

# Raivo Uibo õpetab tulevasi arste mõtlema immunoloogiliselt

Made Maria Laas

Tänavu arstiteaduskonna medali pälvinud immunoloogiaprofessor Raivo Uibo on läbi elu järginud ühte kreedot: kui ei tööta ka haigevoodi kõrval või perearstina, peaks tööst olema haigetele ikkagi kasu.

## Kas astusite arstiteaduskonda isa jälgedes?

Oli sõjaaeg ja õpetajaid oli arstiteaduskonnas vähe. Isa hakkas neljandal kursusel juba nooremaid tudengeid õpetama, ja kui ta lõpetas, jätkas tööd hügieenikateedris, arstina ta ei töötanudki.

On huvitav, kuidas elu pöörab ja ma olen sattunud isa käidud radadele. Tema kirjutas väitekirja laste tervisest ja toitumisest, ja nüüd olen ka mina tegelenud üsna palju laste uuringutega.

Tegelikult oli mul aga 8. klassis pöördepunkt, kus otsustasin, kas lähen edasi keskkooli või hoopis kunstikooli. Mind maalimine tõmbas väga, aga mõtlesin – no nii andekas ma ka ei ole, et sellega suudan ennast ära elatada.

Läksin keskkooli, kus mind huvitas bioloogia, aga tollal läksid bioloogid õpetajaks, mida ma jälle ei tahtnud teha. Parasjagu oli 5. keskkoolis, praeguses Tamme gümnaasiumis, avatud teist aastat keemiaklass. Mõtlesin, et see on ka huvitav, vaatan, mis sealt tuleb.

Selles suhtes oli meil koolis mõnus keskkond, et õpetajad olid väga võimekad. Meie bioloogia-õpetaja Hans Kõiva õpetas ajal, mil geneetikat ei tahtud väga tunnustada, geneetikat juba teadusliku poole pealt, saime selle kohta esimesed vihjed. Edasi läksingi arstiteaduskonda.

## Mis tasemel immunoloogiat tollal üldse õpetati?



Raivo Uibo

Foto: Andres Tennus

Immunoloogia oli kolmandal kursusel. Mikrobioloogias rääkis professor Akivo Lenzner, et on immunoglobuliinid, ja sellega asi lõppes. Lümfotsüütidest räägiti ka kui lihtsalt vererakkudest, aga ei mäleta, et oleks räägitud nende kaitsefunktsioonist.

Ma alustasin 3. kursusel sisehaiguste ringis Toome sisekliinikus, kus oli väga tore arstide ja õppejõudude kollektiiv. Hakkasin tegema väikest viisi teadustööd ja olin paar aastat sisehaiguste ringi tudengitepoolne juhendaja. Seal oli vilgas teaduslik seltsitegevus ja tohtrid võtsid tuden-

geid üsna kolleegidena. Oli tava käia sisehaiguste ringi endistel liikmetel külas vaatamas, kuidas nad töötasid arstipunktides. Tavaliselt oli see sügisel, kui lehed olid ilusad kollased. Öhtul oli meil ühine lihtne õhtusöök, öösel magasime lakas heinte peal. See kõik lähendas arste ja tudengeid ja oli väga tore. Ilus nooruse nostalgia ...

## Nii et hakkasite hoopis sisehaiguste poole tüürima?

Jah, esimesena juhendas mind dotsent Hanson, kes oli neeruhaiguste arst. Analüüsisime uriinis

mikroobide ainevahetuslikke produkte. Siis viis elu mu TÜ meditsiini kesklaboratooriumis kokku dr Agu Tammega ja tema kaudu gastroenteroloogidega. Pildile tuli prof Villako, kes õpetas meile ka röntgenoloogiat, ja prof Salupere, kes jäi minu esimese väitekirja juhendajaks.

Siis ma jäingi laborisse, kuigi mul oli soov töötada arstina, aga tollel ajal ei olnud nii kerge Tartus arstikohta saada, isegi kui haiglajuht oleks inimest tööle tahtnud.

Ülikoolil oli ainult üks vaba koht, aga õnneks olid mu hinded päris head ja pingerea alusel sain jääda ülikooli. Nii sattusin gastroenteroloogide hulka, kes olid väga terav seltskond. Seal olid prof Villako, prof Salupere, dots Maaros jt. Toome sisekliinikus töötasid sel ajal ka dr Sigrid Aru, kes oli polikliiniku juhataja, samuti prof Kuno Kõrge, koloriitne röntgenoloog dr Nils Sakris.

