



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Psilosybiinin vaikutus ihmisaivojen neuroplastisuuteen

Nuutti Salmela

Biologia

Itä-Suomen yliopisto

Luonnontieteiden, metsätieteiden

ja tekniikan tiedekunta

Ympäristö- ja biotieteiden laitos

7.6.2025

Itä-Suomen yliopisto, Luonnontieteiden, metsätieteiden ja tekniikan tiedekunta

Ympäristö- ja biotieteiden laitos

Biologia

Salmela, Nuutti E.: Psilosybiinin vaikutus ihmisaivojen neuroplastisuuteen

Kandidaatintutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaaja: Projektitutkija Jaakko Haverinen (Ympäristö- ja biotieteiden laitos)

Kesäkuu 2025

Asiasanat: Psilosybiini, plastisuus, synaptogeneesi, neurogeneesi

TIIVISTELMÄ

Aivojen plastisuutta eli hermostollista muovautumista tapahtuu koko ihmisen eliniän ajan. Plastisuus koostuu ulkoisten- ja sisäisten ärsykkeiden aikaansaamista muutoksista aivojen toiminnassa. Muovautuminen tapahtuu hermosolujen välisissä toiminnallisissa mekanismeissa, mikä voi johtaa rakenteellisiin muutoksiin eri aivoalueilla. Useat psykiatriset sairaudet kuten vakava masennus sekä erilaiset addiktiosairaudet ovat yhdistetty häiriöihin plastisuuden eri osa-alueilla. Tämän takia aineilla kuten psilosybiini on havaittu erittäin lupaavia tuloksia tällaisten sairauksien hoidossa. Psilosybiini on sieniperäinen molekyyli, joka aiheuttaa hallusinogeenisen vaikutuksen serotoniinireseptoreiden välityksellä. Sen vaikutus aivojen plastisuuteen on herättänyt kasvavaa tieteellistä kiinnostusta. Tutkimukset osoittavat, että psilosybiini edistää aivojen toiminnallisia- ja rakenteellisia muutoksia, erityisesti nopeaa ja pitkäkestoista synapsien muovautumista ja dendriittien kasvua. Aivoalueiden tasolla psilosybiini häiritsee alueiden välistä synkroniaa ja käynnistää homeostaattisia prosesseja, jotka edistävät positiivisia vaikutuksia. Tulokset sekä solutason tutkimuksista että ihmiskokeista viittaavat psilosybiinin suureen potentiaaliin tulevaisuuden hoitomenetelmänä. Tarkempaa ja laajempaa tietoa kuitenkin tarvitaan, jotta käytön turvallisuutta voidaan arvioida laajassa mittakaavassa. Kirjallisuuskatsauksen aineisto on koonti useamman tietokannan tuloksista, joiden tavoitteena on antaa laaja näkökulma psilosybiinin vaikutuksista aivojen plastisuuteen.

Keywords: psilocybin, plasticity, synaptogenesis, neurogenesis

ABSTRACT

Brain's ability to reorganize neural circuits in response to internal and external stimuli is called neuroplasticity. It occurs throughout the human lifespan, involving functional and structural changes in the mechanisms between neurons. Dysfunctions in different plasticity processes have been implicated in various psychiatric disorders, including major depressive disorder and addictions. In this context, many substances like psilocybin have shown promising therapeutic potential. Psilocybin is a fungus derived hallucinogenic compound, which exerts its effects through serotonin receptor agonism. Its effects and results have sparked increasing scientific interest. Research indicates that psilocybin enhances functional and structural neuroplasticity by desynchronizing neurons and different brain regions. This initiates homeostatic processes, promoting rapid and sustained synaptic remodeling and dendritic growth. These homeostatic processes may underlie its beneficial effects. Findings from cellular studies and clinical trials suggest that psilocybin holds significant promise as a future treatment option. However, more comprehensive and systematic research is required to fully assess its safety and efficacy on a broader scale. This literature review is compiled from multiple research databases and aims to provide an extensive overview of psilocybin and its effects on neuroplasticity.

Sisältö

1	Johdanto.....	7
2	Materiaalit ja menetelmät	8
3	Hermoston kehitys.....	9
3.1	Aivojen plastisuus.....	10
3.2	Molekyyli-tason mekanismeja	11
4	Psilosybiinin kemiallinen rakenne	14
4.1	Biosynteesi	15
4.2	Metabolia.....	16
5	Psilosybiinin vaikutukset neuroplastisuuden eri osa-alueisiin.....	18
5.1	Neurogeneesi.....	21
5.2	Synaptogeneesi.....	22
5.3	Spinogeneesi.....	24
6	Käytännön sovellutukset	25
7	Johtopäätökset.....	27
	Lähteet.....	28

1 Johdanto

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään sieniperäisen alkaloidin psilosybiinin sekä sen aktiivisen metaboliatuotteen psilosiinin vaikutusta aikuisten ihmisaivojen toimintaan. Psilosybiini tunnetaan *Psilocybe*-suvun sienissä esiintyvänä psykoaktiivisena aineena, jonka vaikutukset perustuvat pääosin sitoutumiseen serotoniinireseptoreihin. Vaikka psykedeeliset sienet ovat tunnetusti olleet alkuperäiskansojen käytössä tuhansia vuosia, varsinainen tutkimus aloitettiin vasta 1960-luvulla psilosybiinin ensimmäisen eristyksen ja kemiallisen syntetisoinnin johdattelemana (Hofmann ym. 1958a, b). Tutkimuksen alkuaikoina keskittyminen kohdistui enimmäkseen psykologiaan tieteenalana, kun psilosybiinillä havaittiin merkittäviä tuloksia riippuvuussairauksien hoidossa. Pian tutkimusten aloittamisen jälkeen muuttuneen maailman politiikan myötä kaikki tutkimukset lakkautettiin. 1990-luvulta nykypäivään tultaessa muiden psykedeelien rinnalla myös psilosybiinin tutkiminen on lisääntynyt runsaasti. Vaikka Yhdysvalloissa sekä Keski-Euroopassa psilosybiinin tutkiminen on mahdollistettu, monissa maissa kuten Suomessa laajamittaisen tutkimuksen esteeksi on muodostunut lakiin kohdistuvat ongelmat.

Psilosybiinin ja neuroplastisuuden vuorovaikutus on noussut merkittäväksi tutkimusaiheeksi. Aikuisvaiheen neuroplastisuus osoittaa aivojen kyvyn mukautua läpi elinkaaren. Neuroplastisuus perustuu ulkoisten ja sisäisten ärsykkeiden luomiin toiminnallisiin sekä rakenteellisiin muutoksiin aivoissa. Psilosybiinillä on aktivoivaa vaikutusta useampaan mekanismiin kuten synaptogeneesiin ja spinogeneesiin, jotka ovat keskeisessä asemassa neuroplastisuudessa. Psilosybiinillä sekä etenkin psilosiinilla on havaittu olevan vaikutusta myös muihin plastisuusmekanismien biokemiallisiin reaktioihin kuten geeniregulaatioon (Qi ym. 2022).

Kirjallisuus katsauksen tavoitteena on tuoda esiin psilosybiinin mahdollisuuksia vaihtoehtoisena hoitomuotona sekä terveyttä edistävänä aineena. Lupaavat tulokset monien eri sairauksien kuten masennuksen, ahdistuksen ja addiktioiden hoidossa ovat lisänneet tutkimusten arvoa. Näiden lisäksi tarkoituksena on antaa yleiskatsaus hermostollisen muovautumisen

mekanismeista. Lopussa kootaan eri tieteenalojen sovellutuksia, joiden perusteella lukija saa perustiedot psilosybiinin hoidollisesta käytöstä ja sen soveltamisesta nykypäivän ja tulevaisuuden tutkimuksessa.

2 Materiaalit ja menetelmät

Tekstissä käytetyt lähteet valittiin sisällöllisin perustein, jotta kokonaisuus olisi mahdollisimman kattava. Materiaaleja ei valikoitu ennalta määrättyjen tulosten saavuttamiseen, vaan eettisen ja monipuolisen katsauksen toteuttamiseen. Tiedon saatavuuden ja uutuuden takia alkuperäisten artikkelien lisäksi käytettiin muita vertaisarvioituja kirjallisuuskatsauksia sekä meta-analyyseja. Hermoston kehitystä ja plastisuutta koskeva osio on koonti kirjallisuuskatsauksista sekä oppikirja materiaalista. Psilosybiinin rakennetta ja vaikutuksia käsittelevien kappaleiden tieto on alkuperäisistä artikkeleista sekä kirjallisuus katsauksista.

Lähdemateriaali koottiin useilla tietokantahauilla, joiden avainsanoina käytettiin "psilocybin", "psilocin" ja "plasticity". Näiden lisäksi hakua tarkennettiin kuhunkin osioon lisäämällä "AND" tai "OR" operaattoreilla tarkentavia hakutermejä esim. "effect", "synaptogenesis" tai "neurogenesis". Tietokantoina käytettiin yliopistokirjasto Primon lisäksi, Web of Science, Scopus ja Google Scholar tietokantoja.

Osa valituista tutkimuksista sisältää joitain metodologisia rajoituksia, jotka voivat vähentää niiden luotettavuutta. Useissa tutkimuksissa otoskoko on pieni, mikä lisää satunnaisvaihtelua ja vähentää tulosten yleistettävyyttä. Näiden lisäksi eläinmalleissa havaittujen tulosten siirrettävyys ihmisiin on epävarmaa, mikä vaikeuttaa yhteiskunnallisen sekä lääkinnällisen käytön arviointia.

