

Testien kehittäjät tahtovat **Koronan kuriin**

■ **Suomalaiset yritykset ja tutkimuslaitokset rakentavat nyt rintan uusia koronavirustestejä, sillä laajamittainen testaus on avaintekijä epidemian hallitsemisessa.**

SISKO LOIKKANEN

Vaikka vakavan pandemian mahdollisuutta oli väläytelty jo vuosia, uusi koronavirus Sars-CoV-2 yllätti maailman.

Vasta kriisin puhjettua alettiin ymmärtää, että varoitukset olisi sittenkin pitänyt ottaa tosissaan ja aloittaa varautuminen hyvissä ajoin ennakkoon.

Suurin yllätys monille oli, että jo pandemian alkuvaiheessa tulee huutava pula monenlaisista tarvikkeista ja suojavarusteista.

Seuraavaksi herättiin siihen, että tarvittiin testejä, joiden avulla virus voitaisiin tunnistaa ja tartunnankantajat eristää.

Näin pula laajeni koskemaan testien valmistusta, niissä käytettäviä kemikaaleja eli reagensseja sekä testauslaboratorioita ja niiden analyysikapasiteettia.

Suomella on onnekseen eturivin diagnostiikkayrityksiä, jotka ryhtyivät välittömästi rakentamaan ja tuottamaan omia koronatestejä.

Testien kehittäjät ja käyttäjät joutuivat kuitenkin karvaasti kokemaan, että kun tilanne oli sama muissakin maissa, tavaraa ei riittänyt kaikille.

Myös monet testilaitteiden tekniset osat olivat äkkiä kortilla. Yksinkertaisimpienkin esineiden saatavuus on kärsinyt, kun kysyntä on paisunut entisestä moninkertaiseksi.

”Kaikki testivalmistajat eivät ole saaneet edes tavallisia näytetikkujen kuljettamiseen käytettäviä muoviputkia, kun ne ovat yrittäneet niitä hankkia”, kuvailee molekyyli diagnostiikkayritys Mobidiagin toimitusjohtaja **Tuomas Tenkanen**.

”Jotkut taas eivät pysty käyttämään testejä, koska ei ole tarvittavia reagensseja.”

Tavarasta kilpaillaan kuin mustan pörssin huutokaupassa konsanaan.

”Yhdysvallat maksaa aineista jopa nelinkertaisia hintoja.”

Tenkasen mielestä kriisitilanteessa korostuu omavaraisuuden ja paikallisten toimijoiden merkitys.

”Suomella on oltava enemmän omavaraisuutta. Niiden, joiden tehtävänä on huolehtia asiasta, pitäisi nyt huomata tämä.”

Mobidiag ei jäänyt aikailemaan, vaan tarttui oitis toimeen.

”Me olemme jo tilanneet muotteja muoviputkien valmistusta varten, ja niitä aletaan pian tuottaa Suomessa.”

Tavarasta kilpaillaan kuin mustan pörssin huutokaupassa.

Espoolaisyritys on itse kehittänyt materiaalin, jota putkeen tarvitaan. Yrityksellä on omasta takaa sekä liuokset että raaka-aineet.

”Pystymme näin valmistamaan helposti hurjan määrän testejä.”

Laitteiden asennus vauhdissa

Reipas vauhti on tuottanut tulosta, ja Mobidiagin koronaviruksen tunnistava testi on valmiina. Myös viranomaiset ovat toimineet ripeästi, jotta keskeisen tärkeät lääkkeelliset tuotteet saadaan terveydenhuollon käyttöön mahdollisimman pian.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea myönsi heti huhti-

kuun puolessavälissä Mobidiagin uudelle testille poikkeusluvan, jonka turvin sitä voidaan myydä Suomessa.

Amplidiag-niminen testijärjestelmä on tarkoitettu suurille näytemäärille. Alustalla voidaan tutkia kerralla 48 näytettä, ja tulokset tulevat kolmessa tunnissa.

Huhtikuun loppupuolella yhtiön testauslaitteita asennettiin jo kovaa vauhtia Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin yksiköihin.