### Kas sealt võrsuski esimene uurimistöö?

Jah, uurimistöö tähtsaim meetod oli immunoloogiline meetod. Immunoloogia aga alles hakkas siis oma meetodeid välja arendama. Pidin ise looma meetodi, millega oli võimalik määrata perifeersetes vererakkude sensibiliseerumist mao limaskestas suhtes. Gastriit oli teema, ja nägin sellega piisavalt vaeva.

Sain hakkama, aga üks sai küsitud ka nõu siit ja sealt – inimestelt, kes olid tegelema rakukultuuridega. See oli niisugune mõnus aeg: nagu ikka noorel inimesel, kui ta näeb, et tema enda kätega tulevad tulemused. 1978. aastal kaitsesin kandidaadiväitekirja.

### Kuidas oma tulemust praegu hindate?

See tulemus oli hea, võib-olla isegi väga hea, sest seda ei olnud enne tehtud. Väitekirja üks eesmärk, mille juhendaja pakkus välja, oli gastriidihaigete organismi sensibiliseerumine mao limaskestas *antrum*'i-osa suhtes. Senini oli näidatud sensi-

biliseerumist *corpus*'e-osa suhtes, mis on klassikaline autoimmuunne gastriit.

Minu töö tulemusena õnnestus näidata, et sensibiliseerumine toimub ka mao limaskestas *antrum*'i-osa antigeenide suhtes. See oli uudne. Me muidugi ei teadnud seda, tegime lihtsalt limaskestas homogenaadi: purustasime rakud ja vaatasime, kuidas immuunsüsteem sellele reageerib. Hiljem jätkasin sama teemaga Tampere doktoritöös raames.

### Kuidas teil õnnestus välismaale tööle saada?

See oli keeruline. Võtmeroll oli selles, et Tartu Ülikooli gastroenteroloogid olid Nõukogude Liidu partneriks Soome gastroenteroloogidele. Prof Villako käis 1960ndate lõpus prof Max Siurala juures Helsingis. Max Siurala oli väga prominentne kuju maailmas ja ilmselt oli tal ka nii palju sära, et kui tema ütles, et tema tahab koostööd, siis seda arvestati.

Ühel aastal käisid soomlased Eestis ja järgmisel aastal eestlased Soomes. Tollel ajal oli nii, et õppejõududel oli võimalus taotleda välisstažeerimist. Ootasin selleks luba poolteist aastat.

Hakkasin tegema Tampere maksauuringuid immunopatoloogi prof Kai Krohni juures. Sellel ajal hakkasin huvi tundma, kuidas saaks immunoloogia uuringutulemusi praktilises meditsiinis, diagnostikas kasutada. Helsingis oli labor, mis tegi haiglatele antikehauringuid autoimmuunhaiguste diagnostikaks. Kui ma 1979. aastal tagasi Eestisse tulisin, võtsin nende testid ka meil kasutusele. Määrasime esimesena Eestis nn klassikalise autoantikehi (tuuma, silelihaskoe, mitokondrite jt antikehi) ja tegime uuringuid, mis läksid ka haiguslugedesse.

Olen alati olnud seda meelt, et üks meetod või uuring ei tee diagnostikat, arst peab ikka tervikult vaatama. Meie mitokondrite antikehade test oli juba siis üsna otsustav primaarse biliaarse tsirroosi ehk

kolangiidi lõpliku diagnoosi tegemisel. Küll oli maksabiopsia väga oluline, aga enne selle tegemist tohtrid ikka küsisid meie käest, kas me oleme need antikehad leidnud.

Meie labor oli siis Toome sisekliiniku majas. Käisin professoriga kaasas ka suurel visiidil, mis arendas palju minu silmaringi, ja neil oli ilmselt ka aeg-ajalt kasu sellest, mida laboritulemused näitasid immunoloogia poole pealt.

Võimalused olid tollel ajal muidugi väikesed võrreldes praegusega, kus on võimalik teha raku-populatsioonide analüüse, määrata tsütokiine ja mida iganes veel ... Aga see immunoloogia algus, nagu ikka algusajad, oli huvitav. Siis küsis aga prof Krohn minult, kas tahaksin uurida maksa immunoloogiat.

### Sellest tuli siis doktoritöö?

Jah. Tahtsin luua gastriidimudeli, kuid Krohn ütles, et see ei ole enam nii põnev, ja pakkus maksa immunoloogiat.