3 Hermoston kehitys

Hermoston kehitys voidaan jakaa karkeasti neljään vaiheeseen: erilaisten hermosolujen syntyymiseen, aksonien ja dendriittien kasvuun, synapsien muodostumiseen sekä synapsisten yhteyksien muokkaamiseen ja hienosäätöön. Ensimmäisen vaiheen solumuodostus ja erilaistuminen ovat riippuvaisia indusoinnin ja transkriptiosäätelyn alueellisista eroista. Verkostomaisen kokonaisuuden muodostumiseksi viejä- sekä tuojahaarakkeiden kasvua on tarkasti säädeltyä erilaisten selviytymistekijöiden ja neurotrofisten tekijöiden vaikutuksesta (Alberts ym. 2015). Kehitysvaiheessa tapahtuvat häiriöt hermoverkoston muodostamisessa ja hienosäätelyssä johtavat monissa tapauksissa hermostollisiin sairauksiin. Tällaisten sairauksien syiden samankaltaisuuksien takia ne muistuttavatkin histologisesti toisiaan hyvin paljon (Riccomagno & Kolodkin 2015).

Selkärankaisilla yksilön kehityksessä keskushermoston eri osat muodostuvat hermostoputkesta. Aivot ja niiden eri alueet muodostuvat putken etupäästä, kun taas selkäydin muodostuu takapäästä. Hermostoputken kehittyessä juuri syntyneet hermosolut vaeltavat ensin syntymäpaikaltaan putken ytimestä sen kuorelle, minkä jälkeen ne kasvattavat haarakkeitaan kohti kohdesoluja. Hermosolut jakautuvat putkessa dorsoventraaliakselin suuntaisesti siten, että sensoriset hermosolut sijoittuvat putken dorsaaliselle puolelle (Alberts ym. 2015).

Hermoverkoston muodostaminen on aktivoivien ja inhiboivien reaktioiden kombinaatio. Tällaisiin lukeutuu muun muassa aktiivisuusmääritteinen aksonien ja dendriittien karsinta, joiden yhteydessä tapahtuu myös turhien synapsien poistaminen (Riccomagno & Kolodkin 2015). Hermosolut muodostavat muokkautuvan hermoverkoston aksonien ja dendriittien välisillä synapseilla. Synapsien muokkaus perustuu solujen väliseen viestintään sekä niiden aktiivisuuteen (Alberts ym. 2015). Useat dendriittien ominaisuudet vaikuttavat kehittyneen hermosolun toimintaan. Näistä etenkin dendriitin muoto ja haarautuminen, dendriittiverkoston koko sekä alaluokkiin jakautuvat sähköiset ominaisuudet vaikuttavat suuresti. Näiden

ominaisuuksien avulla eri hermosolutyypit pystyvät muokkaamaan dendriittistä morfologiaa tarpeidensa mukaan (Lefebvre ym. 2015).

3.1 Aivojen plastisuus

Aivojen plastisuus tarkoittaa niiden kykyä mukautua ympäristön aiheuttamiin ärsykkeisiin. Hermoston keskeisiä osa-alueita muovautumisprosessissa ovat neurogeneesi, synaptogeneesi ja spinogeneesi. Näiden avulla aivot muokkaavat hermoratojen rakenteita sekä molekylaarista signalointia (Sasmita ym. 2018). Yksilön kehityksen jälkeinen keskushermoston plastisuus ei ole aina monitahoista, eikä se sisällä muutoksia kaikissa osa-alueissa. Aivot mukauttavat mekanismejaan ympäristön ärsykkeiden perusteella. Tätä ärsykkeisiin reagoivaa hienosäätöä kutsutaan metaplastisuudeksi. Esimerkiksi toistuva oppiminen voi vahvistaa tiettyjä synapsiyhteyksiä, mikä tukee muistia ja sopeutumista (Llorens-Martin ym. 2009).

Eri hermosolutyypin kehitys on osa hermoston kehitystä sekä muovautumiskykyä. Hippokampuksessa aikuisvaiheen neurogeneesi eli uusien neuronien tuotanto on ollut suuremman tutkimuksen kohteena kuin muut osat aivoista (Ernst ym. 2014). Tämä johtuu uudempien tutkimusten tuloksista, jotka ovat havainneet aivojen subventrikulaarisen alueen olevan osana tässä prosessissa. Neurogeneesissä tuotetaan uusia neuroneita hermoston esisolusta koko eliniän ajan. Hippokampus sekä aivojen subventrikulaarinen alue toimivat alueina, joissa tapahtuu aikuisvaiheen neurogeneesiä (Sasmita ym. 2018). Suuren huomion saanut aihe aikuisvaiheen neurogeneesistä pitää tutkimustiedon jatkuvassa kehityksessä. Täysi varmuus neurogeneesin esiintymisalueista ja laajuudesta puuttuu yhä. Nuoria hermosoluja on havaittu muillakin aivoalueilla kuten aivojuoviossa, Aikaisemmassa tiedossa oli, että uudet hermosolut vain integroituvat aivojuoviossa. C14-isotooppi- ja transkriptomianalysit kuitenkin osoittivat uusien hermosolujen muodostumista aivojuoviossa. Tutkitun geenin (DCX) korkea mRNA määrä on havaittu korreloivan uusien hermosolujen muodostumisen määrää

hippokampuksessa. Aivojuoviossa mitattiin ympärillä oleviin rakenteisiin nähden korkeat mRNA määrät, mikä tukee mahdollisen neurogeneesin tapahtumista (Ernst ym. 2014).

Toisin kuin neurogeneesi muita plastisuuden mekanismeja mm. synaptogeneesia ja spinogeneesia on havaittu useilla eri aivoalueilla. Tutkimustulosten lisääntyessä löydetään uusia geenejä sekä niiden ekspressiotuotteita, joilla on vaikutusta plastisuuden eri ominaisuuksiin (Llorens-Martin ym. 2009). Plastisuuden osa-alueet ovat tärkeässä roolissa hermoston ylläpidossa, koska monet sairaudet kuten Parkinsonin tauti ovat peräisin häiriöistä näissä prosesseissa (Sasmita ym. 2018). Keskeisimpinä molekyyleinä toimii erinäiset kasvu- ja neurotrofiset tekijät kuten insuliinin kaltainen kasvutekijä (IGF1), hermostollinen kasvutekijä (NGF) ja aivojen tuottama neurotrofinen tekijä (BDNF) (Llorens-Martin ym. 2009). Hermoyhteyksien luomisessa ja ylläpidossa initiaatiossa, elongaatiossa ja synapsin muodostumisessa tarvitaan useita eri proteiineja sekä niiden tuotannon säätelijöitä. Keskeisessä roolissa on BDNF tekijän sekä AMPA-reseptorien vuorovaikutus. AMPA-reseptorien aktivoituminen kiihdyttää BDNF ekspressiota. Lisääntynyt neurotrofisen tekijän määrä kasvattaa dendriittisten proteiinien translaatiota. Vuorovaikutus reseptorin ja BDNF välillä toimii myös synapsisessa plastisuudessa (Jourdi ym. 2009). Synapsien rakenteessa presynaptinen- ja postsynaptinen kalvo yhdistyvät synapsiraon välityksellä. Jokaisessa rakenteessa keskeisessä roolissa ovat eri synaptiset proteiinit. Niiden tehtävänä on muun muassa kasvattaa hermoston haarakkeita sekä vuorovaikuttaa hermovälittäjäaineiden kanssa (ks. Taulukko 1) (Zhu ym. 2024).

3.2 Molekyyli-tason mekanismeja

Hermosolujen jakautumisen hermostoputkelle saa aikaan eri morfogeeneit ja niiden konsentraatio gradientit. Keskeisinä morfogeeneinä toimivat *Sonic hedgehog*, BMP sekä Wnt proteiinit, jotka indusoivat vastakkaisten puolten kehittymistä hermostoputkessa. Tällaisten proteiinit ja kasvutekijät saavat aikaan erilaistuneilla soluilla sekä esisolulla toisistaan poikkeavaa transkriptiosäätelyä (Alberts ym. 2015). Wnt signalointireitillä keskeisiä Wnt-proteiineja tuotetaan koko eliniän ajan. Ne ovat keskeisessä roolissa muun muassa

hippokampuksen neurogeneesissä. Nämä proteiinit toimivat myös synapsisen toiminnan säätelyssä hermovälittäjäaineiden avulla. Wnt-signaali ohjaa muistia ja hermoston mukautumista säätelemällä keskeisiä biokemiallisia mekanismeja (Zwamborn ym. 2018).