”Olemme tällä hetkellä asentaneet Suomeen noin 4 000 testin päiväkapasiteetin. Se edustaa yli puolta maan koko kapasiteetista”, Tenkanen laskee.

Kotimaan turvaamisen lisäksi Mobidiag pyrkii viemään testinsä myös muihin Pohjoismaihin, Ranskaan ja Isoon-Britanniaan.

Yhtiöltä on lähiaikoina tulossa myös toinen koronatesti, joka on suunnattu pienempiä näyte-eriä ja yksittäisiä testauksia varten. Molemmat testilaitteet tekevät analyysin kaikki vaiheet samassa yksikössä.

Koronaviruksen tunnistavissa testeissä hyödynnetään pcr-tekniikkaa (polymeraasiketjureaktio, *polymerase chain reaction*), jolla pätkä virusspesifistä dna:ta monistetaan miljardikertaiseksi.

”Se on suoraviivaista standarditekniikkaa”, Tenkanen sanoo.

Geenimonistusmenetelmä on hänen mukaansa sekä tarkka että erittäin herkkä, kunhan näyte vain on otettu oikein.

Näyte testiä varten otetaan näytetikulla testattavan nenänielusta. Sen jälkeen näytteestä eristetään virukset. Viruksen rna:sta tehdään käänteiskopioijaentsyymien (rt, *reverse transcriptase*)

» » »

Mobidiag Oy:n toimitusjohtaja Tuomas Tenkanen patistaa Suomea nostamaan jatkossa omavaraisuuttaan. "Myös paikallisten toimijoiden merkitys korostuu kriisitilanteessa", hän sanoo.





Mobidiagin tuotekehitystä. Yhtiön testauslaitteita on asennettu Suomeen jo laajalti.

Mobidiag Oy

» » »

avulla vastaava dna, jota sitten monistetaan pcr-laitteessa.

Monistuksessa muodostunut dna detektoidaan eli havaitaan fluoresenssisignaalin avulla. Menetelmässä tunnistukseen käytetään kahta koronavirukselle spesifistä kohtaa rna:ssa.

”Ratkaisevaa on, että yritys hallitsee koko tuotantoketjun ja kaikki valmistusvaiheet itse. Se pärjää, jolla on kokonaisuus hallussa”, Tenkanen sanoo ja tähdentää, että Mobidiag valmistaa pcr-testaukseen tarvittavat entsyymitkin itse.

”Näin emme ole niiden osalta riippuvaisia ulkomaisista toimittajista.”

Oma versio geenimonistustestistä

Myös turkulainen molekyyliagnostiikan yritys Abacus Diagnostica on saanut valmiiksi oman koronavirustestin, joka sekin perustuu rt-pcr-menetelmään.

Testi on paraikaa koekäytössä koti-

maassa ja ulkomailla. Yhtiö toivoo, että sillä on jo tämän lehden ilmestymisen aikoihin Fimean poikkeuslupa tuotteen myyntiin Suomessa.

Abacuksen koronatesti analysoidaan yhtiön itse kehittämällä GenomEra CDX -laitteella, joita on käytössä sairaaloissa Suomen lisäksi muuallakin Euroopassa sekä Lähi-idässä ja Hongkongissa.

Turun yliopiston spinoff-yrityksen testeillä voidaan havaita erilaisia infektiautien aiheuttajia monenlaisista näytemateriaaleista. Uuden koronaviruksen diagnosointia varten tarvitaan nielusta tai nenänielusta otettu näyte.

Näytteen sisältämän koronaviruksen voi Abacuksen testissä käyttää lähes sellaisenaan, ilman aikaa vievää rna:n eristystä.

”Esikäsittelyn aikana näyte kuumentetaan kahden millilitran esikäsittelyputkessa 90 celsiusasteessa viiden minuutin ajan, jolloin viruksen rna vapautuu viruksen kuoresta”, kuvailee yhtiön tuotekehityspäällikkö **Antti-**

Heikki Tapio.

”Olemme kehittäneet reagensseja niin, että tämä vaihe toimii hyvin.”