Minu idee oli, et teeme maksa autoimmuunhaiguse mudeli. Aga kindlasti oli vaja näha, mis juhtub maksas elupuhuselt. Võtsin biopsiad küülikutel ja vaatasin, kuidas tekkis neile süstitud autoantigeeni suhtes sensibiliseerumine. Sellel teemal avaldasime ka ühes keskses immunoloogiaajakirjas artikli, kus näitasime, et loomad nagu inimestelgi tekivad primaarse biliaarse tsirroosi laadsed muutused. Siis hakkasime määrama inimestel samu antikehasid, mis olid küülikutel tekkinud maksaspetsiifilise antigeeni suhtes. Näitasime, et primaarse biliaarse tsirroosi (kolangiidi) ja autoimmuunse hepatiidi haigetel on need antikehad olemas. Olime küll üsna esimeste hulgas, kes neid antikehi maksahaigetel leidsid.

1988. aastal sain minna ennast täiendama Austraaliasse, kus töötas dr Ian Mackay, kes oli esimest korda näidanud mao autoimmuunse protsessi erisusi mao kahes osas. Need mõned kuud seal oli väga viljakas aeg ja Ianist sai minu mentor, kellega suhtlesin aastaid.

Alguses töötasin enda idee järgi, kuid see ei andnud nii markantseid tulemusi. Samas laboris oli enne töötanud Ameerikast dr Eric Gershwin, kes oli avastanud primaarse biliarise tsirroosi (kolangiidi) spetsiifilise antigeeni. Tema näitas, millised on püruvaadi dehüdrogenaasi vastu just primaarsele biliarisele tsirroosile (kolangiidile) iseloomulikud antikehad, kasutades DNA kloonimise meetodit. Eric avastas selle antigeeni loomkudedes, Ian pakkus, et äkki prooviksin töötada inimese maksakoega. Tulemused küll ei näidanud, et inimesel on antigeeni molekulaarses järjestuses midagi totaalselt erinevat, kuid selle töö käigus õppisin ära kloonimise metoodika, mis oli minule täiesti uus.

Siis pakkus Ian, et vaataksin, kuidas need antikehad, mis on maksahaigetel püruvaadi dehüdrogenaasi vastu, ensüümi aktiivsust inhibeerivad. Ma korjasin teadusartikli materjali kolme nädalaga kokku.

Siin on see, mida ütlen alati ka noortele – kui oled teaduses veel noor ja sul eriti kogemusi ei ole, usu vanemaid. Vanem ja kogenum teab, mis viib sihile.

Selle töö põhjal avaldasime ka artikli, aga nagu ikka maailmas, unikaalsed geniaalsed ideed ei teki ainult ühe inimese peas, vaid geniaalseid ideid genereerivad tavaliselt mitmed inimesed paralleelselt. Publitseerisime ameeriklastega samal ajal.

Aga ma õppisin seal uue meetodi ja tulin Eestisse, kus tingimused läksid pehmemaks. Taotlesin uuesti võimalust minna Soome.

Prof Krohn ütles seal: „Tead, üks asi vaevab mind. Minu doktorant tegi väitekirja, kus ta määras Adissoni tõve neerupealise puudulikkusega seotud immuunreaktsioone. Me täpselt ei tea, millega seal reaktsioonid toimuvad. Kas sa ei taha oma teadmistega selle kallale minna?“ Siis me kloonisime selle antikeha abil, mis oli patsientidelt saadud, esimese autoantigeeni. See oli küll iseloomulik I tüüpi polüendokri-

nopaatialle, mitte niivõrd Adissoni tõvele.

Enne seda olin ma kaitsnud 1990. aastal doktoritöö, mis oli kombinatsioon Eestis, Soomes ja Austraalias tehtud teadusest, kus keskmes oli maksateema, kuid sees oli ka gastriit.

Soomlased pakkusid, et võiksin doktoritöö kaitsta Tampere. Tartu Ülikooli rektor Jüri Kärner ütles, et proovime, kindlasti ei ole see lihtne. Igatahes läksin seda Soome kirjutama ja arvan, et olin üks esimesi, kes nn uuel ajal kaitses välismaal väitekirja.

Kaitsmine oli selles suhtes märgiline, et sinna tuli ka rektor Kärner ja Tampere ülikooli rektor Pukkila. Samal päeval kirjutasid nad alla ka ülikoolide koostöölepingule. See oli põnev muutuste aeg.

