

# Hormeesi biologisena ilmiönä

*Professori emeritus Reijo Tilvis, Helsingin yliopisto*

---

Hormeesi-käsite kyseenalaistaa biologisten annos-vaikutussuhteiden lineaarisen yhteyden. Biologiassa suhteet ovat yleensä S-muotoisia ja suhteellisen lineaarisia vain rajatuilla alueilla. Vaikutuksen alkamiseen tarvitaan tietty annos ja vaikutukset saavutavat maksimin jollain tasolla. Hormeesiteorian mukaan vasteet voivat olla matalatasoisiin ärsykkeisiin voivat olla päinvastaisia kuin suuriin annoksiin. Lyhytkestoinen altistus huomattavillekin haitoille voi käynnistää suojareaktioita, joilla on pitkäaikainen suojavaikutus (Mattson 2008) Laajimmillaan hormeesi tarkoittaa sitä, että mikä tahansa ulkoinen tai sisäinen potentiaalisesti haitallinen ärsyke ns lievä stressi voi olla elinvoimaa lisäävä. Ilmiön voidaan ajatella syntyneen evoluution aikana aikojen alussa ympäristön ollessa kaikkea muuta kuin elämän kannalta suotuisaa.

Hormeesi-termiä on käytetty toksikologiassa, mutta sen keksijänä voi pitää jo Paracelsusta (1493–1541), jonka mukaan minkä tahansa aineen hyödyllisyys ja haitallisuus on ensisijaisesti annoskysymys. Filosofin Friedrich Nietzschen (1844–1900) sanoin ”kaikki mikä ei tapa vahvistaa”.

Hormeesia biologisena ilmiönä on tunnettu yli sata vuotta. Yli 8000 annos-vaste-tutkimuksen perusteella hormeesin voi olettaa olevan yksi elinympäristön ja sen muutosten laukaisemien elimistön ilmiön sopeutumisreaktioiden ja muuntuvuuden (plastiisuuden) yksi yleinen mekanismi (Calebrese ja Baldwin 2001, Calebrese ja Mattson 2011). Se olisi havaittavissa laajasti sekä kasvi- että eläinkunnassa ja olisi kattaisi kaikentyyppiset ulkoiset uhat ja mitattavat päätapahtumat.

Hormeesimekanismeista on alettu etsiä selitysmallia myös vanhenemismuutoksille ja keinoja niiden hidastamiseksi (Rattan 2005, Gems ja Baldwin 2008, Bourg 2009, Kyriazis 2010). Niistä on yhtäältä yritetty löytää keinoja vanhenemisen hidastamiseksi ja sille onkin löytynyt verrattain paljon tukea sekä soluviljelmistä että eläinkokeista. Lyhytkestoinen tai toistuva altistaminen ravinnon puutteelle, lämpötilan muutoksille, radioaktiiviselle säteilylle, ultraviolettisäteille, hapen puutteelle, otsonille, raskasmetalleille, reaktiivisille happiyhdisteille (ROS) ja fyysiselle rasitukselle on koe-eläinlajeista, stressin annoksesta ja kestosta riippuen johtanut vaihtelevin tuloksin elinajan pidentymiseen, vaikka jatkuva altistus niille voi olla tappavaa. Vaikutukset ovat olleet selvimpiä madoilla ja karpäsillä, mutta vaikeammin todennettavia jyrsijöitä kehittyneemmällä nisäkkäisillä (Bourg 2009). Lievän stressin aikaansaamaa vastustuskyvyn kasvua on pidetty jyrsijöiden kalorirajoituksen yhtenä elinikää pidentävänä vaikutuksena (Masoro 2007), mutta ei selitä sitä kokonaan (Bourg 2009).

Hormeettisia ilmiöitä välittävät mekanismit ovat erittäin monimuotoisia eivätkä kaikilta osin vielä tunnettuja. Signaalitiet ja suojareaktiot voivat vaihdella sen mukaan, minkä tyyppinen stressi on kyseessä ja mihin elinjärjestelmään se ensisijaisesti kohdistuu. Termisessä stressissä lämpösokkiproteiinit (erityisesti HSF-1), jotka suojaavat proteiineja osittaiselta denaturoitumilta. Ravinnon vajauksessa tärkeänä näyttäytyy insuliini/IGF-1-signaalireitti (Gems ja Partridge 2008). Antioksidanttimekanismien on nähty vahvistuvan fyysisen rasituksen yhteydessä (Ji ym. 2006). Iskeemisessä stressissä mitokondrioiden fosforylaatiomekanismien toiminnan varmistaminen on välttämätöntä. Myös monien kemikaalisten yhdisteiden ns. hormetiinien kuten esimerkiksi kasvispe-