Varsinainen analytiikka tapahtuu monistamalla ja tunnistamalla fluoremetrisesti viruksen geenisekvenssistä osia, jotka ovat tyypillisiä juuri uudelle koronavirukselle.

”Omaa innovaatiotamme on se, kuinka olemme valinneet nuo sekvenssit, sekä lisäksi näytteen nopea esikäsittely ja reagenssien kuivausteknologia”, Tapio kertoo.

Samasta näytemateriaalista on mahdollista testata Abacuksen toisella testillä myös influenssa- ja rs-virukset.

”Reagenssihi” testi pian tutkimuskäyttöön

Myös toinen turkulaisyritys, nopeaan diagnostiikkaan erikoistunut ArcDia International rakentaa kiivaasti omaa analyysimenetelmäänsä koronavirustartunnan tunnistamiseen.

Se lisätään mukaan yrityksen omalle mariPOC-testialustalle, jolla on ennestään parisenkymmentä erilaista menetelmää hengitystie- ja suolistoinfektioiden osoittamiseen.

ArcDian testejä käytetään erityisesti yksityisissä perusterveydenhuollossa mutta myös useissa julkisissa laboratorioissa, sairaalaosastoilla ja päivystyksessä ympäri Suomea.

”Uuden koronavirustestimme saamme tutkimuskäyttöön muutaman viikon kuluttua”, lupaa tuotekehitysjohtaja **Janne Koskinen.**

ArcDian menetelmät eivät hyödynnä polymeerasiketjureaktiota. Sen sijaan ne perustuvat Turun yliopistossa tehtyihin tutkimuslöytöihin.

Koronatestin nenänielunäyte liuotetaan nesteeseen koeputkessa, minkä jälkeen automaattilaite annostelee liuosta putkesta testikasetin kuoppiin. Ne sisältävät reagenssivasta-aineella päällystettyjä kolmen mikrometrin hiukkasia, joihin viruksen nukleoproteiini kiinnittyy.

Lisäksi kuopissa on fluoresenssileimalla varustettua vasta-ainetta, joka sekin takertuu virusproteiiniin, mikäli näyte on positiivinen.

Näin mikrohiukkasen pinnalle syntyy rakennelma, jossa on sekä vasta-ainetta, viruksen proteiinia että siihen kiinnittynyttä fluoresenssileimattua vasta-ainetta. Mittaukseen käytetään kaksoisfotoniviritteistä fluoresenssia,

Vasta-ainetesti kertoo, onko

Koronatauti sairastettu

Akuutin virustartunnan osoittavien testien lisäksi on tarvetta myös testeille, jotka paljastavat, onko henkilö jo sairastanut koronataudin.

Jo sairastettu covid-19-tauti voidaan havaita ihmisen verinäytteestä tehtävän testin perusteella. Testi kertoo, onko elimistöön muodostunut viruksen vasta-aineita.

Aivan tuoreet tartunnat eivät testissä näy, koska vasta-aineiden muodostumiseen kuluu muutamia viikkoja.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL on kehittänyt vasta-ainetestausta varten omat menetelmänsä, joiden avulla se on ryhtynyt selvittämään, kuinka laajalle koronavirus on väestössä levinnyt.

Tutkimukseen osallistuvien näytteistä mitataan vasta-aineita kaksivaiheisella testauksella.

”Seulontatesti mittaa vasta-aineiden esiintymistä seeruminäytteistä fluoresenssiin perustuvalla menetelmällä”, kertoo THL:n erikoistutkija **Merit Melin**.

Näytteistä voidaan selvittää joko samanaikaisesti tai erikseen vasta-ainepitoisuus usealle eri antigeenille.

Koronavirustutkimukseen osallistuvien näytteistä tutkitaan, onko niissä Sars-CoV-2-viruksen rakenteita tunnistavia vasta-aineita.

Menetelmässä koronaviruksen antieneja, esimerkiksi nukleoproteiinia tai spike-glykoproteiinia, kiinnitetään mikrohelmien pintaan. Näytteen mahdollisesti sisältämät IgG-, IgM- tai IgA-vasta-aineet tunnistetaan fluoresoivalla leimalla varustetulla vasta-aineella.

