

РЕЦЕНЗИЈА
НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „ВОВЕДУВАЊЕ НА МЕТОДА
ЗА ОБЕЛЕЖУВАЊЕ И КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ НА ⁹⁹МТС- ТЕСТРОТЈУД,
РАДИОФАРМАЦЕВТИК ЗА ВИЗУЕЛИЗАЦИЈА НА НЕВРОЕНДОКРИНИ
ТУМОРИ“ ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука број 0206-475/5 од 13.7.2021 година, донесена на 51. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Воведување на метода за обележување и контрола на квалитет на ⁹⁹mTc- Tectrotyd, радиофармацевтик за визуелизација на невроендокрини тумори“ пријавена и изработена од кандидатката м-р Арменд Јашари, во состав:

- проф. д-р Бистра Ангеловска – претседател;
- проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска – член, ментор;
- проф. д-р Дашнор Небиа – член, екстерен ментор;
- проф. д-р Биљана Ѓорѓеска – член;
- проф. д-р Ивица Смоковски – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов:

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторската дисертација која е пријавена и изработена од кандидатот м-р Арменд Јашари претставува оригинален труд кој согласно со програмата на третиот циклус на студии на студиската програма Фармацевтски науки е напишана е на 131 страници, А4 формат, со вкупно 12 табели, 45 слики, 154 литературни цитати.

Дисертацијата ги опфаќа следните поглавја: Краток извадок на македонски и англиски јазик, Листа на кратенки, Вовед со преглед на литература, Цели на истражувањето, Експериментален дел во кој се опфатени материјалите и методите на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во понатамошниот тек од овој извештај е даден краток осврт за секое поглавје од докторската дисертација.

Во **Воведот** кандидатот дава исцрпни податоци од литературата и нè воведува во проблематиката опфатена во докторската дисертација фокусирана на воведување на нов радиофармацевтик за визуелизација на невроендокрини тумори, ⁹⁹mTc-Tectrotyd и стандардизација и валидација на процедурите за контрола на квалитетот, наменети за користење во Одделот за нуклеарна медицина во Клиничкиот центар во Приштина.

М-р Арменд Јашари успева преку еден континуитет во презентирање на податоци од литературата нè воведо во неговото поле од интерес и целите на докторската дисертација објаснувајќи како да се постигне високоспецифично врзување на воведениот радиофармацевтик во патолошките лезии и обезбеди безбедност по примената на овој релативно нов радиофармацевтски препарат. Тој ја потенцира неопходноста да се обезбеди и воведо стандардна, валидирана и соодветна контрола на квалитетот. Заради ова беше потребно да се предложат, воведат и да се стандардизираат најсоодветните методи за контрола на квалитетот. Во натамошниот дел на воведот врзан за преглед на литературата, кандидатот се осврнува на етиопатогенезата на невроендокрините тумори кои се тумори на хетерогена група на епителни неоплазми и потекнуваат од клетките на системот APUD (клетки DNES - група на навидум неповрзани ендокрини клетки). Тие можат да се лоцираат во различни органи - хипоталамус, хипофиза, тироидна жлезда и гастроинтестинални тракт. Тие растат бавно и затоа не се лесни за откривање и докажување. Невроендокрините тумори (НЕТ) имаат експресија на мултипли сомастатински рецептори (SSR1 до SSR5). Сомастатински рецептор тип 2 (SSR2) е јасно доминантен.

Посебно местововедниот дел заема улогата на сцинтиграфија на соматостатинските рецептори (SRS) која беше користена за откривање на окултни примарни тумори и метастатски лезии и се сугерира дека тоа треба да биде прва визуелизациона процедура, дури и пред КТ и МРИ. Овие рецептори претставуваат молекуларна основа за клиничка употреба на соматостатински аналози при дијагностика и третман на ендокрини тумори. 3 соматостатински аналози, NOC, TOC и TATE беа конјугирани во металниот хелатор DOTA и обележувани со радиометали - ^{111}In , ^{90}Y и ^{68}Ga . Во воведниот дел кандидатот се осврнува на литературните податоци од можноста за воведување и ефикасноста на радиофармацевтик кој би бил обележан со технециум-99m и при тоа користи хелатор HYNIC, како најсоодветен за одржување на стабилноста на соматостатинскиот аналог.

Во воведот докторандот истакнува дека радиоактивните пептиди базирани на структурата на соматостатин, претставуваат голем предизвик и се иднината за визуелизација, дијагностика и терапија на невроендокрините тумори, бидејќи се специфични и имаат механизам на интеракција рецептор-лиганд. Имаат поголема стабилност бидејќи не се природни и потешко доаѓа до промена на редоследот на аминокиселините во нивниот состав.

