort konoplje, ki so na sortni listi EU in vsebujejo manj kot 0,2 % THC (Kocjan Ačko, 2015).

Konoplja vsebuje različne sekundarne metabolite, kot so kanabinoidi, terpeni, flavonoidi, steroidi, alkaloidi, lignani (Janatova in sod., 2018). Največ raziskav je zaradi njihovega terapevtskega učinka narejenih ravno na kanabinoidih. Znanstveniki ugotavljajo, da naj bi tudi terpeni imeli podoben terapevtski učinek kot kanabinoidi, predvsem pa dajejo terpeni konoplji značilno aromo (Namdar in sod., 2018). Najbolj pogosta kanabinoida sta kanabidiol (CBD) in delta-9-tetrahidrokanabinol (THC). CBD je bil prvič izoliran iz mehiške indijske konoplje leta 1940 (Mechoulam in Hanuš, 2002; cit. po Adams, 1941).

2 KANABINOIDI

Kanabinoidi so terpenofenolne snovi značilne za konopljo, ki se tvorijo v steblih (0,02 %), listih (0,06 %), oplojenih cvetovih (13 %), neoplojenih cvetovih (30 %) in žleznih trihomih (60 %); v koreninah in semenih kanabinoidov ni (Russo in Marcu, 2017). Do danes je znanih okrog 113 različnih kanabinoidov (Namdar in sod., 2018). Večina jih je biosintetiziranih v obliki kislin, ki se nato s pomočjo toplote in sušenja v času žetve dekarboksilirajo. Najbolj pogosti kanabinoidi so kanabigerol (CBG), kanabigerovarin (CBGV), kanabikromen (CBC), kanabivarikromen (CBCV), kanabidiol (CBD), kanabidivarin (CBDV), delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) in 9-tetrahidrokanabivarin (THCV). V največji meri se v rastlinah proizvajata kanabinoida THC in CBD, pri čemer sta THC in THCV psihoaktivni snovi, CBD, CBC in ostale pa ne (Hillig in Mahlberg 2004).

Delež kanabinoidov v konoplji je odvisen od številnih biotskih in abiotskih dejavnikov, kot so genotip, spol, zrelost rastline, dolžina dneva, temperatura, dostopnost hranil, svetloba (Hillig in Mahlberg, 2004). Na pridelek rastlin konoplje

najpomembneje vpliva svetloba in ne genotip, medtem ko ima genotip večji vpliv na vsebnost kanabinoidov, kar pomeni, da imajo različni genotipi različna razmerja med THC in CBD (Janatova in sod., 2018, Vanhove in sod., 2011). V času suhega in vetrovnega obdobja v rastni dobi konoplje se lahko vsebnost kanabinoidov poveča, vsebnost kanabinoida THC pa se lahko ob konstantnem gnojenju z dušikom zmanjša (Pacifico in sod., 2008; Bocsai in sod., 1997). Namdar in sod. (2018) so preučevali vsebnost kanabinoidov in terpenov v socvetju navadne konoplje. Ugotovili so, da se največji delež kanabinoidov nahaja v socvetjih, ki ležijo najvišje, najmanjši delež pa v najnižje ležečih socvetjih.

Posplošeno ločimo sorte konoplje tudi glede na razmerje med THC in CBD; pri prvih je razmerje med THC in CBD v prid prvemu, in obratno. Konoplja se glede na vsebnost THC in CBD deli v osnovi na tri kemotipe. Kemotip I ima v suhi snovi socvetja vsebnost THC $> 0,3 \%$ in CBD $< 0,5 \%$ in se uporablja v medicinske namene, kemotip II pri katerem je razmerje med THC in CBD približno enaka in kemotip III kjer je vsebnost THC $< 0,3 \%$ in prevladuje predvsem vsebnost CBD, to uporabljajo v predelavi za vlakna in v prehrani (de Meijer in sod., 2003). Pozneje so določili še dva druga kemotipa in sicer kemotip IV, ki vsebuje visoko vsebnost kanabinoida CBG $> 0,3 \%$ in CBD $> 0,5\%$ in kemotip V, kjer je večina kanabinoidov v zanemarljivih količinah (Pacifico in sod., 2008). Segregacijske analize potomcev štirih družin F_1 generacije in desetih potomcev F_2 generacije so nakazale model, da je razmerje CBD/THC značilno vezano s potomstvom posamezne linije, ki ga določa lokus B z 2 kodominantnima aleloma. Po tem modelu določa kemotip visokega deleža CBD ali THC homozigotno stanje alelov, medtem ko heterozigotnost omogoča mešani kemotip z določenim deležem tako CBD kot THC (de Meijer in sod., 2003). Žlahtnjenje navadne konoplje vedno bolj poteka v smeri nizke vsebnosti THC ($< 0,2 \%$) in visoke vsebnosti CBD v navadni konoplji za različne medicinske namene. Z markerji, ki so povezani s kemotipom konoplje, lahko uspešno izvajamo selekcijo rastlin z visoko vsebnostjo THC, ter na podlagi tega izvajamo žlahtnjenje konoplje v smeri visoke vsebnosti CBD (Saletijn, 2015).