Samantapaisia testejä on käytetty

THL:ssa rokotevasteiden arvioimiseen. Seulontatesti löytää koronavirusinfektion seurauksena syntyneet vasta-aineet varsin herkästi.

Testi saattaa kuitenkin antaa myös väärän positiivisen tuloksen, sillä se voi reagoida vasta-aineisiin, jotka ovat muodostuneet tavallisia hengitystieinfektioita aiheuttavien koronavirustartuntojen seurauksena.

Positiiviset seulontanäytteet tutkitaan siksi myös tarkemmalla mikro-neutralisaatiotestillä. Sen antama tulos kertoo luotettavasti, ovatko vasta-aineet juuri covid-19-tartunnan tuottamia.

”Testissä mitataan vasta-aineiden kykyä sitoutua viruksen pintaan ja estää elävän viruksen kiinnittymistä soluihin ja solutuhoa epiteelisoluviljelmässä”, Melin kertoo.

THL:n tarkoituksena on myös mitata vasta-aineiden määrää ja seurata sitä, kuinka pitkään vasta-aineet elimistössä säilyvät.

”Neutraloivat vasta-aineet hyvin todennäköisesti suojaavat uudelta tar-

tunnalta ainakin lyhyellä aikavälillä”, Melin sanoo.

Testattavat valitaan satunnaisotannalla

THL valitsee testattavat ihmiset satunnaisotannalla. Viikoittain on tarkoitus kerätä näytteet noin 750 hengeltä, aluksi pääkaupunkiseudulta, jossa koronataartuntoja on eniten.

Tutkimukseen valitaan tasapuolisesti miehiä ja naisia eri ikäryhmistä. Alkuvaiheessa testejä tehdään kuitenkin lähinnä työikäisille eli 18–69-vuotiaille.

Näytteet otetaan sairaanhoitopiirien omissa laboratorioissa. Niiden analysoinnista vastaa THL, joka on valmistautunut tutkimaan noin 150 näytettä päivässä.

Tutkimusta jatketaan vuoden loppuun asti, ja sen tuloksia arvioidaan reaaliaikaisesti.

”Tuloksia käytetään päätöksenteon tukena, kun mietitään, millaisia toimenpiteitä tarvitaan epidemian eri vaiheissa.”



Vasta-ainetestit tehdään verinäytteistä.

joka paljastaa virusta sisältävät näytteet.

”Tulos saadaan noin kahdessakymmenessä minuutissa, joten lääkäri voi kertoa diagnoosin potilaalle melkein heti.”

Janne Koskinen pitää menetelmän etuna sen ”reagenssihiyyttä”.

”Kalliita reagensseja tarvitaan hyvin vähän”, korostaa myös yhtiön toimitus-

johtaja **Vesa Kemppainen**.

Tästä seuraa, ettei yritys usko pandemiatilanteessakaan joutuvansa karsimään reagenssien puutteesta.

Myös oireettomat kiinni pikatestillä

Uuden koronaviruksen aiheuttama covid-19-tauti on siinä mielessä hankala,

että sen voi sairastaa myös huomamattaan. Aina ei ilmene mitään oireita.

Tällöin voi käydä niin, että ihminen tartuttaa sairautta eteenpäin tietämättään. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL on arvioinut, että koronataapauksia voi todellisuudessa olla jopa kymmeniä kertoja enemmän kuin niitä on diagnosoitu.

» » »

Tervetullut on siksi pikatesti, joka tunnistaa myös oireettomat ja varhaiset koronaviruksen kantajat. Sellaista kehittää Teknologian tutkimuskeskus VTT yhdessä Helsingin yliopiston ja jatkossa mukaan tulevien suomalaisten diagnostiikkayritysten kanssa.

Helsingin yliopistosta tutkimukseen osallistuvat professori **Anu Kanteleen** ja professori **Olli Vapalahden** ryhmät.

”Tavoitteenamme on halpa, nopea testi, joka antaa tuloksen alle 15 minuutissa ja jota voidaan valmistaa massatuotantona”, paaluttaa tutkimusalueen johtaja **Jussi Paakkari** VTT:stä.

