

РЕЦЕНЗИЈА
НА РАКОПИСОТ „ФАРМАЦЕВТСКА БИОТЕХНОЛОГИЈА” ОД ВОНРЕДЕН
ПРОФЕСОР Д-Р КАТАРИНА СМИЛКОВ, ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ,
УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП

Врз основа на одредбите од Статутот и Правилникот за единствените основи за остварување на издавачката дејност на Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, како и Одлуката бр. 2002-186/16 од 281. редовна седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 20.6.2022 година, избрана е Рецензентска комисија во состав:

- **редовен проф. д-р Бистра Ангеловска**, редовен професор на Факултет за медицински науки;
- **вонреден проф. д-р Даринка Ѓоргиева-Ацкова**, вонреден професор на Факултет за медицински науки

за изготвување на извештај, рецензија на приложениот ракопис за издавање на учебник „Фармацевтска биотехнологија” од **вон. проф. д-р Катарина Смилков**, наменет за студентите од интегрираниот прв и втор циклус на студии по Фармација на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип.

По прегледот на ракописот, Комисијата до Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Општи податоци за ракописот: Насловот на учебното помагало е „Фармацевтска биотехнологија”. Насловот на предметот е Фармацевтска биотехнологија, со неделен фонд на часови 2+2+1, деветти семестар, студиска програма Фармација, Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев” – Штип. Име и презиме на авторот на трудот: вон. проф. д-р Катарина Смилков.

Приложениот ракопис е дел од Годишниот план и програма за издавачка дејност на Факултетот за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, усвоен за издавање во 2022 година. Приложениот ракопис за рецензија е во согласност со наставната програма на предметот Фармацевтска биотехнологија и ја опфаќа наставната содржина предвидена во студиската програма за која е наменет.

Податоци за обемот на ракописот: Ракописот се состои од 213 страници во А4 формат, со наведени прилози, односно 56 слики и 27 табели. Во делот за користена литература се цитирани 74 референци од релевантни извори, актуелни во областа и сè до најнов датум. Според обемот на содржината, соодветно на фондот на часови, ги задоволува критериумите според одредбите од Правилникот за единствените основи за остварување на издавачка дејност на Универзитет „Гоце Делчев” и овозможува комплетно покривање на предвидената предметна програма.

Податоци за постоење на сличен или ист наслов: На Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев” – Штип, на е-библиотека нема објавено учебник со ваков или сличен наслов. Исклучок е рецензираната универзитетска скрипта, од истиот автор, чие издание е надградено во овој ракопис, а е издадена во 2018 година.

Во државата и регионот, според наше знаење, не постојат учебници од домашни автори кои ја третираат оваа научна област. Овој учебник одговара на предметната програма по предметот Фармацевтска биотехнологија на студиската програма по Фармација, акредитирана на Факултетот за медицински науки и како таков претставува есенцијално учебно помагало за студентите кои во своите студиски програми го изучуваат овој предмет.

Краток опис на содржината: Учебникот обработува содржини кои се поделени во шеснаесет целини.

Вовед во Фармацевтска биотехнологија – Во оваа целина е претставен преглед на историскиот развој на биотехнологијата и фармацевтската биотехнологија како наука, со преглед на некои од позначајните откриитија кои придонеле за развојот и формирањето на оваа нова област. Дадени се и основните дефиниции за биолошки, биотехнолошки и биофармацевтски производ.

Рекомбинантна ДНК технологија – Во ова поглавје се обработени основите на рекомбинантната ДНК технологија; направен е краток преглед на структурата и функцијата на ДНК и РНК, фазите на транскрипција, транслација и генетскиот код. Дополнително, разгледани се и плазмидните вектори, како важна алатка во рекомбинантната технологија.

Добивање на рекомбинантни терапевтски протеини – Во ова поглавје се разгледани неколкуте пристапи за добивање на рекомбинантни протеини за терапевтска примена: класичниот метод на клонирање и идентификација на променетите клетки, пристапот на клонирање на cDNA. Дадени се основите на полимераза-верижна реакција (PCR) и разгледана е нејзината применливост во биотехнолојата и во медицински цели, воопшто. На крај на поглавјето, преку неколку примери од веќе регистрирани препарати добиени со оваа технологија, се демонстрира применливоста на рекомбинантна ДНК технологија во протеинско инженерство.