Во воведниот дел се застапени сите литературни податоци потребни за реализацијата на оваа студија која беше базирана на идејата да се има добар безбеден нов радиофармацевтски производ, користејќи радиофармацевтски кит, со хемиски состав HYNIC-D-Phe1, Tyr3-Octreotide познат како како $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC / $^{99\text{mTc}}$ -Tektrotyd. Тој е индициран за дијагноза на патолошки лезии во кои има висока експресија на рецепторите на соматостатин (особено подтиповите 2 и, во помала мера, поттиповите 3 и 5) преку постапките за нуклеарно-медицинска визуелизација. Физичките карактеристики на користениот изотоп – технециум-99m $^{99\text{mTc}}$ детално елаборирани се соодветни за системите за детекција - СПЕКТ давајќи помало озрачување на пациентот и обезбедуваат подобар квалитет на сликата со помали дози на зрачење.

Оваа дисертација преку понови сознанија во литературата и потребите кои од тоа се наметнуваат ја прикажува важноста од користење на нови радиофармацевтски препарати обележани со технециум-99m во институции во институции каде што нема достап на позитронска емисиона томографија.

Бидејќи не постои монографија во Европската фармакопеја, поглавјето за примената на техники за идентификација и методите за контрола на квалитетот даде литературен преглед како истите пред да се користат како да се стандардизираат и оптимизираат, следејќи ги начелно препораките на производителот. Во воведниот дел докторандот се осврнува на сите можни методи кои би ги дале најсоодветните резултати во услови на болничка радиофармација. Готовиот препарат после реализираната контрола на квалитет беше аплициран на пациенти и визуелизацијата беше направена со техника на цело тело и СПЕКТ на одбраните делови од телото во периоди 1 и 4 часа по апликација.

Делот за улогата на нуклеарната медицина и техниките за визуелизација, посебно единечната фотонска емисионата томографија (СПЕКТ) и користењето на технециум-99m ја потврдуваат хипотезата дека истите даваат веродостојна интерпретација на невроендокрините тумори и таму каде ПЕТ не е достапен.

Реализацијата на предвидените цели детално се презентирани и објаснета во експерименталниот дел прикажан преку користени **Материјали за анализа, Методи и инструменти** и во делот за начинот на обработка на добиените резултати преку соодветна анализа.

По обемниот литературен преглед следува делот во кој кандидатот опширно и прецизно го претставува **Предметот на истражување**. Предмет на истражување беше да се воведат нов препарат за визуелизација на невроендокрини тумори $^{99\text{mTc}}$ -Tectrotyd во Одделот за нуклеарна медицина во Приштина и стандардизација и валидација на процедурите за контрола на квалитетот.

Целите на трудот се дефинирани прецизно и преку нив јасно се прикажани тезите за испитувањето и изработката на истражувањето преку кои кандидатот прикажува воведување на нов препарат за визуелизација на невроендокрини тумори $^{99\text{mTc}}$ -Tectrotyd.

Целите содржат:

1. Стандардизација на постапката за обележување во радиофармацевтска лабораторија на Оддел за нуклеарна медицина согласно со спецификација од производителот и постапките за контрола на квалитет после радиоактивно обележување, а пред апликација на пациентот;
2. Стандардизација и валидација на постапките за контрола на квалитет по радиоактивно обележување, а пред апликација на пациентот преку креирање на стандардни оперативни постапки;
3. Биолошката дистрибуција кај пациент по апликација е краен параметар – толкување дадено од страна на специјалист по нуклеарна медицина за физиолошка и/или патолошка дистрибуција.

Реализацијата на предвидените цели, од страна на кандидатот м-р Арменд Јашари, детално е презентирана и објаснета во поглавјето **Материјали на истражувачка работа** презентирајќи ја истовремено и методологијата на работењето, како и начинот на **обработка на добиените резултати**.

За реализација на научната цел користени се податоци од литературата и резултати од употребата на други радиофармацевтски препарати во клиничка пракса, воведување и стандардизирање постапки за нивна контрола на квалитет, специфичен и кој ја гарантира хемиската стабилност на продуктот.

Докторската дисертација навлегува во актуелна тема врзана за користењето на радиоактивниот изотоп технециум-99м за обележување на нови таргет молекули, кои со својата специфичност, па дури и достапност можат да бидат во предност на сите останати нуклеарно-медицински модалитети.