Aksonien ja dendriittien kasvu tapahtuu kasvukartioiden avulla, jotka sijaitsevat haarakkeiden kärjissä. Kasvukartioiden sisäinen rakenne koostuu lamellipodeista sekä aktiini- ja mikrotubulussäikeistä. Oikean kohdesolun löytämiseen ja viejähaarakkeen reittiin vaikuttaa moni tekijä. Molekyylit ohjaavat kasvukartioita kemiallisilla veto- tai hylkimisvoimilla (Alberts ym. 2015). Dendriitin muodostumisen alkuvaiheessa vastasyntyneen hermosolun tukiranka polarisoituu, jonka jälkeen biologisilla prosesseilla tuotetaan haarakkeen rakennetta. Usein haarakkeiden muodostumisen jälkeen karsinnan ja hienosäätelyn myötä tapahtuu myös solujen apoptoosia johtuen hyödyllisten hermoyhteyksien puuttumisesta. Aksoneiden karsinnassa ja synapsien poistossa tärkeässä roolissa ovat kaspasit. Näillä signaalintireiteillä aiheutetut kaskadit saavat lopulta aikaan elementin poistamisen, jos aksonilla tai synapsilla ei ole neurotrofisten molekyylien antamaa selviytymistukea. Siksi kilpailu neurotrofisesta tuesta haarakkeiden välillä onkin avainasemassa hermoratojen muodostamisessa (Riccomagno & Kolodkin 2015). Selviytymistekijöiden lisäksi ohjaavien elementtien yhdistelmä saa aikaan tarkkaan säädellyn ohjaus kokonaisuuden. Tärkeä osa hermosolujen välisten yhteyksien muodostuksessa on erottaa väärät kohdesolut sekä omat dendriitit ja aksonit muista. Ihmisillä kuten muillakin selkärangaisilla tähän on kehittynyt protokadheriiniin transmembraaninen proteiiniyryhmä. Näiden homofiilisten vuorovaikutusten avulla hermosolut tunnistavat omat rakenteensa muista (Alberts ym. 2015).

Merkittävää vaikutusta hermostollisessa kehityksessä saa aikaan myös mTOR-signaali reitti. Tällä mekanismilla pystytään säätelemään useita eri prosesseja kuten proteolyyysiä, transkriptiota sekä aktiini-mikrotubulus dynamiikkaa. mTOR vaikuttaa myös aksonien kasvukartioiden ohjaamiseen sekä uudelleen muodostukseen. Kasvukartiot reagoivat ulkoisiin signaaleihin sen sisältämän lähetti-RNA:n ja translationaalisen toiminnan välityksellä proteiinisynteesiin. Aksonien tapaan myös dendriittien kasvuun ja etenkin haaroittumiseen on löydetty mTOR välitteinen säätelyreitti. Stimulaatio haaroittumiselle tuotetaan tiettyjen geenien

ekspressiosäätelyllä. Säätely toteutetaan siRNA:n avulla, jonka vaikutus voi olla indusoiva tai inhiboiva (Jaworski & Sheng 2006). Hermoston kehityksessä ja toiminnassa transkriptiosäätelyn erot johtavat puolestaan erilaisiin välittäjäaine ja reseptori suhteisiin, joiden avulla hermosolut pystyvät kytkeytymään oikeisiin kohdesoluihin (Alberts ym. 2015).

Rakenteiden tuoton yhteydessä muun muassa solulimakalvostoa sekä ribosomeja kuljetetaan dendriittejä pitkin. Näiden avulla pystytään muokkaamaan haaroittumisen initiaatio- ja erilaistumisvaihetta. Tämän lisäksi muut solun mekanismit kuten transkriptiosäätely muokkaavat dendriittiverkoston muotoa ja kokoa (Lefebvre ym. 2015). Uuden aksonin etenemistä voi puolestaan ohjata myös valmis hermorata, jolloin kasvava haarake seuraa valmista rataa pitkin, kunnes vastaanottaa toisia signaaleita. Etenevän aksonin ympärillä vallitseva matriksi sekä muut solut ohjaavat kasvua muun muassa adheesiomolekyyleillä sekä kontakti inhibitiolla (Alberts ym. 2015). Jotta hermoverkoston muodostumista pystytään säätelemään tarkemmin, tarvitaan puoleensa vetävien molekyylien kuten neurotrofiinien lisäksi hylkiviä vuorovaikutuksia. Tällaista vuorovaikutusta luo useat proteiinireseptoriparit sekä niiden välittämät signaalit. Efriinit ja Eph-reseptorit välittävät hylkivää vuorovaikutusta ja ovat tärkeä osa keskushermoston hienosäätöä sekä aksonien karsintaa (Riccomagno & Kolodkin 2015).

Eri serotoniinireseptorialatyypin esim. 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT_{1A}, 5HT₇ osallisuuksia BDNF ekspressioon on tutkittu erityyppisillä agonisteilla (Vaidya ym. 1997). Psilosybiinillä ja psilosiinilla on havaittu affiniteettia useisiin serotoniinireseptoreihin, joista suurinta huomiota on herättänyt 5HT_{2A}-reseptori. Tämä johtuu sen yhteydestä psilosybiinin hallusinogeeniseen ominaisuuteen. Tämä todistettiin tutkimuksella, jossa kyseinen reseptori tukittiin voimakkaamman affiniteetin omaavalla antagonistilla ketanseriinilla. Tuloksena havaittiin koe-elämillä hallusinogeeniseen vaikutukseen viittaavan käytöksen poistumista. Plastisuusmekanismeissa sekä geeniekspressiossa havaittiin kuitenkin aktivoitunutta muutosta. Vaikutukset johtuvat psykedeelin suorasta sitoutumisesta TrkB-reseptoriin, joka on BDNF kohdereseptori (Moliner ym. 2023). 5HT_{2A} reseptorien aktivoitumisella on havaittu myös alueellista eroa BDNF mRNA:n ekspressiossa. Hippokampuksessa neurotrofinen tekijä laski, kun puolestaan aivokuoren alueilla kuten päälaenlohkossa havaittiin selvää kasvua (Vaidya ym. 1997).

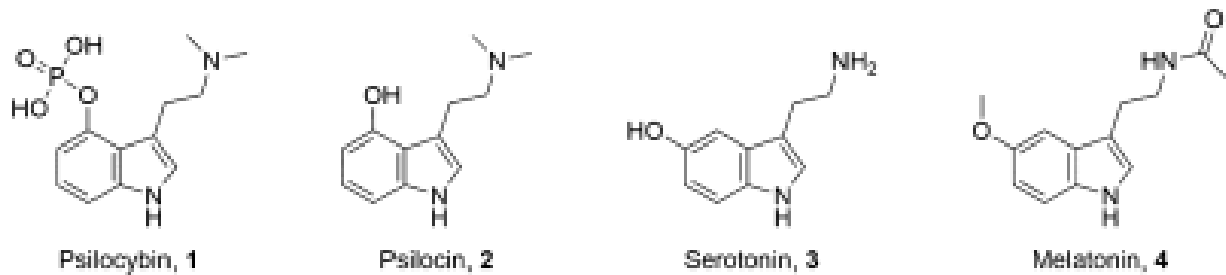
Taulukko 1. Hermoston kehitykseen ja toimintaan osallistuvat proteiiniperheet ja niiden tehtävät (Zhu ym. 2024).

Proteiiniryhmä	Tehtävät
Kasvuun liittyvät proteiinit (GAP)	Aksonien muodostus, tukirakenteen säätely aktiinin ja mikrotubulusten avulla
Synaptiset rakkulaproteiinit	Synapsien muodostus ja plastisuus; rakkuloiden aktivointi, endo- ja eksosytoosi, välittäjäaineiden vapautus
Postsynaptiset tiheysproteiinit (PSD)	Synapsien vakaus, rakenne ja toiminta; reseptorikompleksin kokoaminen
Kalsium ja kalmoduliini välitteiset proteiini kinaasit	Dendriittien ja aksonien kasvu, ionikanavien säätely
Mikrotubuluksiin sitoutuvat proteiinit (MAP)	Solutukirangan rakentaminen ja stabilointi, dendriittien haarautuminen
Dynamiini superperheen proteiinit (DSP)	Solutukirakenteen ja morfologian ylläpito; synapsisten rakkuloiden kierrätys
AMPA- ja NMDAR-reseptorit	Informaation kuljetus, synapsinen plastisuus
Neurotrofiset tekijät	TrkA, -B, -C-reseptoreihin sitoutuminen aktivoi signaalintireittejä- hermokasvu, haarautuminen, geeniekspression säätely
Synaptiset adheesiomolekyylit (CAM)	Hermosolujen erilaistuminen ja vaellus; neuronien vuorovaikutus ja synaptinen plastisuus

4 Psilosybiinin kemiallinen rakenne

Psilosybiini on sieniperäinen psykoaktiivinen alkaloidi ja luokitellaan kemiallisen rakenteen perusteella tryptamiineihin. Muiden indoliaikaloidien tavoin psilosybiinin vaikutus perustuu sen rakenteen samankaltaisuuteen serotoniinin kanssa (Geiger ym. 2018). Psilosybiinin biosynteesissä

lähtötuotteena on L-tryptofaani, minkä vuoksi psilosybiinin sekä hermovälittäjäaine serotoniinin rakenteet ovat samanlaiset (Kuva. 1) (Plazas & Faraone 2023). Psilosybiini defosforyloituu kehossa nopeasti biologisesti aktiiviseksi psilosiiniksi. Psilosiinin aiheuttamat vaikutukset johtuvat sitoutumisesta useisiin eri serotoniinireseptoreiden alatyyppeihin (5-Hydroksitryptamiinireseptorit) sekä vaikutuksesta eri signaalintimekanismeihin kuten mTOR- ja BDNF-TrkB- reitteihin (Vargas ym. 2023).