Tutkimuskeskuksen mukaan uutuudesta tulee kustannuksiltaan merkittävästi edullisempi kuin nykyisin saatavilla olevat testit.

Pikatesti perustuu virusantigeenien eli viruksesta peräisin olevien proteiinien määrittämiseen nenänielunäytteestä. Antigeeni osoitetaan vasta-aineilla, joita VTT parhaillaan kehittää.

Tutkimuskeskus pyrkii löytämään sellaisia vasta-aineita, jotka tunnistavat mahdollisimman hyvin juuri Sars-CoV-2-viruksen antigeenit.

Vasta-aineiden tunnistuskyky perustuu niiden kolmiulotteiseen rakenteeseen.

”Vasta-aineen pitää pystyä tunnistamaan koronaviruksen proteiini niin tarkasti, että se sitoutuu siihen kuin avain lukkoon”, kuvailee VTT:n tiimipäällikkö **Leena Hakalahti**.

Virusproteiinit tuotetaan bioteknologisin menetelmin bakteereissa, jolloin itse virusta ei tarvita lainkaan. Tämä tekee työskentelystä turvallisempaa.

Jussi Paakkarin mukaan uutuus tuo ennen muuta lisää testauskapasiteettia. Sitä tarvitaan mahdollisesti pitkäksi venyvän epidemian etenemisen seurannassa.

”Pikatestin tarkoituksena on varmistaa testien riittävä saatavuus myös epidemian jatkuessa”, Paakkari sanoo.

VTT arvioi, että testin ensimmäiset versiot voivat parhaimmillaan valmistua ensi syksyn aikana.

Toimijoiden yhteistyöllä eteenpäin

Koronaepidemian pitäminen aisoissa vaatii valtavaa ponnistelua ja yhteistyötä julkisen sektorin ja yritysten välillä. Se on eri toimijoiden mielestä lähtenyt liikkeelle melko juohevasti.



Abacus Diagnostica Oy

Abacus Diagnostican kehittämä koronatesti on parhaillaan koekäytössä.

Mobidiagin Tuomas Tenkasen mukaan poikkeustilanne on luonut yhteisöllisyyttä esimerkiksi julkisten ja yksityisten sairaalalaboratorioiden välille.

”Yhteistyö on aktiivista ja lisääntynee jatkossa. Saattaa olla, että tästä seuraa uusia toimintamalleja”, hän pohtii.

Myös Synlab Suomen toimitusjohtajan **Aarne Aktanin** mukaan yhteistyö julkisen sektorin ja yksityisten laboratorioiden välillä toimii varsin hyvin.

Kansainvälinen laboratoriojätti on analysoinut koronatestejä Tallinnan yksikössään, jonne näytteitä on kuljettu Suomestakin.

Testaustarpeen kasvaessa yhtiö päätti käynnistää testien analytiikan myös Kivihaan laboratoriossaan Helsingissä.

”Kivihaan laboratoriossa on ennestään laitteet testausta varten, mutta vuorosuunnittelun olemme panneet uusiksi”, Aktan kertoo.

”Tavoitteemme on 500 testiä vuoro-

kaudessa, mikä näyttää hyvin realistiselta.”

Näytteet Synlabin laboratorioon Helsinkiin tulevat koko Suomen alueelta, sekä yksityiseltä että julkiselta puolelta.

Myös Aktan tunnistaa reagenssien osalta vaikeutuneen tilanteen.

”Reagensseja ja näytteenottovälineistöä on saatavilla, mutta hinnat ovat nousseet merkittävästi. Hintataso on moninkertaistunut helmikuusta”, hän kertoo.

”Me olemme kuitenkin luultavasti Euroopan suurin ostaja näillä markkinoilla, mikä keskimäärin helpottaa tilannetta.”

Synlab aikoo aloittaa myös vasta-ainetestien tekemisen.

”Testaamme sitä parhaillaan ja käynnistämme toiminnan piakkoin. □

Kirjoittaja on kemian diplomi-insinööri ja tiedetoimittaja.
sisko.loikkanen@gmail.com