Структура и синтеза на протеини – Ова поглавје ги обработува основните карактеристики на структурата на протеините, кои се значајни за биолошката активност на, а и за утврдување на квалитетот на рекомбинантните протеини. Исто така, разгледани се и позначајните посттранслациски модификации на протеините, кои често пати играат улога во активноста на истите, имено процесите на гликозилација, карбоксилација, хидроксилација, сулфатација, амидација.

Природни извори на супстанции со фармаколошко дејство: традиционална примена и примена во рекомбинантната технологија – Оваа целина го разгледува генералниот аспект на примена на живи организми за добивање на фармаколошки активни супстанции, наспроти нивното користење како системи за експресија, т.е. за синтеза на рекомбинантни протеини. Разгледани се карактеристиките на различните микроорганизми - бактерии и габи, потоа растенија, животни, како и различни клеточни култури како основа за производство на супстанции со фармаколошко дејство. Исто така, дадени се и неколку практични примени на биотехнолошки методи во насока на промени во патиштата на природна синтеза на супстанции со фармаколошко дејство.

Цитокини – Во ова поглавје е разгледана големата група на цитокини и нејзините рекомбинантни протеински претставници. Најнапред, направена е класификација на цитокините и преглед на нивната биолошка/физиолошка активност и клиничко значење. Особен акцент е даден на класите клинички важни цитокини, кои можат да се произведуваат со рекомбинантна технологија. Во делот на интерферони, разгледани се класите на интерферони, нивното клиничко значење и карактеристиките на интерфероните произведени со рекомбинантна технологија, како и нивните модификации со ПЕГ. Даден е табеларен преглед на најчесто користените интерферони тип I, заедно со нивните индикации, а разгледана е примената и на IFN- γ . Во делот на интерлеукини, покрај општите карактеристики на оваа фамилија, даден е преглед на биолошките карактеристики на оние интерлеукини кои се произведуваат со рекомбинантна технологија, а имаат клиничкото значење, како IL-2, IL-1 и IL-11. Дополнително, разгледани се опциите за намалување на ефектите на прекумерно експресираниите цитокини. Понатаму, даден е преглед на биолошките карактеристики, клиничката применливост и производството на TNF- α , но и можностите за блокирање на неговата прекумерна експресија. Во делот од ова поглавје, насловен со фактори на раст, даден е акцент на хематопоетските фактори на раст, особено факторите на стимулација на колонии G-CSF, GM-CSF, нивното производство и применливост; обработен е еритропоетинот и разгледани се повеќе пристапи на негово добивање со рекомбинантна технологија, а дополнително е опфатен и тромпопоетинот. Исто така, направен е преглед и на други фактори на раст кои можат да се добијат со

рекомбинантна технологија и имаат клиничка примена, како фактори на раст слични на инсулин, фактор на раст добиен од тромбоцити, фактор на раст на кератиноцити, фактор на раст на нерви и др.

Хормони – Ова поглавје ги обработува хормоните со протеинска структура, кои се произведуваат со рекомбинантна технологија. Најнапред, темелно е обработен инсулинот, како прв рекомбинантен протеински производ, разгледани се методите на негово добивање, пристапите при формулација на инсулински препарати и видовите на инсулини. Потанаму, подетално е разгледано дејството и чекорите на производство на хуманиот хормон на раст, а потоа разгледани се хормоните од групата на гонадотропини и препаратите кои се добиваат со рекомбинантна технологија: FSH, LH, и hCG, како и TSH, хуманиот паратиroidен хормон и калцитонинот.

Деривати на крв и рекомбинантни протеини од крв – После рекапитулација на основите на каскадата на коагулација, во ова поглавје се разгледани карактеристиките и производството на рекомбинантните фактори на коагулација, фактор VIII, фактор IX, фактор XIII и фактор VIIa. Во продолжение на ова поглавје разгледани се карактеристиките и биотехнолошкото производство на неколку рекомбинантни антикоагуланси и тромболитични агенси, како што се: хирудин, антиромбин, тромболитичните ензими (ткивен активатор на плазминоген, стрептокиназа, стафилокиназа, урокиназа). На крај, обработено е класичното добивање и обработка на албумин, како дериват на крв, дополнето со неговото производство во рекомбинантна верзија.