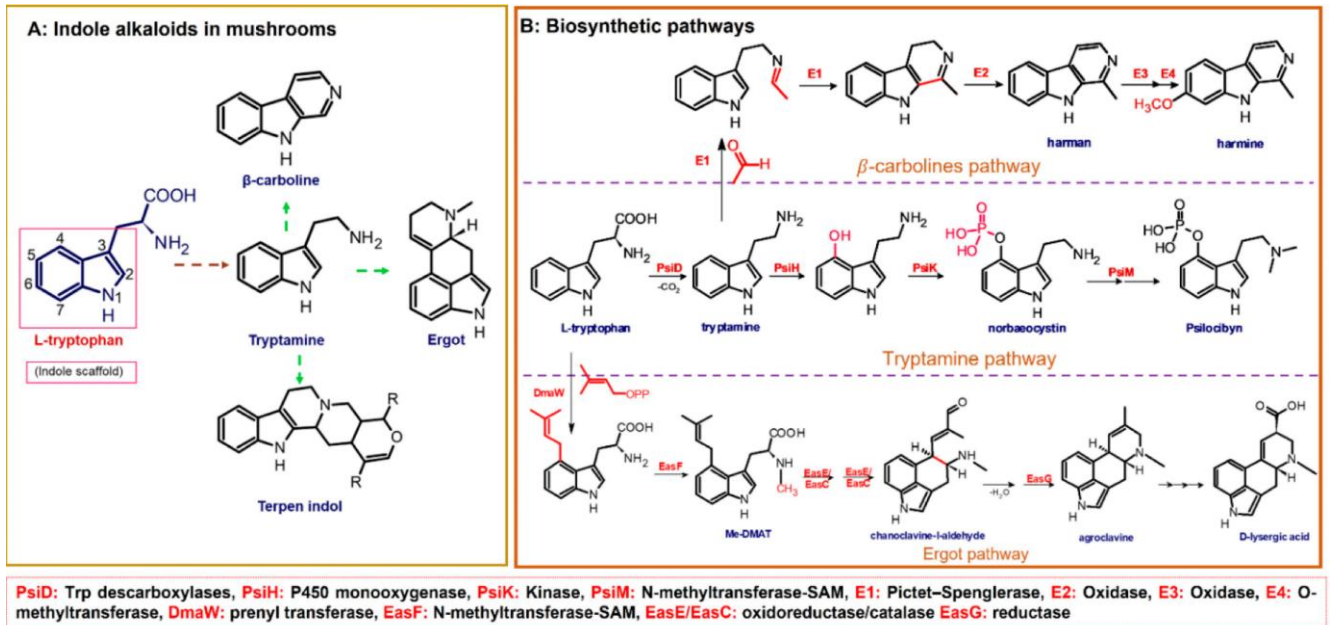


Kuva 1. Psilosybiinin ja serotoniinin kemialliset rakenteet ja niiden vertailu (Geiger ym. 2018).

Psilosybiinin rakenteessa tärkeimmät kemialliset ominaisuudet syntyvät rengasmaisesta indolirungosta, dimetyyliamiiniryhmästä sekä fosforiryhmästä (Kuva 1), jotka vaikuttavat samankaltaisuuteen välittäjäaineen kanssa sekä kehon prosessointiin (Geiger ym. 2018). Merkittävin muutos psilosybiinin ja psilosiinin välillä on fosforiryhmän vaihtuminen hydroksyyliin (OH-), mikä aiheuttaa biologisen aktiivisuuden molekyylille (Otto ym. 2025). Psilosybiini ei myöskään pysty läpäisemään solukalvoa, kun taas psilosiini pystyy (Vargas ym. 2023).

4.1 Biosynteesi

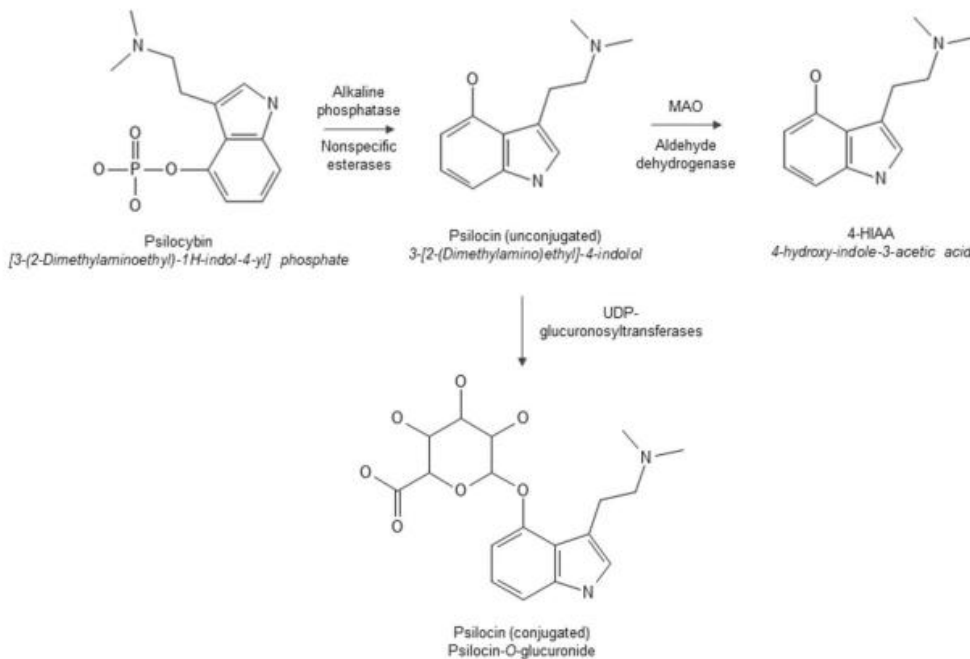
Sienet tuottavat psilosybiinin lisäksi muita samankaltaisia molekyylejä, jotka muodostavat psiloidien ryhmän. Psiloidien tuotanto on jakaantunut useampaan biosynteesireaktioon, joiden lähtöaineena toimii tryptofaani (Kuva 2). Neuroaktiivisten molekyylien kuten psilosybiinin tuotantosyytä ei tunneta varmuudella sienissä, mutta sen uskotaan liittyvän kilpailuun ja erityisesti itiöiden levittämiseen eläinten välityksellä (Meyer & Slot 2023).



Kuva 2. Psilosybiinin biosynteesi sienissä lähtee tryptofaanista. Tryptamiinireitti sisältää entsyymaattisia reaktioita (dekarboksylaasi, mono-oksigenaasi, hydroksitryptamiinikinaasi, metyyliitransferaasi), jotka muokkaavat rakennetta vaihtelevalla substraattiselektiivisyydellä (Plazas & Faraone 2023).

4.2 Metabolia

Psilosybiinin defosforylaation jälkeen psykoaktiivinen psilosiini käy läpi osittaisia metaboliareaktioita (Kuva 3). Puoliintumisaika kehossa psilosiinilla on noin kolme tuntia. Kaikkien metaboliittien erityis tapahtuu munuaisten kautta. Kokonaisuutena psilosybiinin metaboliareittiä on tutkittu hyvin vähän, eikä esimerkiksi sen tarkkaa entsyymiä tunneta, joka muuttaa psilosybiinin psilosiiniksi (Geiger ym. 2018). Vaikka tarkkoja määriä ei tiedetä, suuri osa psilosiinista muunnetaan 4-HIAA muotoon verrattuna konjugoituneeseen muotoon. Eroja kyseisten tuotteiden väleillä on määrien lisäksi muun muassa puoliintumisajoissa (Otto ym. 2025).



Kuva 3. Psilosybiinin metabolia. Psilosybiini defosforyloituu nopeasti psilosiiniksi, jota esiintyy elimistössä kolmessa eri muodossa, joista yleisin muoto on 4-HIAA, joka saattaa edeltää psilosiinin biologista aktiivisuutta. Eri muotojen biosaatavuus on kuitenkin edelleen epäselvä (Otto ym. 2025).

Vaikka psilosybiini tai psilosiini eivät aiheuta riippuvuutta (Marchiori ym. 2024), niillä on silti voimakas affiniteetti myös dopamiini D_1 - ja D_3 -reseptoreihin. Sitoutumiskyky D_1 -reseptoriin on jopa suurempi kuin serotoniinilla tai dopamiinilla. Tämä tukee osaltaan joidenkin tutkimusten esittämää psiloidien entsymaattista muuntumista dopamiiniksi. Olennainen osa psilosybiinin käyttäytymistä elimistössä on oligomeerien muodostuminen. Defosforylaation jälkeen aktiivinen metaboliitti psilosiini voi muodostaa oligomeerejä. Entsyymien avustama oksidatiivinen parituminen johtaa kromofooristen oligomeerien muodostumiseen (Meyer & Slot 2023). Suurin ero psilosybiinin jälkeisten metaboliittien välillä on psilosiinin biologinen aktiivisuus, jota muilla ei ole (Otto ym. 2025).