Za določanje kanabinoidov so razvili različne metode kemotipizacije in genotipizacije. Najbolj pogoste metode so plinska kromatografija, tekočinska kromatografija ter molekularni markerji. Plinska ali tekočinska kromatografijo se uporabljata predvsem za določitev kemotipa, vendar ga s tekočinsko kromatografijo določimo natančneje. Za najbolj natančno določanje pa se uporabljajo DNA markerji povezani z geni, ki kodirajo THCA in/ali CBDA sintazo. Najbolj proučena izmed njih sta SCAR markerja dominantni D589 (Staginnus in sod. 2014) in kodominantni B1080/ B1192 (Pacifico in sod., 2006; Welling in sod., 2016). Sawler in sod. (2015) so z genotipizacijo (GBS – genotyping by sequencing) 124 genotipov konoplje različnih kemotipov ugotovili, da so akcesije z višjo vsebnostjo THC produkt križanj modernih komercialnih

virov in domačih genotipov (landraces), medtem ko genotipi navadne konoplje vključujejo dednino evropsko-azijskega porekla in modernih sort. Prav tako so določili jasno ločnico med genotipi z višjo in nižjo vsebnostjo THC. Van Bakel in sod. (2011) so s sekvenciranjem DNA in RNA določili večjo aktivnost genov, vključenih v sintezo kanabinoidov pri indijski konoplji imenovani Purple Kush kot pri finski sorti navadne konoplje Finoli, medtem ko je med Finolo in USO 31 (sorta navadne konoplje) le malo razlik v številu ponovljivih genov kanabinoidne encimatske poti.

3 KANABIDIOL (CBD) IN DELTA-9-TETRAHIDROKANABINOL (THC)

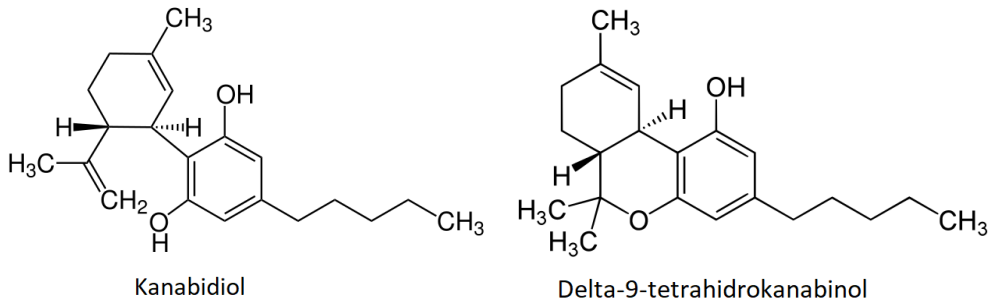
Kanabidiol (CBD) in njegov prekurzor kanabidiolna kislina (CBDA) sta dva glavna kanabinoida, ki nista psihoaktivna. CBD ima pri ljudeh antikonvulzivne, protivnetne, antipsihotične in antioksidativne farmakološke učinke. Pomaga pri zdravljenju nevroloških in nevrodegenerativnih bolezni kot so epilepsija, Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen, multipla skleroza, Huntingtonova bolezen in amiotrofična lateralna skleroza (Hofmann in Frazier, 2013). CBD ima sposobnost preprečevanja škodljivih učinkov konoplje in lahko zmanjša neželene učinke THC (Russo in Marcu, 2017). Deluje antibakterijsko in antiglivično in močno deluje proti bakteriji *Staphylococcus aureus* (Apendino in sod., 2008).

Delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) je glavna psihoaktivna molekula v konoplji in hkrati tudi najbolj preučevana (Bhattacharyya in sod., 2010). Zaradi vezave z receptorjema CB1 in CB2 vpliva na spastičnost, apetit, bolečino, umirjenost in razpoloženje pri ljudeh. Je tudi bronhodilatator, nevroprotektor in ima 20-krat večjo protivnetno moč kot aspirin (Russo in Marcu, 2017). Po drugi strani pa lahko povzroča dodatne psihotične učinke, anksioznost in pomanjkanje spomina. Prav tako je lahko pri redni uporabi konoplje z visoko vsebnostjo THC odgovoren za povečano tveganje za razvoj shizofrenije (Bhattacharyya in sod., 2010).

