

Mikä ei tapa, se vahvistaa

Hormeesi gerontologiassa

Vanhimman määritelmän mukaan hormoneilla tarkoitetaan sitä, että ulkoiset ärsykkeet ovat pieninä annoksina hyödyllisiä, vaikka ne suurina annoksina olisivat suorastaan myrkyllisiä. Lyhytkestoinen altistus huomattavillekin haitoille voi käynnistää suojareaktioita, joilla on pitkäaikainen suojaava vaikutus. Laajimmillaan hormoneesi merkitsee sitä, että mikä tahansa ulkoinen tai sisäinen potentiaalisesti haitallinen ärsyke (ns. lievä stressi) voi lisätä elinvoimaa. Ilmiön ajatellaan syntyneen evoluution myötä jo aikojen alussa, kun ympäristö on ollut kaikkea muuta kuin elämän kannalta suotuisa (Caldrese ja Baldwin 2001, Mattson 2008).

Termiä hormoneesi on käytetty etupäässä toksikologiassa, mutta sen keksijänä voi pitää Paracelcusta (1493–1541), jonka mukaan minkä tahansa aineen hyödyllisyys ja haitallisuus on ensisijaisesti annoskysymys. Filosofin Friedrich Nietzsche (1844–1900) puolestaan totesi, että ”kaikki mikä ei tapa, vahvistaa”. Arndt-Schultzin ”lain” mukaan kaikki myrkyt ovat pieninä annoksina stimulantteja. Tätä ajatusta homeopatian kannattajat ovat käyttäneet tukeaan ja aiheuttaneet hormoneisiin liittyviä vääriä rinnastuksia (Caldrese 2005); homeopatian laimennokset ovat niin suuria, ettei niillä ole edes hormoneesivaikutusta. Yli 8 000 tutkitun annos-vastesuhteen perusteella voidaan olettaa, että hormoneesi on yksi elimistön ilmiön sopeutumisreaktioiden ja muuntuvuuden (plastisuuden) yleinen mekanismi, jonka elinympäristö ja sen muutokset laukaisevat (Caldrese ja Baldwin 2001, Caldrese ja Mattson 2011). Ilmiö havaitaan laajasti sekä kasvi- että eläinkunnassa, ja se kattaa kaikenlaiset ulkoiset uhat ja mitattavat päätapahtumat.

Hormeesimekanismeista on alettu etsiä selitysmallia vanhenemiseen liittyville muutoksille (Rattan 2005, Gems ja Partridge 2008, Kahn ja Olsen 2009, Le Bourg 2009, Kyriazis 2010, Salminen ja Kaarniranta 2010). Näistä mekanismeista on yritetty löytää myös keinoja vanhenemisen hidastamiseksi. Ajatukselle onkin saatu tukea sekä soluviljelmistä että eläinkokeista. Niiden avulla on tutkittu, voidaanko lievällä tai lyhytkestoisella stressillä ehkäistä vanhenemiseen liittyviä vaurioita, nopeuttaa niiden korjaantumista ja pidentää siten elinikää. Lyhytkestoinen tai toistuva altistaminen ravinnon puutteelle, lämpötilan muutoksille, radioaktiiviselle säteilylle, ultraviolettisäteille, hapen puutteelle, otsonille, raskasmetalleille, reaktiivisille happiyhdisteille (ROS) ja fyysiselle rasitukselle on koe-eläinlajin sekä stressin määrän ja keston mukaan johtanut vaihtelevan pituiseen elinajan pidentymiseen. Jatkuva altistus näille stressitekijöille voi olla tappava. Vaikutukset ovat olleet selvimpiä madoilla ja karpäsillä mutta vaikeammin todennettavia jyrksijöitä kehittyneemmillä nisäkkäillä (Le Bourg 2009). Lievän stressin aikaansaamaa vastustuskyvyn parantumista on pidetty yhtenä kalorirajoituksen vaikutuksena, joka pidentää jyrksijöiden elinikää. Se ei kuitenkaan ole koko selitys (Masoro 2006, Le Bourg 2009, Kouda ja Iki 2010). Näyttö hormoneettisten ilmiöiden vaikutuksesta ihmisen elinajan pidentymisessä on toistaiseksi pelkästään epidemiologisten havaintojen varassa.