Докторандот преку познавањето на карактеристиките на овој изотоп, знаењето да се најде најсоодветен начин за негова идентификација како составен дел на голем број радиофармацевтски препарати, неговата хемиска разноликост, се решава да даде свој придонес во промената на перспективата на единечна фотонска емисиона томографија (СПЕКТ).

Посебни физички и хемиски својства го прават технециумот-99м особено погоден за медицинска визуелизација. Со употреба на молекуларни проби обезбедува брза и неинвазивна евалуација на функцијата, физиологијата и/или патологијата на органите.

Напредокот на координативната хемија на технициум во последните 20 години, во комбинација со неодамнешниот напредок во технологиите за детектори и алгоритмите за реконструкција, ја прават просторната резолуција на СПЕКТ споредлива со онаа на ПЕТ, дозволувајќи им на технециумските радиофармацевтските препарати да имаат важна улога во нуклеарната медицина и да бидат особено соодветни за молекуларна визуелизација.

Резултати добиени од м-р Арменд Јашари покажуваат дека сцинтиграфијата на невроендокрините тумори со ^{99m}Tc -Tectrotyd е корисна метода за дијагностицирање, одредување на стадиум на болест и следење на пациентите по примена на терапија за кои постои сомневање дека имаат невроендокрини тумори. Преку изработката на оваа студија се добија резултати кои ќе го зголемат квалитетот на дијагнозата и последователната терапија на невроендокрините тумори. Воведувањето на новиот радиофармацевтски препарат ^{99m}Tc -Tectrotyd овозможува навремена дијагноза дури и кога е недостапна позитронската емисиона томографија. За да се постигне високоспецифично врзување и безбедност по примената на овој релативно нов радиофармацевтски препарат, неопходно е да се обезбеди соодветна контрола на квалитетот, што ќе го гарантира истото.

Вредноста на успешна валидација на предложениот метод за контрола на квалитет е двојна: Прво, ја зголемува свеста за важноста од валидацијата кај персоналот, и второ, се воведува економичен и специфичен метод, достапен за користење во кои било оддели за нуклеарна медицина.

Од практична гледна точка, се надева дека ова истражување ќе укаже на важноста од користење на нови радиофармацевтски препарати обележани со технециум-99м, како во овој случај ^{99m}Tc -Tectrotyd, кој особено придонесува за дијагноза на малигноми кај кои

соматостатинските рецепторите се прекумерно изразени (особено поттип 2 и, во помала мера, поттип 3 и 5) и кои може да се визуелизираат со него.

Може да се види дека ^{99m}Tc -Tectrotyd ја подобрува дијагностичката ефикасност во визуелизацијата на GEP-NET неоплазмите кои прекумерно ги изразуваат соматостатинските рецептори и придонесува за избор на оптимална терапевтска процедура. Односот на ризикот од корист е од клиничка гледна точка јасно позитивен.

За да биде сигурен во композицијата и стабилноста на формируваниот технициумски комплекс на радиофармацевтикот ^{99m}Tc -Tectrotyd, докторандот воведо:

- Метода за одредување на радионуклидната чистота и радиохемиската чистота на генераторскиот елуат. Ова посебно беше важно за радиофармацевтици чии форми на кит содржат мало количество на калаен хлорид кој се користи заредукција технициумот и негово врзување за специфичниот лиганд.
- Метода за одредување на радиохемиска чистота. Инстант тенкослојната хроматографија беше користена како брза, достапна и лесно изводлива метода за проверка на радиохемиската чистота. Резултатите покажаа дека над 95% од радиоактивноста се наоѓа врзана за специфичната таргет молекула и дека препаратот може да биде користен во клиничка студија.

Овој однос кандидатот го преземал од претходно добиените резултати во институциите во кои го работеше докторатот, кои биле предмет на истражување и се публикувани во релевантни списанија со фактор на влијание како оригинални.

Во поглавјето **Литература**, кандидатката наведува околу 154 референци од понов датум кои се однесуваат на оваа проблематика. Овој податок, уште еднаш ја подврдува актуелноста на проблемот и потребата од понатамошни истражувања.

Научен придонес

Придонесот во науката на оваа докторската дисертација се состои во воведување на нови радиофармацевтски препарати за СПЕКТ.

Добиените резултати ја потврдуваат тезата дека воведувањето на нови радиофармацевтски препарати во клиничката пракса е долгорочен процес и дека секој чекор мора да биде научно дефиниран, образложен и приспособен преку употребата на радиофармацевтски препарат во оптимизирање на дозирањето за оние кои се клинички одобрени и поставување или потврдување на сите кои се во фаза на развој.