Sinteza CBD in THC je katalizirana s serijo sintaznih encimov. V zadnjem koraku pride do pretvorbe kanabigerolne kisline (CBGA) bodisi v tetrahidrokanabinolno kislino (THCA) s pomočjo THCA sintaze, THCA se nato dekarboksilira v THC, bodisi v kanabidiolno kislino (CBDA) s pomočjo CBDA sintaze, ki ji sledi dekarboksilacija v CBD (Stiasna in sod., 2015). Nekatere študije navajajo, da lahko CBD v *in vitro* pogojih v kislem okolju izomerizira v THC, vendar pa ne obstajajo dokazi, da bi se to lahko zgodilo tudi pri ljudeh (Russo in Marcu, 2017).

Kanabinoidi imajo regulacijski učinek na endokanabinoidni sistem pri ljudeh ter pozitivno vplivajo na številne psihopatološke procese s tem, da se vežejo na receptorje CB1 in CB2. THC se močno veže na receptorje, medtem ko ima CBD

manjšo afiniteto za vezavo (Russo in Marcu, 2017). Formuli molekul CBD in THC sta prikazani na sliki 1.



Slika 1: Formuli molekul CBD in THC

Čeprav naj bi bil THC glavni dejavnik, ki je odgovoren za učinke konoplje, so v številnih študijah dokazali, da na njeno delovanje vplivajo tudi druge snovi v rastlini, ena od teh snovi je CBD. Če sta hkrati v telesu prisotna tako CBD kot THC, ima lahko CBD antagonističen učinek na THC s tem, ko zmanjšuje anksioznost (tesnobo) pri ljudeh, medtem ko jo, če je v telesu prisotna samo molekula THC, spodbuja. CBD ima nasprotno nevrološke učinke kot THC (Zuardi in sod., 2006, Bhattacharyya in sod., 2010). Na podlagi razmerja med vsebnostjo THC:CBD je možno določiti posamezne odmerke za paciente na individualni ravni, glede na postavljeno diagnozo in stopnjo bolezni. Največji napredek na področju zdravljenja ljudi s kanabinoidi so dosegli v Izraelu, kjer so leta 2015 s konopljo zdravili že okrog 23.000 ljudi (Janatova in sod., 2018).

3.1 Sorte navadne konoplje (*Cannabis sativa* ssp. *sativa* L.) v Sloveniji in vsebnost kanabinoidov (CBD in THC)

Zaradi pozitivnih učinkov konoplje na zdravje ljudi gre vse več raziskav v smeri žlahtnjenja in iskanja genotipov konoplje z visoko vsebnostjo CBD in nizko vsebnostjo THC. Raziskave so do sedaj potekale predvsem na indijski konoplji, kjer je vsebnost THC višja od 0,2 %, kar pomeni, da se lahko v nekaterih državah goji samo za raziskovalne namene. Navadna konoplja v večini primerov vsebuje nizko vsebnost CBD (2-4 %) oz. kanabinoidov na splošno, vendar pa je razmerje med CBD in THC še vedno okrog 10:1. Sorte konoplje, ki imajo delež CBD > 12 % (v času cvetenja), imajo tudi delež THC > 0,3 % in jih je v skoraj vseh državah Evropske unije prepovedano gojiti (Mead in sod., 2017), z izjemo parih evropskih držav, kjer je dovoljena uporaba indijske konoplje v medicinske namene in pa tudi v rekreativne namene. Gojenje in pridelava indijske konoplje sta na Nizozemskem dovoljena s strani Ministrstva za zdravje, regulirano pa imajo tudi uporabo indijske konoplje v rekreativne namene. Pridelava je dovoljena tudi na Češkem, kjer jo je

poleg tega dovoljeno na recept predpisati pacientom. Pacientom je dovoljeno indijsko konopljo predpisati še v Veliki Britaniji in v Švici. Do delne dekriminalizacije indijske konoplje je prišlo še v Nemčiji, Makedoniji in na Poljskem (Janatova in sod., 2018).

Na Evropski sortni listi je do sedaj za gojenje dovoljenih 69 sort navadne konoplje (Plant ..., 2018). V Sloveniji lahko kmetje gojijo konopljo, če zaprosijo za dovoljenje gojenja konoplje na Ministrstvu za kmetijstvo gozdarstvo in prehrano Republike Slovenije (Pravilnik ..., 2018). Od leta 2015 do 2017 so bile v Sloveniji po površini pridelave najpogostejše sorte konoplje kot so: Feodra 17, USO 31, KC Dora, Tiborszallasi in Finola (Čeh in sod., 2017). Večinoma so francoske in madžarske sorte konoplje ter ena finska sorta, ki so namenjene za pridobivanje olja, vlaken, za krmo živali in prehrano ljudi (Tehnologija ..., 2018), z vsebnostjo THC < 0,2 %.