räisten yhdisteiden laukaisemat suojareaktiot ovat varsin monitahoisia. Yleisimmin hormoneettiset mekanismit osallistuvat geenien ekspression ohjaukseen, jonka seurauksena solujen kasvun ja ylläpidon mekanismit vahvistuvat. Endoplasmaattisen retikulumin merkitys valkuaisaineiden laadun varmistuksessa ja hormoneettisten mekanismien välittäjänä näyttää erityisen keskeiseltä (Salminen ja Kaarniranta 2010).

Kliinisesti mielenkiintoista on pohtia, heikentyvätkö hormoneettiset mekanismit vanhetessa ja selittäisikö se osan vanhenemiseen liittyvästä vaurioherkkyyden noususta. Tällöin on totuttu puhumaan muista termeistä kuten esimerkiksi sytoprotektiosta, kardioprotektiosta tai gastroprotektiosta.

Vanhetessa sydämen herkkyys saada iskeeminen vaurio lisääntyy. Ennakoiva angina pectoris -oireisto voi pienentää sydäninfarktin kokoa ja vähentää kardiogeenisen sokin vaaraa. ”Lämmittely” vähentää AP-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 minuutteja–tunteja kestävä nopea vaihe ja tunteja–vuorokausia kestävä hitaampi vaihe. Kumpikin niistä vaimentuu vanhetessa, mikä voi lisätä vanhan sydämen haavoittuvuutta. Vastaavia muutoksia on havaittavissa muissakin elinjärjestelmissä.

Hormesis on mielenkiintoinen ja kiehtova näkökulma, joka kannustaa ja edistää vanhenemisilmiöiden tutkimusta ja niiden ymmärtämistä. Hormeesi on myös haaste ajattelumallille, jonka mukaan minkä tahansa tunnetusti haitallisen ympäristötekijän haittavaikutusten voidaan voidaan extrapoloida alkaviksi nollassa.

## Kirjallisuutta

- Boengler K, Schulz R, Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovascular Research* 2009;83:247–261.
- Bourg EL. Hormesis, aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 2009;1970:1030–1039.
- Calabrese EJ. Historical blunders: how toxicology got the dose-response relationship half right. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 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.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis as a biological hypothesis. *Environ Health Perspect* 1998;106(Suppl 1):357–362. <http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1998/Suppl-1/357-362calabrese/abstrac>
- Jahangir A, Sagar S, Terzic A. Aging and cardioprotection. *J Appl Physiol* 2007;103: 2120–2128. doi:10.1152/jappphysiol.00647.2007
- 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.
- Kyriazis M. Nonlinear stimulation and hormesis in human aging: practical examples and action mechanisms. *Rejuvenation Res*. 2010;13:445–52.
- Kouda K, Iki M. Beneficial Effects of Mild Stress (Hormetic Effects): Dietary Restriction and Health. *J Physiol Anthropol* 29(4): 127–132, 2010 <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jpa2> [DOI: 10.2114/jpa2.29.127]
- Gems D, Partridge L. Stress-Response Hormesis and Aging: “That which does not kill us makes us stronger.” *Cell Metab* 2008;7:200–203.
- Mattson MP. Hormesis Defined. *Aging Res Rev* 2008;7:1–7.

- Mattson MP. Awareness of Hormesis Will Enhance Future Research in Basic and Applied Neuroscience. *Crit Rev Toxicol* 2008;38:633–9.
- Kahn A, Olsen A. Stress to the rescue: is hormesis a ‘cure’ for aging? *Dose-Response*, 8:48–52, 2010 DOI: 10.2203/dose-response.09-031.Olsen
- Masoro EJ. Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose-Response Exp.gerontol* 2007: 5:163–173.
- Rattan SIS. Hormetic modulation of aging and longevity by mild heat stress. *Dose-Response*, 3: 533–546, 2005 DOI: 10.2203/dose-response.003.04.008
- Salminen A, Kaarniranta K, ER stress and hermetic regulation of the aging process *Ageing Res Rev.* 2010;9:211–217.