Терапевтски ензими – Ова поглавје ги обработува карактеристиките и биотехнолошкото производство на неколку ензими кои имаат терапевтско значење: аспарагиназа, деоксирибонуклеаза, глюкоцереброзидаза, α -галактозидаза, ензими кои се користат за чистење на рани и дигестивните ензими.

Антитела – Во ова поглавје опишани се препаратите кои содржат поликлонални антитела (антисеруми и имуноглобулини) и нивното добивање. Главен акцент е даден на хибридомната технологија за добивање на моноклонални антитела, структурата и видовите на моноклонални антитела, а разгледани се и поновите генерации на моноклонални антитела (химерни, хуманизирани и хумани), како и начините на нивно добивање. Како дополнување, даден е осврт и на дериватите на антитела: фузиски протеини и фрагменти, кои можат да се добијат со биотехнолошки постапки и имаат терапевтски потенцијал. Во продолжение на текстот, разгледани се можностите за примена на моноклоналните антитела во терапевтски цели, како и фармакокинетските особености на истите.

Вакцини – Поголавјето посветено на вакцините, ги обработува постапките на добивање и составот на двете големи групи на вакцини - класични и вакцини добиени со современи технологии. Обработени се класичните вакцини кои сè уште наоѓаат примена во пракса и објаснети се постапките на атенуација и инактивација. Во делот на вакцини добиени со современа (рекомбинантна ДНК) технологија, опишана е постапката на добивање на првата рекомбинантна вакцина против хепатитис В, а разгледани се можностите за производство и на т.н. јадливи вакцини. Во продолжение, опишани се пептидните вакцини, а разгледани се и векторите кои најчесто се користат при биотехнолошко производство на вакцини. Опишани се адјувансите, нивните карактеристики и применливоста во формулациите на одделни вакцини. Разгледани се методите кои се користат во производството на вакцини, односно: примената на оплодени кокошкини ембриони, примената на клеточни или култури на ткива, примената на трансгенски растенија и примената на рекомбинантна ДНК технологија. Особено внимание е посветено на развојните чекори за производство на вакцини, а опишани се и развојот и производството на вакцините против инфлуенца, СИДА, канцер и COVID-19.

Генска терапија – Во ова поглавје опишани се основните пристапи при генска терапија и дизајнот на системи за генска терапија, методите на доставување на гени и можностите кои генската терапија ги нуди во третман на генетски нарушувања или во тераписки цели. Разгледана е применливоста на генската терапија кај канцер, СИДА, примената на генски вакцини, антисенс-олигонуклеотиди, интерферирачка РНК, рибозими, аптамери. Исто така, разгледани се можностите за примена на генско утредување и примената на CRISPR-Cas9 технологијата во терапевтски цели.

Терапии базирани на клетки и ткива – Ова поглавје ги разработува основите на терапијата базирана на клетки, особено на матичните клетки. Разгледани се различните класи на матични клетки (особено ембрионските и адултните матични клетки) и нивната применливост во клинички цели. Како дополнување, разгледани се и диференцирани клетки и ткива кои можат да се користат во регенеративна терапија или во технологија на адаптивен клеточен трансфер.