Flajšman in sod. (2016) so v poljskem poskusu Biotehniške fakultete preučevali morfološke in tehnološke lastnosti navadne konoplje pri 7 sortah in sicer Fedora 17, Santhica 27, Futura 75, KC Dora, Finola, Kompolti hibrid TC in Monoica. Med drugimi so izvedli tudi analizo vsebnosti kanabinoidov CBD in THC s HPLC (High-performance liquid chromatography). Vse zgoraj naštetih sorte spadajo v skupino kemotip III. Ugotovili so, da sta imeli najvišjo vsebnost CBD sorti Monoica (0,27 %) in KC Dora (0,21 %), najnižjo vsebnost pa sorta Santhica 27 (0,07 %). Ostale sorte so imele vsebnost okrog 0,15 %. V poskusu so izmerili dokaj nizke koncentracije CBD. Vsebnosti THC so bile pri istih sortah od pet do šestkrat nižje od vsebnosti CBD. Sorte z večjim številom ženskih socvetij so bolj primerne za pridobivanje CBD.

4 ZAKLJUČEK

Konoplja vsebuje različne bioaktivne snovi, najbolj pomembni med njimi so kanabinoidi. Ti imajo številne zdravilne učinke na človeško telo in njegov endokanabinoidni sistem. Znanstvene raziskave potekajo predvsem v smeri kliničnih raziskav učinkov kanabinoidov (CBD in THC) na različne nevrološke procese. Večina raziskav je narejenih na indijski konoplji, ki ima vsebnost THC višjo od 0,2 %, gojenje takšne konoplje pa v Sloveniji ni dovoljeno. Vse več raziskav gre tudi v smeri žlahtnjenja navadne konoplje z ugodnim razmerjem med CBD in THC za medicinske namene, ter v smeri povezav različnih kemotipov in genotipov konoplje. Ugotovili smo, da natančne raziskave na področju določanja vsebnosti CBD in ostalih kanabinoidov v različnih sortah navadne konoplje iz Evropske sortne liste posebej niso bile narejene oz. so bile meritve za nekatere sorte narejene postransko in zato rezultati niso povsem optimalni. Zato bo potrebnih še kar nekaj raziskav za določanje optimalne vsebnosti CBD v različnih genotipih navadne konoplje ter odbira in vzgoja rastlin z višjo vsebnostjo CBD.

5 VIRI IN LITERATURA

- Appendino G., Gibbson S., Giana A., PAgani A., Grassi G., Stavri M. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa* : a structure-activity study. *Journal of Natural Products*. 2008; 71: 1427-1430.
- Bhattaacharyya S., Morrison P. D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winston-Brown T., Nosarti C., O' Carroll C. M., Seal M., Allen P., Mehta M. A., Stone J. M., Tunstall N., Giampietro V., Kapur S., Murray R. M., Zuardi A. W., Crippa J. A., Atakan Z., McGuire P. K. Opposite Effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 764-774.
- Bocsa I., Mathe P., Hangyel L. Effect of nitrogen on tetrahydrocannabinol (THC) content in hemp (*Cannabis sativa* L.) leaves at different positions. *Journal of Industrial Hemp*. 1997; 4: 80-81.
- Čeh B., Čremožnik B., Kolenc Z. Sorte konoplje z EU sortne liste v Sloveniji- površina, pridelek stebel in vsebnost eteričnega olja. *Hmeljarski bilten*. 2017; 24: 99-108.
- De Meijer E. P. M., Bagatta M., Carboni A., Crucitti P., Moliterni V. M. C., Ranalli P., Mandolino G. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics*. 2003; 163 (1): 335-346.
- Flajšman M., Jakopič J., Košmelj K., Kocjan Ačko D. Morfološke in tehnološke lastnosti sort navadne konoplje (*Cannabis sativa* L.) iz poljskega poskusa Biotehniške fakultete v letu 2016. *Hmeljarski bilten*. 2016; 23: 88-104.
- Hillig K. W., Mahlberg P. G. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). *American Journal of Botany*. 2004; 91(6): 966-975.
- Hillig K. W. Genetic evidence for speciation in *Cannabis* (Cannabaceae). *Genetic Resources and Crop Evolution*. 2005; 52: 161-180.
- Hofmann M. E., Frazier C. J. Marijuana, endocannabinoids and epilepsy: Potential and challenges for improved therapeutic intervention. *Experimental Neurology*. 2013; 244: 43-50.
- Janatova A., Frankova A., Tlustoš P., Hamouz K., Božik M., Klouček P. Yield and cannabinoids contents in different cannabis (*Cannabis sativa* L.) genotypes for medical use. *Industrial Crops and Production*. 2018; 112: 363-367.
- Kocjan Ačko D. Poljščine: pridelava in uporaba. *Kmečki glas*, Ljubljana. 2015; 187 s.
- Mead A., D. J., M. LL. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy and Behavior*. 2017; 70: 288-291.
- Mechoulam R., in Hanuš L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chemistry and Physics of Lipids*. 2002; 121: 35-43.
- Namdar D., Mazuz M., Ion A., Koltai H. Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. *Industrial Crops and Products*. 2018; 113: 376-382.
- Pacifico D., Miselli F., Carboni A., Moschella A., Mandolino G. Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of *Cannabis sativa* L. *Euphytica*. 2008 160; 231-240.
- Pacifico D., Miselli F., Mischeler M., Carboni A., Ranalli P., Mandolino G. Genetics and marker-assisted selection on the chemotype in *Cannabis sativa* L. *Molecular Breeding*. 2006; 17: 257-268.