Кандидатот преку добро дефинирани и меѓусебно поврзани и усогласени истражувања, користење на релевантни знаења од претходно воведени, стандардизирани и валидирани методи за контрола на квалитет на радиофармацевтски препарати кои се користат во редовната нуклеарно-медицинската практика потврди дека постои утврдена зависност од квалитетот на радиофармацевтикот и неговата дистрибуција кај пациентот после негова апликација и специфичната локализација во патолошките промени. Процесот на обележување со радиоактивен изотоп, постоењето на радиохемиски видови како резултат на несоодветното формирање на радиоактивниот комплекс и негова идентификација преку воведување на соодветни аналитички техники се клучни параметри за нормалната дистрибуција при воведување на нов радиофармацевтик во клиничката пракса.

Кандидатот смета дека доколку нема соодветна монографија во важечка фармакопеја, процесот на воспоставување на метода за идентификација на радиофармацевтскиот препарат, како и одредување на неговата пред сè радиохемиска чистота, треба да биде внимателен, добро поставен, поткрепен со литературни податоци, приспособен на методологијата и опремата достапни во лабораторијата во која се работи и усогласен со добрата лабораториска практика и водичите за добрата радиофармацевтска практика. Треба да се воведо метода која треба да биде валидирана и репродуцибилна, брза за изведување и усогласена со физичките и хемиските карактеристики на радиоактивниот изотоп кој е користи и лигандот кој се обележува.

Докторската дисертација изработена под менторство на проф. д-р Емилија Јаневиќ-Ивановска, редовен професор на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце

Делчев“ во Штип, како интерен ментор, и проф. д-р Дашнор Неба, вонреден професор по Фармацевтска хемија на Медицинскиот факултет, Оддел за фармација, на Универзитет во Приштина, како екстерен ментор, е успешно завршена.

Трудот е напишан јасно, на научно и стручно ниво, испитувањата и анализите се добро систематизирани, добиените резултати се презентирани на ефективен, концизен и разбирлив начин. Добиените заклучоци се конкретни и самите по себе можат да бидат причина за понатамошни испитувања како во нуклеарно-медицински клинички студии при воведување на нови радиофармацевтски препарати или нивно користење при нови индикации при дијагностика пред сè на малигни заболувања.

Оваа докторска дисертација обработува актуелна тема од фармацијата и медицината, но и сродни медицински и биомедицински науки и содржи податоци од истражувања и литература што се карактеризираат со висок степен на научна и апликативна вредност.

Резултатите добиени во истражувањата дадоа вредности и во исто време индикации дека ова претставува најсоодветен начин за воведување нови дијагностички модалитети во дијагностицирањето на невроендокрините тумори преку користење на постоечка технологија.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Кандидатот пред одбраната на докторската дисертација ги објави следните рецензирани научни трудови:

1. Jashari A, Grozdanovska J, Kaçiu Y, Makraduli L, Adzi-Andov Lj, Janevik-Ivanovska E. (2021). Cost-effective quality control method for radiochemical purity of ^{99m}Tc -Tectrotyd used in a hospital radiopharmacy unit. KNOWLEDGE - International Journal, 49(4), 731–737.
2. Jashari A, Kaçiu Y, Anastasova M, Janevik-Ivanovska E. (2021). The place of Technetium ^{99m}Tc radiopharmaceuticals for imaging of neuroendocrine tumors. KNOWLEDGE - International Journal, 45(7), 1461–1465.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Воведување на метода за обележување и контрола на квалитет на ^{99m}Tc -Tectrotyd, радиофармацевтик за визуелизација на невроендокрини тумори“ и донесе заклучок дека истата претставува оригинален, самостоен, прецизно дефиниран и јасно оформен научен труд со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати.

Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги задоволува и исполнува условите потребни за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на тоа, Комисијата има чест да му предложи на **Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Воведување на метода за обележување и контрола на квалитет на ^{99m}Tc -Tectrotyd, радиофармацевтик за визуелизација на невроендокрини тумори“ пријавена и изработена од кандидатот м-р Арменд Јашари и да одобри јавна одбрана на истата.**

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Бистра Ангеловска,
претседател, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип, с.р.

Проф. д-р Емилија Јаневик-Ивановска,
член, ментор, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, с.р.

Проф. д-р Дашнор Неба,
член, екстерен ментор, Медицински факултет, Оддел за фармација,
Универзитет во Приштина, с.р.

Проф. д-р Биљана Ѓорѓеска,
член, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, с.р.

Проф. д-р Ивица Смоковски,
член, Факултет за медицински науки,
Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип, с.р.