Tutkimuskäytössä on yleisemmin käytetty psilosiinia, joka toimii psiloybiinin aktiivisena metaboliatuotteena (Kuva 1). Psilosiini on kuitenkin rakenteeltaan hyvin epävakaa, mikä vaikeuttaa sen suoraa käyttöä ja käsittelyä. Suoran metaboliasuhteen vuoksi näiden kahden

molekyylin vaikutukset ovat osittain rinnastettavissa (Smedfors ym. 2022), vaikka erojakin on havaittu muun muassa immuunivasteesta (Laabi ym. 2024)

Kokeissa, joissa rinnastettiin *Psilocybe*-suvun sienistä eristettyä luonnollisen koostumuksen omaavaa seosta kemiallisesti valmistettuun puhtaaseen psilosybiiniin, havaittiin eroja sekä vaikuttavan aineen määrässä molekyylitason vasteissa. Sienestä eristetty psilosybiini sai aikaan halutun käytösvasteen hiirillä 0,25 mg/kg pitoisuudella, kun taas kemiallisesti syntetisoidulla psilosybiinillä vaadittiin 1,5 mg/kg annos. Tulos viittaa sienissä olevaan kemialliseen koostumukseen, jonka vaikutukset eivät rajoitu pelkästään psilosybiiniin. Verrattaessa kemiallisesti syntetisoitua psilosybiiniä sieni eristeeseen sekä kontrolliryhmään. Havaittiin merkittäviä muutoksia ryhmien välillä puriini-, pyrimidiini-, arginiini-, tryptofaani-, proliini- ja beta-alaniini metaboliareiteillä (Shahar ym. 2024)

5 Psilosybiinin vaikutukset neuroplastisuuden eri osa-alueisiin

Keskushermosto on ympäristönä kasvua inhiboiva. Tarkoituksena on ylläpitää vakaita hermoratoja ja niiden mekanismeja. Hermosto pyrkii luomaan ja säilyttämään aktiiviset radat eri molekyyleillä kuten selviytymistekijöillä (Smedfors ym. 2022). Psilosybiinin aikaansaama plastisuus on yhdistelmä useiden eri mekanismien muuttumisesta. Kaikkia mekanismeja säädellään erilaisin signaalintireitein. Psilosybiini ja sen aktiivinen metaboliitti psilosiini indusoivat laajaa toiminnallista ja rakenteellista muutosta hermostossa useiden mekanismien kautta (Ly ym. 2018). Toiminnallisella magneettikuvantamisella (fMRI) on havaittu eri aivoalueiden aktivoitumista sekä inaktivoitumista. Aktiivisuuden muutokset aivoalueilla sekä niiden välillä ilmentävät psilosybiinin kykyä muokata aivojen toimintaa. Kokonaisuutena tämä voi muuttaa mielenterveysongelmien kuten addiktioiden luomaa jäykistynyttä kognitiivista mallia (Pagni ym. 2024). Vielä julkaisemattomassa tutkimusartikkelissa tuodaan esille kuitenkin aikaisempien tulosten mahdollista virheellisyyttä ja puutteellisuutta. Kyseisen artikkelin mukaan aikaisempien tutkimusten manuaalinen toteutus sekä solukasvatusten tiheyksien epätasaisuudet ovat luoneet epätarkat olosuhteet luotettaville tuloksille (Boltaev ym. 2024).

Kaikki muut psilosybiiniin ja aivoissa tapahtuvaan geeniekspressiomuutokseen keskittyvät tutkimukset tukevat toisiaan geenien valikoidusta indusoinnista sekä inhibitiosta. Yhtenäisiä tuloksia on myös kyseisten geenien tuotteiden positiivisista vaikutuksesta aivojen plastisuuteen (Jefsen ym. 2021).

Monissa sairauksissa ylläpitomekanismeissa on ongelmia tai sillä pidetään yllä jollain tapaa haitallisia hermoyhteyksiä. Psilosybiini voi näissä tapauksissa muuttaa hermosolujen vakaata ympäristöä indusoiden monitahoista muutosta (Smedfors ym. 2022). Tutkimuksissa käytettyjen malliorganismien perusteella hermoston plastisuuskonstit ovat evolutiivisesti konservoituneita eri taksonien välillä. Etenkin psilosiinin affiniteetti 5-HT_{2A} serotoniinireseptoriin uskotaan olevan avainasemassa plastisuusvaikutuksissa. Psilosiinin korkea affiniteetti kyseiseen reseptoriin aiheuttaa lisääntyntä aktiivisuutta 5-HT_{2A} signaalintireitillä. Kyseistä väitettä tukee tulokset, jossa käytettiin antagonistia kyseiseen reseptoriin. Antagonisti esti psilosiinin sitoutumisen 5-HT_{2A} reseptoriin, minkä seurauksena rakenteellista muutosta hermosoluilla ei enää havaittu (Ly ym. 2018). Muutokset ovat riippuvaisia niin annoskoosta kuin aivoalueestakin. Jefsen (2021) korostaakin geenivasteiden selvittämisessä tuotteiden määrän lisäksi niiden aikaansaamien muutosten ja signaalinnin arviointia.

Psykedeelien indusoimaan neuroplastisuuteen vaikuttaa useamman signaalintireitin ja reseptorin toiminta. Näistä keskeisiä vaikuttajia uskotaan olevan 5-HT_{2A} reseptorien rinnalla BDNF-TrkB-signaali, AMPA reseptorit, mTOR-signaali sekä cFos-proteiini. Kokonaisvaltaiset syy-seuraussuhteet eri reittien ja psilosybiinin välillä ovat kuitenkin epävarmoja (Olson 2022). Psilosybiini kuuluu serotoniininkaltaisiin psykedeelisiin, joihin kuuluu myös muun muassa ketamiini sekä LSD. Havaitut tulokset neuroplastisuudessa ovat näiden välillä hyvin samankaltaisia, mutta vaikutusreitit ovat kuitenkin erilaiset. Esimerkiksi ketamiini saa aikaan lisääntyntä spinogeneesia sekä dendriittistä haarautumista sitoutumalla N-metyyli-D-aspartaatti reseptoreihin (Zhao ym. 2024) Vaikka kaikkia tarkkoja plastisuusreittejä ja vasteita ei ole vielä saatu selville, useiden tutkimusten perusteella tehdyt päätelmät tukevat toisiaan väitteessä, että psilosybiinin aikaansaama plastisuus on peräisin reseptorien, transkriptiotekijöiden sekä useiden hermostollisten molekyylien kuten välittäjäaineiden

toiminnasta, säätelystä ja vuorovaikutuksesta. (Olson 2022, Shao ym. 2021, Qi ym. 2022).

Väitteen esittävä tutkimus kehitti oman menetelmän, jonka tarkoituksena on parantaa tulosten luotettavuutta ja toistettavuutta. MORPHAN

(Morphan Of Rectified Paired Hierarchical Automated Neurotracings) menetelmä perustuu osittain automatisoiduttuun immunovärjäykseen, jolla pystytään mittaamaan eri hermostollisen proteiinien määriä ja niiden vaikutuksia. Tarkoituksena tutkimuksessa oli todentaa BDNF-TrkB signaloinnin, 5-HT_{2A} reseptorin ja serotoniininkaltaisten psykedeelien keskinäistä vuorovaikutusta muista poikkeavalla menetelmällä. Tuloksena havaittiin, ettei 5-HT_{2A} ja TrkB reseptoreilla ole aktivoivaa vuorovaikutusta. Näin ollen kokeessa käytetyillä hermosoluilla ei havaittu myöskään lisääntyntä dendriittien kasvua tai haaroittumista. Vaikka kokeessa käytettiin useampaa serotoniininkaltaista psykedeeliä, sekä psilosybiini että psilosiini altistukset kuitenkin puuttuivat tutkimuksesta (Boltaev ym. 2024)

Psilosybiini sekä aktiivinen metaboliitti psilosiini saavat aikaan muutoksia hermosolujen sisäisessä sekä niiden välisessä toiminnassa serotoniinireseptorien välityksellä. Hermosolujen vasteet johtavat laaja-alaisiin muutoksiin keskinäisissä vuorovaikutuksissa, mikä käynnistää hermostossa homeostasiaan pyrkiviä prosesseja ja saa aikaan plastisuuden. Glutamaatti välitteinen signaali sekä plastisuustekijä-geenien ekspression lisääntyminen johtavat pitkäaikaisiin muutoksiin aivojen rakenteessa (Siegel ym. 2024).

Serotoniinireseptoriaffiniteettisuuden lisäksi psilosybiinin on havaittu aktivoivan BDNF-TrkB-signaalintireittiä. Suosiota herättäneen hypoteesin mukaan plastisuusvaikutuksen reitti olisikin joillain osa-alueilla kytköksissä enemmän kyseiseen signaalintireittiin, kuin pelkästään 5HT_{2A}-reseptoreihin. Psilosybiinin nostama glutamaattimetabolian laukaisi AMPA-reseptorien välityksellä BDNF neurotrofisen tekijän erityksen. BDNF:n sitoutuminen omaan kohdereseptoriin (TrkB) johtaisi puolestaan mTOR-signaaloinnin aktivoitumiseen. Tämä olisi tärkeä välivaihe, koska mTOR:n on havaittu lisäävän BDNF tekijän sekä glutamaatin eritystä. Kyseessä olisi siis itseään säätelevä reaktiosarja, joka pitäisi signaalintireitin aktiivisena pidemmän aikaa. Tämä selittäisi psilosybiinin aikaansaaman pitkäkestoisen vaikutuksen aivojen toiminnassa (Olson 2022).

Etuotsalohkossa ja hippokampuksessa havaitut transkriptio muutokset on mitattu muun muassa

qPCR:n avulla. Tuloksena havaittiin samankaltaiset kasvut kummallakin aivoalueella geenien mRNA määrissä. Tarkkailtuja geenejä oli yhteensä 46, joista ekspressio lisääntyi kymmenessä ja laski viidessä. Muissa tilastollisesti merkittävä raja ei ylittynyt tai muutosta ei havaittu ollenkaan. Proteiininmäärien mittausta suoritettiin Western blot-analyysillä, jossa havaittiin niin ikään kasvavia sekä pieneneviä määriä. Kummassakin mittauksessa laajemmat muutokset havaittiin etuotsalohkon alueella. Erot aivoalueiden vasteissa johtuu muun muassa 5-HT reseptorialatyypin tiheyksistä (Jefsen ym.2021).