Kui vahel mõni teadlane on öelnud, et Soome ei olnud meile nii oluline, siis olen ikka rõhutanud, et Soome on olnud meile väga oluline. Just nendel rasketel aegadel, kui sealt tuli meile värsket infot. Kontakt Soome partneritega oli aga midagi rohkemat, kui lihtsalt teadlaste koostöö, see oli sõprus. Kui külastasime üksteist, olid meil ka uhked peod, kus lauldi kõvasti nii soome kui ka eesti keeles. See oli väga tore aeg.

Kokkuvõttes läks mul väga hästi. Ka see oli suur vedamine, et sattusin gastroenteroloogide punkti, kus olid väga edasivaatavad inimesed – see avas mulle maailma.

### Milliste teemadega praegu tegelete?

Minu üks kreedosid on olnud, et kui sa ei tööta haigevoodi kõrval, perearstina, siis sinu tööst peaks praktiliselt ka ikka midagi kasu olema. See on olnud ka meie labori põhiline ülesanne.

Oleme võtnud kasutusele palju uusi antikehade teste: Eestis esimesena tsöliaakia seroloogilised testid, millega juba ilma soolebiopsiata võib teatud juhtudel diagnoosi panna. Esimestel aastatel aitasime kliinikusse viia ka haavandilise koliidiga seotud immuunuringuid.

Arvan, et ma ei liialda, et need mitmed autoantikehad, mida on kasutatud diagnostikas, on meie laboritöötajate soovitusel juurutamisele läinud. Nüüd on lihtsam ja firmad produtseerivad määramiseks vastavaid süsteeme. See on ühest küljest hea, aga teisest küljest tekivad raskused seal, kus uuringuid tehakse vähe ja ei ole kogemust. Seetõttu on ikkagi suured haiglad need kohad, mis saavad sellega hakkama.

Selle sajandi alguses hakkasime rohkem tegelema diabeediga, mis üsna sageli esineb tsöliaakiaga koos. Pöörasime tähelepanu esimest tüüpi diabeedi uuringutele, saime mitmed eurograndid. Vahepeal tegelesime edasi ka Adissoni tõve uuringutega, samuti immuunhäiretest tingitud viljatusega.

Nüüd on keskmes diabeet, aga mitte ainult 1. tüüpi diabeet, vaid ka gestatsiooni- ehk rasedusdiabeet. Kuna rasedusdiabeeti esineb järjest rohkem, siis oleme selle uuringuga alates 2020. aastast ühes europrojekti, kus meie ülesandeks on vaadata, kuidas toimub rasedusdiabeediga emade laste areng. Me jälgime, millised on emade ja laste immuunsüsteemi nihked.

Üks keskne komponent on ka soole normaalne mikrofloora. Üsna kaua arvati, et see on täiesti inertne ega etenda suurt rolli inimese organismis. Et tal on kaitsefunktsioon, aga mingit laiemat tähendust tal ei ole. Meie mõningatel töödel on olnud märkimisväärne tähendus – oleme näidanud, et võivad tekkida immuunreaktsioonid ka normaalse mikrofloora vastu. Nendel reaktsioonidel võib olla prognostiline tähendus erinevate immunoloogiliste nihete tekkeks tulevikus. Oleme seda uurinud 1. tüüpi diabeedi ja tsöliaakiaga seoses. Need on pooleliolevad uuringud, millest on päris huvitavaid tulemusi, aga praegu veel ei hõiska.

### Väga põnev tundub.

Põnev on ka selles mõttes, et meie koostöös osalevad Euroopa 1. tüüpi

diabeedi ja tsöliaakia uurijate tipud. Kui midagi uut leitakse, jõuab informatsioon kiiresti ka meile.

### Kuivõrd koroonateema vallas on midagi huvitavat avastatud?

Sinna, kuhu antakse palju raha, sealt ikka midagi tuleb. Praeguse seisuga on pelgalt märksõna „COVID-19“ alt üle 300 000 artikli, mida tõsiteadlased aktsepteerivad. Kokku on neid artikleid aga mitmeid kordi rohkem.

Tõepoolest – erinevate antikehade reaktsioonide osas, neutraliseerivate antikehade osas, on saadud uusi tulemusi, mida saab ära kasutada ka teiste viiruste puhul. Koroonaviirusnakkuse puhul räägime palju antikehadest ja määrame neid, aga kohati on tähtsamad tsütotoksilised T-rakud, mis on olulised viiruse eest kaitsjad. Uuritakse, kuidas need reageerivad just spetsiifika poole pealt.

Tähelepanu tuleks nüüd rohkem pöörata raskemate juhtumite ravimisele ja just pikaleveninud koroonaviirusele. Võimalik, et selle taga on mõned autoimmuunsed protsessid, mida on seoses koroonaviirusega täheldatud.