Основни процеси во биотехнолошкото производство на рекомбинантни протеини – Во ова поглавје разгледани се особеностите на двете главни фази во биотехнолошкото производство на протеини, фазата на возводно процесирање и фазата на низводно процесирање. Кај фазата на возводно процесирање се опишани главните критериуми според кои се врши избор на систем за експресија, разгледувајќи ги карактеристиките на различните живи системи кои се користат за оваа намена. Опишан е процесот, неопходната опрема и спецификите при култивирање на клетки. Во делот на низводно процесирање, опишани се начините на изолација на протеини од системите на експресија и нивно прочистување, како и постапките и методите за карактеризација и испитување на квалитет на протеински производ добиен со низводно процесирање. Во делот на карактеризација, опишани се спектроскопските (UV, флуоресцентна спектроскопија, FTIR), хроматографските (гел филтрација, реверзно-фазна, хроматографија на хидрофобни интеракции, јоноизменувачка хроматографија), електрофоретските методи (гел-електрофореза, капиларна електрофореза), како и други методи кои се користат за карактеризација на рекомбинантните протеини (анализа на аминокиселински состав, пептидно мапирање, N-терминално секвенционирање, техники за анализа на секундарна и терциерна структура, масена спектрометрија). Во делот на испитување на квалитет на добиениот протеински производ, обработени се и биолошките методи за карактеризација – биоанализите, имунолошките анализи, биоанализите базирани на клетки и испитување на присуство на пирогени, кои се користат за проценка на квалитетот. На крај, разгледани се постапките за обезбедување на микробиолошка чистота како важен сегмент од осигурувањето на квалитет при биотехнолошко производство на протеини.

Формулација на рекомбинантни протеински производи – Во ова поглавје опишани се најнапред биофармацевтските особености на најчестите начини на администрација на рекомбинантни протеини, односно на парентералната, оралната, пулмонарната (инхалациона), назалната и трансдермалната администрација на рекомбинантни протеини. Опишани се најчестите ексципиенси кои се користат во протеински формулации за парентерална употреба и нивната улога во истите. Особен осврт е даден на факторот стабилност на протеини и методите кои се користат за подобрување на стабилноста, од кои подетално е опишана постапката на лиофилизација.

Одобрување за медицинска употреба на лекови добиени со биотехнолошки постапки и биолошки слични лекови (биосимилари) – Имајќи ја предвид специфичноста на производите добиени со рекомбинантна технологија, ова поглавје ги разгледува специфичните аспекти на претклинички, фармакокинетски и фармакодинамски испитувања, испитувања на мутагеност, канцерогеност, клиничките испитувања и нивниот дизајн, како дел од постапките за одобрување на овие производи за примена на луѓе. Во ова поглавје дефинирани се и опишани и биолошки сличните лекови (биосимилари), нивната евалуација во однос на параметрите за квалитет, безбедност и ефикасност и постапката за регистрација на биолошки сличен лек во РС Македонија.

ЗАКЛУЧОК

Ракописот „Фармацевтска биотехнологија“ е наменет за студентите од студиската програма Фармација на Факултетот за медицински науки и се однесува на теоретската едукација на студентите од истоимениот предмет. Се очекува дека овој учебник ќе им помогне на студентите во запознавањето, совладувањето и систематизирањето на знаењата од оваа брзорастечка фармацевтска област.

Предложениот ракопис за универзитетски учебник „Фармацевтска биотехнологија“ за студентите на студиската програма Фармација е материјал кој обезбедува квантум на базични знаења од оваа област кои потоа многу лесно може да се надградат со нови содржини и нови сознанија во зависност од личниот интерес и професионалната определба. Содржи сегменти кои во значителен обем даваат теоретски образложенија на најчесто користените биотехнолошки процеси, поделени во логични целини, дополнети со примери за актуелни биотехнолошки препарати и формулации на кои се темели идниот развој на фармацевтската биотехнологија. Предложениот ракопис обезбедува исполнување на целите и задачите на предметната програма, притоа овозможувајќи им на студентите запознавање и усвојување на еден важен сегмент од фармацевтската наука без кој денес не може да се замисли нивниот професионален развој. Ракописот за учебник по Фармацевтска биотехнологија цитира како основна, така и најсовремена литература со понов датум, со што на студентите им се презентирани најновите сознанија од оваа област.

Поради ова, со големо задоволство препорачуваме ракописот за учебник со наслов „Фармацевтска биотехнологија“ од авторката вон. проф. д-р Катарина Смилков да биде објавен како учебник во електронска форма за студентите на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип.

Рецензенти

Д-р Бистра Ангеловска, редовен професор, с.р.

Д-р Даринка Ѓоргиева-Ацкова, вонреден професор, с.р.