5.1 Neurogeneesi

Aivojen neurogeneesi ja plastisuus ovat tutkimusalaan kasvattaneet huomiota merkittävästi 2000-luvun aikana. Mekanismin ymmärtämisellä on saatu tarkennettua tietoa monista aivojen toimintahäiriöistä ja sairauksista, kuten vakavasta masennuksesta ja erilaisista addiktiosairauksista (Bambico & Belzung 2012). In vivo- kokeissa selvitettiin, että psilositybiinin vaikutus neurogeneesiin johtuu sitoutumisesta eri serotoniinireseptoreihin, etenkin 5-HT_{2A} reseptorityyppiin, joka vaikuttaa BDNF-TrkB- signaalintireittiin (Catlow ym. 2013).

Neurogeneesillä tarkoitetaan mekanismeja, jossa hermoston esisolusta muodostuu uusia erilaistuneita hermoston soluja (Barreiro-Iglesias 2021). Esisolujen määritelmä on solu, jonka tytärsolut voivat erilaistua tietyn saman kudoksen soluksi (Tieteen termipankki: Biologia: esisolu). Aikuisvaiheessa uusien hermosolujen tuotanto on rajoittunut vain pieneen osaan aivoja (subventrikulaarinen alue ja hippokampus). Vaikkei psilositybiini pysty laajentamaan neurogeneesiä muille aivoalueille, vaikutus etenkin hippokampuksessa soluproliferaatioon on kuitenkin selvää (Catlow ym. 2013).

Neurogeneesin aloituskohtana voidaan kuitenkin pitää kuitenkin hermoston kantasoluja, koska jakautuessaan tytärsoluiksi saadaan yksi uusi kantasolu ja yksi esisolu (Kazanis 2012).

Psilositybiinin vaikutus tähän prosessiin on annoskoko riippuvainen. Pienillä annoksilla (0,1 mg/kg) psilositybiini sai aikaan pienen kasvun hermosolujen proliferaatiossa ja selviytymisessä, mikä ei kuitenkaan ylittänyt tilastollisesti merkittävää rajaa. Puolestaan suuremmat annokset (1,5 mg/kg)

aiheuttivat negatiivisen vaikutuksen uusien hermosolujen kehittämisessä ja tuotannossa, mikä oli myös havaittuja positiivisia vaikutuksia suurempi. neurogeneesin ohella psilositybiini vaikuttaa myös synapsien muodostumiseen, mikä tukee kokonaisvaltaista plastisuutta. Suuremmilla annoksilla havaitut negatiivisten vaikutusten syytä ei kuitenkaan varmuudella tiedetä (Catlow ym. 2013).

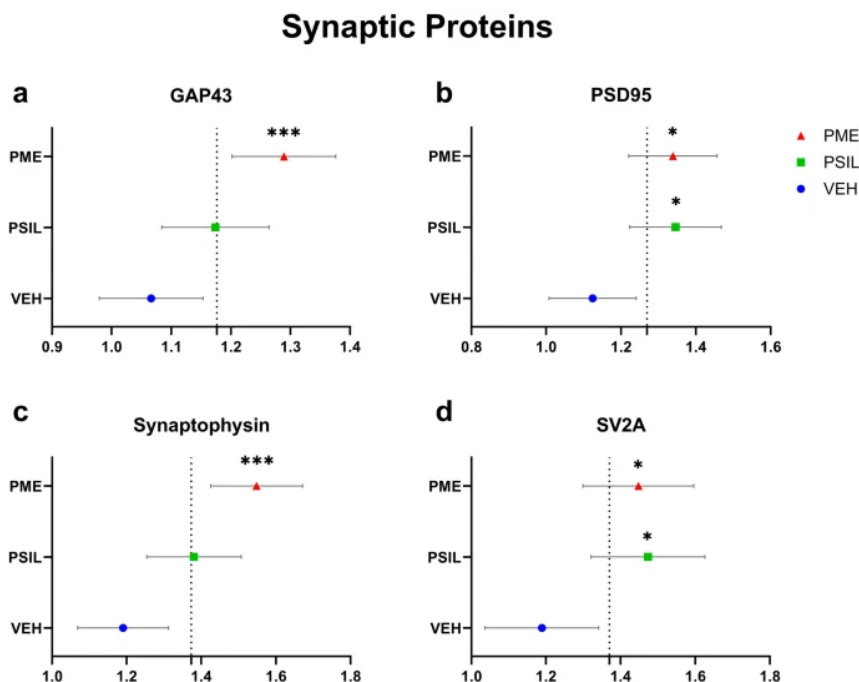
5.2 Synaptogeneesi

Synapsien muodostuminen koostuu tarkasti säädellyistä mekanismeista, joiden ytimessä toimii erilaisia synaptisia proteiineja. Synaptogeneesi aloitetaan synaptisten proteiinien kokoamisella, joiden tarkoitus on adheesiomolekyylien ja reseptorien avulla yhdistää pre- ja postsynapsiset osat (Qi ym. 2022). Psilositybiinin aikaansaama synaptisten proteiinien ekspressiokasvu johtaa muun muassa tämän kaltaisten proteiinien lisääntymiseen, mikä viittaa psilositybiinin kykyyn vaikuttaa synaptogeneesiin tehostamalla synapsien rakenteellista perustaa (Raval ym. 2022). Aksonien ja dendriittien solutukirakenteet antavat tukea synapsien muodostumiselle. Aktiini-filamentit muovautuvat impulssiaktiivisuuden myötä, joka muuttaa dendriittipiikkien rakennetta (Qi ym. 2022). Psilositybiinin aikaansaamien toiminnallisten muutosten taustaa selventää hiiren aivonäytteille suoritettut Western blot- analyysit, joissa havaittiin selvää kasvua synapsisten proteiinien (SV2A ja GAP43) määrissä kaikilla tutkituilla aivoalueilla (hippokampus, etuotsalohko, aivojuovio, mantelitumake). Aivoalueiden vertailussa hippokampusessa tapahtuneet muutokset olivat merkittävimpiä. Suurin muutos proteiini määrissä havaittiin kuitenkin vasta 11 päivää psilositybiini annoksen jälkeen, mikä tukee aikaisempien tutkimusten tuloksia pitkäaikaisesta synapsisesta plastisuudesta (Shahar ym. 2024). Todennäköinen syy havaittujen vaikutusten suuruuksista hippokampusessa johtuu kyseisen alueen keskeisyyteen yksilön toiminnassa esimerkiksi muistissa (Llorens-Martin ym. 2009).

Pre- ja postsynapsisten puolien rakenne muutokset vaikuttavat välittäjäaineiden toimintaan mahdollistaen synapsien monitahoisen säätelyn (Qi ym. 2022). Psilositybiinin ja hermostollisen säätelyn vuorovaikutusta tukevat havainnot proteiinien määrissä sekä serotoniinireseptoreiden

tiheyksissä. Synaptisen proteiinin SV2A (synaptic vesicle protein) määrässä mitattiin 9 % kasvu hippokampuksessa ja 6 % kasvu etuotsalohkossa. 5-HT_{2A}-reseptori tiheys puolestaan laski 15–50 %, mikä viittaa todennäköiseen mekanismiin psilosybiinin aikaansaaman antidepressiivisen vaikutuksen taustalla (Raval ym. 2022).

Synapsien toiminnallinen mekanismi perustuu hermovälittäjäaineiden sekä proteiinien yhteistoimintaan. Proteiinit voivat toimia synapseissa esimerkiksi kuljettajaproteiineina, joiden tarkoitus on siirtää välittäjäaine synapsiraon toiselle puolelle (Raval ym. 2022). SV2A proteiinin lisäksi synaptofysiini osallistuu synapsiraon kuljettajarakkuloiden muodostamiseen. Mitatuista proteiineista GAP-43 toimii puolestaan keskeisessä roolissa aksonien kasvussa ja ohjauksessa ja PSD95 synapsien stabiloinnissa. Kaikilla yllä mainituilla proteiineilla havaittiin psilosybiinin indusoimaa kasvua (kuva 3), mikä ilmentää synapseissa tapahtuvaa toiminnallista ja rakenteellista plastisuutta (Shahar ym. 2024).

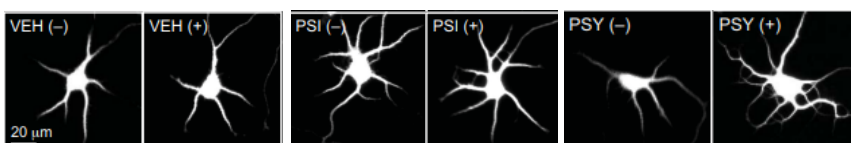


Kuva 4. Neljän eri synaptisen proteiinin (a-d) muutokset kolmessa käsittelyssä (sininen=kontrolli, punainen= *Psilocybe*-sienieriste, vihreä= synteettinen psilosybiini) eri aivoalueilla (etuotsalohko, hippokampus, manteliumake, aivojuovio). Sieni eriste (punainen) lisäsi kaikkien proteiinien määriä, synteettinen psilosybiini vain kahden (Shahar ym. 2024).