Hormeettisia ilmiöitä välittävät mekanismit ovat erittäin monimuotoisia, ja ne tunnetaan vielä puutteellisesti. Signaalitiet ja suojareaktiot voivat vaihdella stressin tyypin mukaan, ja myös se saattaa vaihdella, mihin elinjärjes-

telmään vaikutus ensisijaisesti kohdistuu. Termisessä stressissä kohteena ovat lämpösokki-proteiinit (erityisesti HSP-1), jotka suojaavat proteiineja osittaiselta denaturoitumiselta. Kalorirajoituksessa tärkeänä näyttäytyy insuliini/IGF-1-signaaliireitti (Gems ja Partridge 2008). Antioksidanttimekanismien on puolestaan nähty vahvistuvan fyysisen rasituksen yhteydessä (Ji ym. 2006). Iskeemisessä stressissä taas mitokondrioiden fosforylaatiomekanismien toiminnan varmistaminen on välttämättömyyttä. Myös säteilyn ja monien kemiallisten yhdisteiden eli niin sanottujen hormetiinien, kuten esimerkiksi kasvisperäisten yhdisteiden, laukaisemat suoja-reaktiot ovat varsin monitahtoisia. Yleisimmin hormeettiset mekanismit osallistuvat geenien ekspression ohjaukseen, minkä seurauksena solujen kasvun ja ylläpidon mekanismit vahvistuvat. Solulimakalvoston merkitys valkuaisaineiden laadun varmistuksessa ja hormeettisten mekanismien välittäjänä näyttää erityisen keskeiseltä (Salminen ja Kaarniranta 2010).

Kliinisesti mielenkiintoista on pohtia, heikentyvätkö hormeettiset mekanismit vanhetessa ja selittäisikö tämä osan vanhenemiseen liittyvästä vaurioherkkyyden suurentumisesta. Tällöin on totuttu puhumaan muista termeistä, esimerkiksi sytoprotektiosta, kardioprotektiosta tai gastroprotektiosta.

Vanhetessa esimerkiksi sydämen herkkyys saada iskeeminen vaurio lisääntyy. Ennakoi-va angina pectoris -oireisto voi pienentää sydäninfarktin kokoa ja vähentää kardiogeenisen sokin vaaraa. ”Lämmittely” vähentää angina pectoris -oiretta, jolloin toinen kohtaus tulee vasta kovemmassa rasituksessa. Iskeeminen stressi (”ischaemic precondition”) käynnistää mekanismit, jotka parantavat myöhempää hapen puutteen sietoa monimutkaisten signaaliteiden kautta (Jahangir ym. 2007, Boengler ym. 2009). Monivaiheisessa tapahtumassa on

erotettavissa minuuteista tunteihin kestävä nopea vaihe ja tunteista vuorokausiin kestävä hitaampi vaihe. Kumpikin niistä vaimentuu ajan kuluessa, mikä voi lisätä vanhan sydämen haavoittuvuutta. Vastaavia muutoksia on havaittavissa muissakin elinjärjestelmissä.

Hormeesi tarjoaa mielenkiintoisen näkökulman, joka kannustaa tutkimaan vanhenemiseen liittyviä ilmiöitä ja edistää niiden ymmärtämistä. Hormeesi haastaa myös yleisen ajattelumallin, jonka mukaan minkä tahansa tunnetusti haitallisen ympäristötekijän haittavaikutukset ekstrapoloidaan alkaviksi nollatasolta. ■

KIRJALLISUUTTA

- Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res* 2009;83:247–61.
- Le Bourg E. Hormesis, aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 2009;1970:1030–9.
- Calabrese EJ. Historical blunders: how toxicology got the dose-response relationship half right. *Cell Mol Biol* 2005; 51:643–54.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis. *Crit Rev Toxicol* 2001;31:353–424.
- Calabrese EJ, Mattson MP. Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal* 2011;5:25–38.
- Gems D, Partridge L. Stress-Response Hormesis and Aging: “That which does not kill us makes us stronger.” *Cell Metab* 2008;7:200–3.
- Jahangir A, Sagar S, Terzic A. Aging and cardioprotection. *J Appl Physiol* 2007;103:2120–8.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:425–35.
- Kahn A, Olsen A. Stress to the rescue: is hormesis a ‘cure’ for aging? *Dose Response* 2009;8:48–52.
- Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *J Physiol Anthropol* 2010;29:127–32.
- Kyriazis M. Nonlinear stimulation and hormesis in human aging: practical examples and action mechanisms. *Rejuvenation Res* 2010;13:445–52.
- Masoro EJ. Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose Response* 2006;5:163–73.
- Mattson MP. Hormesis defined. *Aging Res Rev* 2008;7:1–7.
- Rattan SI. Hormetic modulation of aging and longevity by mild heat stress. *Dose Response* 2005;3:533–46.
- Salminen A, Kaarniranta K. ER stress and hermetic regulation of the aging process. *Ageing Res Rev* 2010;9:211–7.



REIJO TILVIS, professori, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja
HYKS:n sisätautien ja geriatrian klinikka

SIDONNAISUDET
Ei sidonnaisuuksia