### Te ei pääsenud ka noorte õpetamisest. Kas see polegi siis nii hull?

Ma ausalt öeldes naudin seda. Noortega on väga tore lävida. Mõned neist on lausa fantastilised ja meil teevad nad ka teadust – neil on huvitavaid mõtteid ja tahet.

Mina oma kolleegidega tahaksin, et tudengid õpiksid mõtlema, et immuunsüsteem on difuusselt üle kogu organismi levinud ja see on meie kaitsesüsteem ning samal ajal reguleerib see koos endokriin- ja närvisüsteemiga meie väga olulisi elutähtsaid funktsioone. Et nad arvestaksid immuunsüsteemi tähtsusega.

Igal aastal võtame ka 1–2 inimest immunoloogia-allergoloogia residentuuri. Inimesed kardavad seda ala natuke. Tudengid ütlevad ka, et immunoloogia on raske. Sa pead hakkama mõtlema immunoloogiliselt, mitte nii nagu ajalehtede reklaamid ütlevad, et tugevdame aga immuunsüsteemi ühe või teise toote abil. Teaduspõhiseid uuringuid selle taga aga pole.

Näiteks igasuguste eksootiliste ainete suhtes võivad inimesed allergiseeruda. See on palju keerulisem,

kui võtan aga midagi sisse ja mu immuunsüsteem saab tugevaks. Mul võib tekkida hoopis allergia ja autoimmuunsus. Sellist labidaga lajatamist ei saa küll pooldada, sest me ei tea, millised kaugtulemused sellel on. Nii lihtsalt need asjad ei käi.

Kui tudeng jääb aga immunoloogia-allergoloogia peale, siis ta võiks seda asja ikka lõpuks minust paremini teada. Pidevalt jälgida, mida uut on avastatud. Eeldusi selleks on. Meil on tublid doktorandid immunoloogias.

Minu mentor Ian Mackay elas 98aastaseks. Kui ta sai 70, siis ta ütles mulle: „Tead, Raivo, seni ma suutsin õhtul kella 11-ni tööd teha. Nüüd ma pean kell 7 ära lõpetama.“ Selline töö, kus on kogu aeg midagi mõelda ja teha, hoiab inimese vormis.

Temalt õppisin ma väga palju, ka seda, kuidas olla inglise aristokraatia seltskonnas. Meil jäi eriline side – vahetasime jõulukaarte jne. Ka tema poeg ja pojatütar on tuntud immunoloogid, ilmselt kandus huvi edasi.

Nagu ka minul oli isaga – midagi tema tööst jäi mulle külge, nii et tundsin – arstiteadus ei ole võõras ala.

### Rasvumise medikamentoosse ravi soovitus

Rasvumine on 21. sajandil võtmas pandeemia mõõtmeid. USA spetsialistide hinnangul on riigis rasvunud või ülekaalulisusega seotud tervisehäiretega praktiliselt 50% elanikkonnast. Ameerika gastroenteroloogide assotsiatsiooni multidistsiplinaarne tööühik avaldas hiljuti soovitusel medikamentoosseks raviks, mida rakendada pikaajaliselt lisaks aktiivse eluviisi ja range dieedi järgimisele rasvumise (kehamassiindeks (KMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ja

ülekaalulisusega (KMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>) seotud tervisehäirete korral.

Ekspertide hinnangul on rasvumise korral kehakaalu langetavad mõõduka tõendusega ravimid glükagoonpeptiidi retseptori 1 (GLP1) agonistid semaglutiid annuses 2,4 mg ja liraglutiid annuses 3,0 mg, mis stimuleerivad insuliini sekretsiooni, ning tsentraalse toimega söögiisu vähendavad pikatoimelised kombinatsioonravimid fentermiin-topiramaat ja naltreksoon-bupropioon. Kehakaalu langetavatest madala tõendusastmega ravimitest võib ekspertide hinnangul rasvumise korral kasutada fentermiini ja

dietüülpropiooni. Orlistaati ei soovita ekspertide rühm loetletud näidustustel kasutada.

Soovitatud ravimitest on mugavam kasutada semaglutiidi, mida manustatakse lihasesisesi 2,4 mg kord nädalas. Liraglutiidi süstitakse lihasesisesi kord päevas, teisi loetletud preparaate manustatakse tablettidena enamasti mitmel korral päevas.

### REFEREERITUD

Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 2022;163:1198–225.

## LÜHIDALT