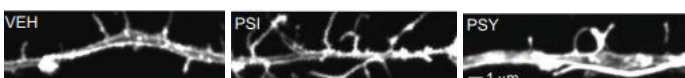
5.3 Spinogeneesi

Psilosybiini kiihdyttää hermosoluissa glutamaatti- ja glukoosimetabolian (Siegel ym. 2024), mikä saa aikaan glutamaattisissa dendriittihiikkien synapseissa lisääntyneen välittäjäaine erityksen (Shao ym. 2021). Välittäjäaineiden lisäksi dendriittihiikkien tiheydessä ja kasvussa havaittiin noin 10 % nousu. Vaikka vaikutukset olivat selkeitä ja pitkäkestoisia, muodostumisen jälkeen vain pieni osa piikeistä jäi pysyväksi. Jäljelle jääneiden piikkien ja niiden synapsien integroituminen pysyvästi on kuitenkin mahdollista (Shao ym. 2021). 5-HT_{2A}-reseptoreihin sitoutumisella on havaittu olevan merkittävä rooli dendriittien sekä dendriittihiikkien muodostamisessa (Vargas ym. 2023). Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tueksi nisäkäsmalleilla suoritettut in vivo-kokeet osoittavat spinogeenin sekä dendritogeenin aktivoitumista. Näistä seuraavat terapeuttiset vaikutukset johtuvat dendriittihiikkien ja siten synapsien lisääntyneestä määrästä, joiden väheneminen on esimerkiksi tunnettu masennuksen syy (Zhao ym. 2024).

Tutkimuksissa havaitut kasvut dendriittien haaroittumisessa sekä dendriittihiikkien muodostumisessa (Zhao ym. 2024) in vivo eläinkokeista eikä tuloksien samankaltaisuudesta ihmisissä ole varmaa tietoa (Shao ym. 2021). Neuropsykiatrisissa sairauksissa dendritogeenin ja spinogeenin häiriintymiset ovat tunnettuja sairauksien aiheuttajia, minkä vuoksi 5-HT_{2A} agonistit kuten psilosyiini ovat mahdollistaneet uudenlaisen hoidon sekä ennaltaehkäisyn sairauksia vastaan (Vargas ym. 2023).



Kuva 6. Dendriittien haaroittuminen kontrollin (vas.), psilosyiinin (kes.), psilosybiinin (oik.) välillä. Kaikista näytteistä on kuvat ennen (-) ja jälkeen (+) elektroporaatiolla avustetun altistuksen (Vargas ym. 2023)



Kuva 7. Dendriittihiikkien muodostumisen eli spinogeenin aktiivisuus kontrollin (vas.), psilosyiinin (kes.), psilosybiinin (oik.) välillä (Vargas ym. 2023).

6 Käytännön sovellutukset

Psilosybiinin aikaansaamat fysiologiset muutokset voivat olla ratkaisuna moniin eri sairauksiin ja niiden hoitoon. Tätä väitettä tukee havainnot mielenterveysongelmia aiheuttavista toimintahäiriöistä synapsisessa toiminnassa, dendriittien muodostumisessa sekä välittäjäaine erityksessä. In vivo- tutkimuksessa muiden serotoniinin kaltaisten psykedeelien kanssa psilosybiini pystyi muokkaamaan kyseisiä osa-alueita vaikuttaen nisäkäsaivojen plastisuuteen ja hermoverkkojen toimintaan (Shao ym. 2021). Mahdollisten sovellutusten toimivuutta lisää se, ettei psilosybiini aiheuta riippuvuutta. Pääsääntöisen toimintamekanismin ollessa irrallaan dopamiinijärjestelmästä havaitut tulokset useisiin riippuvuussairauksiin ovat olleet erittäin tehokkaita (Marchiori ym. 2024). Mahdollisia sivuvaikutuksia psilosybiinillä on muun muassa hetkellinen pääkipu, huonovointisuus sekä veren paineen nousu, jotka palautuvat normaaliin ilman lääkinnällisiä toimenpiteitä, joiden vaikutuksia tulisi kuitenkin arvioida mahdollista hoitoa suunniteltaessa (Laabi ym. 2024). Vaikutuksia kaikkiin hermoston sairauksiin ei kuitenkaan tiedetä, mikä lisää jatkotutkimuksien tarvetta laajalla alalla. Psilosybiini taustaiset tutkimukset voivat mahdollistaa uusia hoitokeinoja neurostimulaatio teknologiasta tai vaihtoehtoisista 5-HT_{2A} reseptori agonisteista (Pagni ym. 2024)

Plastisuusmekanismeissa ja aivorakenteissa esiintyvät häiriöt ovat useissa mielenterveysongelmissa kuten masennuksessa pohjimmainen syy eri oireille (Shao ym. 2021). Muuttuneet elementit aivotoiminnan prosesseissa johtavat joidenkin aivoalueiden liian vähäiseen tai liialliseen aktiivisuuteen, joka ilmenee sairautena. Mantelitumakkeilla on havaittu olevan keskeinen rooli negatiivisten tunnetilojen käsittelyssä. Masennukselle tyypillinen negatiivinen tunnetila onkin yhdistetty liian aktiivisiin mantelitumakkeisiin. Psilosybiini annoksen jälkeen aivokuvantamisella mitattiin pienempää aktiivisuutta mantelitumakkeissa, jonka seurauksena havaittiin negatiivisten ärsykkeiden vähentyntä prosessointia. Koehenkilöille suoritettiin kuvantamisia 1 vk ja 1 kk kokeen jälkeen. Tuloksissa havaittiin aktiivisuuden selvää pientymistä 1 vk:n kohdalla. Viimeisellä mittauksella arvot olivat palautuneet lähemmäs kontrolliarvoja. Vaikka joidenkin aivoalueiden aktiivisuudet pienenivät, mittauksissa havaittiin toiminnallisen sitoutuvuuden lisääntymistä hermoverkoston välillä aivojen ollessa levossa.

Lisääntynyt yhdistyneisyys havaittiin kuvantamisella vielä 1 kk psilosybiini annoksen jälkeen, mikä antaa tietoa psilosybiinin pitkäaikaisesta vaikutuksesta (Barret ym. 2020).

Psilosybiinillä kuten muillakin serotoniinin kaltaisilla psykedeeleillä voimakas annos riippuvainen vaikutus on lisännyt mikroannostus ”mikrodosing” käyttötapaa. Tarkoituksena on saada mahdolliset positiiviset vaikutukset ilman vahvempaa psykedeelistä tilaa. Tutkimusten positiiviset tulokset ovat lisänneet mikroannostuksen suosiota viime vuosina. Positiivisia vaikutuksia on havaittu muun muassa luovuudessa sekä kognitiivisessa toiminnassa. (Cavanna ym. 2022). Psykologisen hoidon lisäksi psilosybiinillä sekä psilosiinilla on havaittu olevan merkittäviä tuloksia tulehdustilojen ja etenkin autoimmuunisairauksien hoidossa. Vaikka kyseiset molekyylit ovatkin hyvin lähellä toisiaan, toiminnallisia eroja löytyy reseptori affiniteettisuuden lisäksi myös vaikutuksesta tulehdusvasteeseen. Kummallakin on tulehdusta vähentävää vaikutusta, mutta toiminta mekanismit ovat erilaiset. Erot perustuvat psilosiinin laajaan serotoniinireseptori affiniteettisyyteen, joka saa aikaan sytokiinin tuotannon lisäämiseen tai inhibointiin sekä immuunisolujen säätelyyn. Tämä johtuu useiden 5-HT-reseptoreiden sijainneista immuunisolujen pinnalla. Annoskoko oli keskeinen tekijä saaduissa vasteissa. Psilosybiinin on osoitettu laskevan kehon TNF- α sytokiinin määrää. TNF- α sytokiini on olennainen osa kehon tulehdusvastetta, mutta sen yliaktiivisuus voi johtaa autoimmuunisairauteen, krooniseen tulehdukseen tai hermorappeumatautiin. Korkeilla psilosiini annoksilla on puolestaan havaittu merkittävää IL-10 sytokiinin määrän kasvua. IL-10 toimii kehossa immuunijärjestelmää rajoittavana inhiboimalla useita eri valkosoluja. Tällaista vastetta ei kuitenkaan saatu psilosybiinillä (Laabi ym. 2024).

7 Johtopäätökset

Tämä kirjallisuuskatsaus osoittaa, että psilosybiinillä ja sen metaboliatuotteella psilosiinilla on merkittäviä vaikutuksia aikuisten ihmisaivojen neuroplastisuuteen, erityisesti neurogeneesin, synaptogeneesin ja spinogeneesin kautta. Aivojen plastisuuden kohdistuneet tutkimukset ovat auttaneet selvittämään muuttuvien mekanismien toimintaa. Toiminnan lisäksi plastisuusmekanismien kuten synaptogeneesin ja neurogeneesin yhdistäminen eri mielenterveysongelmiin on ollut tärkeä askel tutkimuksessa sekä eri hoitomuotojen kehittämisessä. Vaikka psilosybiinin hoitokyky tiedettiin jo 1960-luvulla, tarkemmat vaikutukset aivojen toimintaan ovat nykytutkimusten tulosta. Julkaistujen tutkimusten yksimielisyys psilosybiinin aikaansaamista muutoksista niin aivoalueissa kuin toiminnallisissa prosesseissa tukevat tiedon varmuutta. Aivoalueissa mitatut aktiivisuus muutokset olivat aluekohtaisia. Plastisuusmekanismien lisäksi muissa biologisissa prosesseissa kuten geeniregulaatiossa havaittiin laajalti aktiivisuuksien lisääntymistä, joista osa on myös kytköksissä aivoalueeseen. Riippuvuus muutosten ja aivoalueiden välillä johtuu kunkin alueen toiminallisesta roolista.