- Plant variety database- European Commission. Dostopno na:
http://ec.europa.eu/food/plant/plant_propagation_material/plant_variety_catalogues_databases/search/public/index.cfm?event=SearchVariety&ctl_type=A&species_id=240&variety_name=&listed_in=0&show_current=on&show_deleted (oktober 2018)
- Pollio A. The name of Cannabis: A short guide for nonbotanists. *Cannabis and cannabinoid research*. 2016; 1.1: 234-238.
- Pravilnik o pogojih za pridobitev dovoljenja za gojenje konoplje in maka. 2018. Ur. l. RS, št. 40/11. Dostopno na:
<http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV10544> (oktober 2018)
- Russo E. B. in Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspect and a few promising leads. *Advances in Pharmacology*. 2017; 80: 67-134.
- Saletijn E. M. J., Zhang Q., Amaducci S., Yang M., Trindade L. M. New developments in fiber hemp (*Cannabis sativa* L.) breeding. *Industrial Crops and Products*. 2015; 68: 32-41.
- Sawler J., Stout J. M., Gardner K. M., Hudson D., Vidmar J., Butler L., Page J. E., Myles S. The genetic structure of marijuana and hemp. *Plos one*. 2015; 1-9.
- Schultes R.E., Klein W. M., Plowman T., Lockwood T. E. Cannabis: an example of taxonomic neglect. *Botanical Museum Leaflets Harvard University*. 1974; 23: 337-367.
- Staginnus C, Zornlein S, de Meijer E. A PCR marker linked to a THCA synthase polymorphism is a reliable tool to discriminate potentially THC-rich plants of *Cannabis sativa*. *L. J Forensic Sci*. 2014; 59: 919-926.
- Stiasna K., Presinszka M., Vyhnanek T., Trojan V., Mrkvicova E., Hrivna L., Havel L. 2015. Analysis of genes from cannabinoid biosynthetic pathway. Dostopno na:
https://www.researchgate.net/profile/Tomas_Vyhnanek3/publication/283715294_analysis_of_genes_from_cannabinoid_biosynthetic_pathway/links/56446b0208ae9f9c13e4508c/analysis-of-genes-from-cannabinoid-biosynthetic-pathway.pdf (oktober 2018)
- Tehnologija pridelave industrijske konoplje. Kmetijsko gozdarska zbornica Slovenije, Ljubljana. 2016; 9 s.
- The Plant List 2013. Dostopno na:
<http://www.theplantlist.org/> (oktober 2018)
- Van Bakel H., Stour J. M., Cote A. G., Tallon C. M., Sharpe A. G., Hughes T. R., Page J. E. The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. *Genome biology*. 2011; 17 str.
- Vanhove W., Surmont T., Van Damme P., De Ruyver B. Yield and turnover of illicit indoor cannabis (*Cannabis* spp.) production. *Forensic Science International*. 2012; 212: 158-163.
- Welling M. T., Liu L., Shapter T., Raymond C. A., King G. J. Characterisation of cannabinoid composition in a diverse *Cannabis sativa* L. germplasm collection. *Euphytica*. 2016; 208: 463-475.
- Zuardi A. W., Crippa J. A., Hallak J. E., Moreira F. A., Guimaraes F. S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006; 39 (4): 421-429.