Lisääntyneen tutkimuksen myötä psilosybiinin laajemmasta vaikutuksesta on saatu enemmän tietoa. Hoitomahdollisuudet ulottuvat myös plastisuuden ulkopuolelle. Lupaavia tuloksia on havaittu muun muassa immuunijärjestelmässä, joka voi olla uusi keino hoitaa esimerkiksi autoimmuunisairauksia. Monet tiedot ja tulokset pohjautuvat kuitenkin pieneen tutkimusmäärään, minkä takia jatkotutkimukset ovat ehdottomia. Tulevaisuuden tutkimusten tulisi keskittyä etenkin psilosybiinin pitkäaikaisiin vaikutuksiin, signalointireittien vuorovaikutuksiin toistensa kanssa sekä soveltamiseen immuunijärjestelmän hoidossa. Tutkimuskohteen tärkeyttä lisää yhteiskunnallinen merkitys, jonka lisääntyvät mielenterveysongelmat asettavat. Riittäväällä kansallisella ja kansainvälisellä tutkimuksella voidaan tuoda luonnonmukaisempi hoitomuoto kemiallisesti tuotettujen lääkkeiden rinnalle.

Lähteet

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. 2015. Molecular Biology of the Cell. Sixth Edition, Garland Science: 1198-1213

Bambico F, Belzung C. 2012. Novel Insights into Depression and Antidepressants: A Synergy Between Synaptogenesis and Neurogenesis? Neurogenesis and Neural Plasticity. 15: 243-291

Barreiro-Iglesias. 2021. Role of cyclooxygenases and prostaglandins in adult brain neurogenesis. Prostaglandins & Other Lipid Mediators. 152: 106498

Barret F, Doss M, Sepeda N, Pekar J, Griffiths R. 2020. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. Scientific Reports. 10: 2214

Boltaev U, Park H, Brown K, Delgado M, Wu J, Diaz-Pancheco B, Pinzon M, He K, Ahern N, Goldshmid N, Simpson E, Sames D. 2024. Robust Methods For Quantifying Neuronal Morphology And Molecular Signaling Reveal That Psychedelics Do Not Induce Neuroplasticity. Preprint. bioRxiv. Saatavissa: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.03.04.583022v1.full>

Catlow B, Song S, Paredes D, Kirstein C, Sanchez-Ramos J. 2013. Effects of psilocybin on hippocampal of trace fear conditioning. Experimental Brain Research. 228: 481–491

Cavanna F, Muller S, Fuente L, Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L, Kuchar M, Pallavicini C, Tagliazucchi E. 2022. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. Translational Psychiatry. 12: 307

Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J, Possnert G, Druid H, Frisen J. 2014. Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain. CellPress. 156 (5): 1072-1083

Geiger H, Wurst M, Daniels R. 2018. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. ACS Chemical Neuroscience. 9: 2438-2447

Hofmann A, Frey A, Ott H, Petrzilka T, Troxler F. 1958a. Konstitutionsaufklärung und Synthese von Psilocybin. *Experientia*. 15: 397.

Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. 1958b. Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe Mexicana* Heim. *Experientia*. 14: 107

Jaworski J, Sheng M. 2006. The Growing Role of mTOR in Neuronal Development and Plasticity. *Molecular Neurobiology*. 3 (34): 205-212

Jefsen O, Elfving B, Müller H, Wegener G. 2021. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*. 35 (4): 483-493

Jourdi H, Hsu Y, Zhou M, Qin Q, Bi X, Baudry M. 2009. Positive AMPA Receptor Modulation Rapidly Stimulates BDNF Release and Increases Dendritic mRNA Translation. *The Journal of Neuroscience*. 29 (27): 8688-8697

Kazanis I. 2012. Neurogenesis in the Adult Mammalian Brain: How Much Do We Need, How Much Do We Have? *Neurogenesis and Neural Plasticity*. 15: 3-30

Laabi S, LeMmon C, Vogel C, Chacon M, Jimenez Jr V. 2024. Deciphering psilocybin: Cytotoxicity, anti-inflammatory effects, and mechanistic insights. *International Immunopharmacology*. 130: 111753

Lefebvre J, Sanes J, Kay J. 2015. Development of Dendritic Form and Function. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 31: 741-777

Llorens-Martin M, Torres-Aleman I, Trejo J. 2009. Mechanisms Mediating Brain Plasticity: IGF1 and Adult Hippocampal Neurogenesis. *The Neuroscientist*. 15(2): 134–148

Ly C, Greb A, Cameron L, Wong J, Barragan E, Wilson P, Burbach K, Zarandi S, Sood A, Paddy M, Duim W, Dennis M, McAllister A, Ori-Mckenney K, Gray J, Olson D. 2018. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*. 23 (11): 3170-3182

Marchiori C, Santana V, Malheiros K. 2024. The Action on Psilocybin in Neural Plasticity, Brain Reorganization and Cognitive Enhancement. *Middle East Research Journal of Biological Sciences*. 4(5): 143–156

Meyer M, Slot J. 2023. The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal Genetics and Biology*. 167: 103812

Moliner R, Giryh M, Brunello C, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, Antenucci L, Kot E, Goncharuk S, Kaurinkoski K, Kuutti M, Fred S, Elsilä L, Sakson S, Cannarozzo C, Diniz C, Seiffert N, Rubiolo A, Haapaniemi H, Meshi E, Nagaeva E, Öhman T, Rog T, Kankuri E, Vilar M, Varjosalo M, Korpi E, Permi P, Mineev K, Saarma M, Vattulainen M, Casarotto P, Castren E. 2023. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*. 26: 1032-1041

Olson D. Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity. *Biochemistry*. 61(3): 127-136

Otto M, van der Heijden K, Schoones J, van Esd M, Borghans L, Jacobs G, Hasselt J. 2025. Clinical Pharmacokinetics of Psilocin After Psilocybin Administration: A Systematic Review and Post-Hoc Analysis. *Clinical Pharmacokinetics*. 64: 53-66

Pagni B, Petridis P, Podrebarac S, Grinband J, Claus E, Bogenschutz M. 2024. Psilocybin-induced changes in neural reactivity to alcohol and emotional cues in patients with alcohol use disorder: an fMRI pilot study. *Scientific Reports*. 14: 3159

Plazas E, Faraone N. 2023. Indole Alkaloids from Psychoactive Mushrooms: Chemical and Pharmacological Potential as Psychotherapeutic Agents. *Biomedicines*. 11(2): 461

Qi C, Luo L, Feng I, Ma S. 2022. Molecular mechanisms of synaptogenesis. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. 14: 939793

Raval N, Johansen A, Donovan L, Ros N, Ozenne B, Hansen H, Knudsen G. 2021. A Single Dose of Psilocybin Increases Synaptic Density and Decreases 5-HT_{2A} Receptor Density in the Pig Brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(2): 835

Riccomagno M, Kolodkin A. 2015. Sculpting Neural Circuits by Axon and Dendrite Pruning. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 31: 779-805

Sasmita O, Kuruvilla J, Ling A. 2018. Harnessing neuroplasticity: modern approaches and clinical future. *International Journal of Neuroscience*. 128(11): 1061-1077

Shahar O, Botvinnik A, Schwartz A, Lerer E, Golding P, Buko A, Hamid E, Kahn D, Guralnick M, Blakolmer K, Wolf G, Lotan A, Lerer L, Lerer B, Lifschytz T. 2024. Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. *Molecular Psychiatry*. 29: 2059-2073

Shao L, Liao C, Gregg I, Savalia N, Davoudian P, Delagarza K, Kwan A. 2021. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex *in vivo*. *Neuron*. 109(16): 2535-2544

Siegel J, Subramanian S, Perry D, Kay B, Gordon E, Laumann T, Reneau T, Metcalf N, Chacko R, Gratton C, Horan C, Krimmel S, Shimony J, Schweiger J, Wong J, Bender D, Scheidter K, Whiting F, Padawer-Curry J, Shinohara R, Chen Y, Moser J, Yacoub E, Nelson S, Vizioli L, Fair D, Lenze E, Carhart-Harris R, Raison C, Raichle M, Snyder A, Nicol G, Dosenbach N. 2024. Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature*. 632: 131-138

Smedfors G, Giofelty N, Hjelle C, Homtvedt O, Wellfelt K, Brodin A, Kieseritzky F, Olson L, Karlsson T. 2022. Psilocybin Combines Rapid Synaptogenic And AntiInflammatory Effects In Vitro. Preprint. Research Square. Saatavissa: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1321542/v1>

Tieteen termipankki 17.10.2024: Biologia: esisolu. Saatavissa.

<https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:esisolu>

Vaidya V, Marek G, Aghajanian G, Duman R. 1997. 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Hippocampus and the Neocortex. *Journal of Neuroscience*. 17(8): 2785–2795

Zhao X, Du Y, Dai W, Yao Y, Yin Y, Wang G, Yunfeng L, Zhang L. Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *Journal of Psychopharmacology*. 38(5): 489–499

Zhu Y, Hui Q, Zhang Z, Fu H, Qin Y, Zhao Q, Li Q, Zhang J, Guo L, He W, Han C. 2024. Advancements in the study of synaptic plasticity and mitochondrial autophagy relationship. *Journal of Neuroscience Research*. 102(2): e25309

Zwamborn R, Snijders C, An N, Thomson A, Rutten B, Nijs L. 2018. Chapter Seven - Wnt Signaling in the Hippocampus in Relation to Neurogenesis, Neuroplasticity, Stress and Epigenetics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 158: 129-157