

Фармацевтски



# информатор

ПОШТАРИНА ПЛАТЕНА  
ВО ПОШТА 1000 СКОПЈЕ

## Interview

доц. д-р Калина Гривчева-Старделова  
претседател на Лекарската комора на РМ

## Errare Humanum Est

Стратегии за управување  
со фармацевтски грешки

Антимикробна резистенција:  
приоритет на политичките агенди...

Перспективи во развојот  
на имуноterapiја на канцер

Фармацевтска комора  
на Македонија

ул. 50 Дивизија, бр. 34, Скопје

декември 2017, број 46

**Драги читателю,**

Си заминува и оваа 2017 година. За нас, успешна година која ѝмина во знакови на јубилејот 25 години Фармацевтска комора на Македонија. Горди сме што обележавме еден значаен период на расит, развој и созревање на асоцијацијата која денес брои 2.500 членови.

И годинава што измина, Комората, во соработка со релевантните институции во државата, но и со поддршка на јавноста, реализираше низа значајни проекти од интерес за фелата и за аоциентите. Годинава 2017 беше плодна и за нашиот Фармацевтски информатор. Голем број авторитетни од различни области илосираа интересни теми, а низ страниците на нашиот весник се иотрудивме да ве информираме и за редовните активности на Комората.

Во последниот број на Фармацевтски информатор за оваа година, доднесуваме интервјуто со доцент д-р Калина Гривчева-Старделова, претседател на Лекарска комора на Македонија. Во него штоа говори за чекорите што ќе бидат преземени за дејартизирање и деопитизирање на Комората и за враќање на дигнитетот на Комората. Но и за најорите што Комората ги прави за вклучување на сите релевантни фактори во државата во решавањето на најласитните проблеми во здравствата.

Во шекстот со наслов „Кон иоиметна Европа со иодобар внес на јод“ илшчуваме за штоа колку хармонизираното мониторинирање на јодот во Европа може да ги надмине нештитните здравствени резултати од неоситиј на јод. Максим Осман Николов и Стефан Ангеловски се осврнуваат на една мошне актуелна тема во светски рамки, а штоа е примената на 3Д-ичаитието во областта на медицина и фармацијата.

Во овој број до објавуваме и уитититото за користење на веб-порталот како алатка за ирситот до Регистерот на фармацевти, чија примена ќе стартува од јануари 2018 година. Следејќи ги современиите информатички шекови, Фармацевтската комора на Македонија до имплементира овој проект со цел да биде иодоситна до своите членови и да ја алесни меѓусебната комуникација. Во ова издание на Информаторот доднесуваме и акцентите од иотеницираната улога на фармацевтите во рационалната уититера на антибиотитите во контекст на сителитската работилница за рационална уититера на антибиотити во болниците.

Се надеваме дека содржините што ви ги нудиме ќе до ирвлечат вашето внимание. Истовремено, ви ветуваме дека наредната година ќе работиме со уитити иозосилена шемта и нашиот Фармацевтски информатор ќе до збогатиме со нови ирилози и содржини.

Ве иовикуваме и вас да ни се јовувате со нови идеи и иредлози.

Ни оститнува уитити да ви иосакаме многу здравје, љубов и среќа во новата година.

Нека ни е среќна и берититна Новата 2018 година!

Уредувачки одбор

**ИНТЕРВЈУ,**  
Доцент д-р Калина Гривчева-Старделова,  
претседател на Лекарската комора на Македонија

**СО УКАЖУВАЊЕ ДЕКА СМЕ ИСКЛУЧИВО**  
**СТРУКОВО ЗДРУЖЕНИЕ КЕ ГО ЗАЈАКНЕМЕ**  
**ЕДИНСТВОТО НА ДОКТОРИТЕ ..... 5**

**ПОРТАЛ И ПРИЈАВУВАЊЕ ЗА ПОЛАГАЊЕ**  
**СТРУЧЕН ИСПИТ ..... 9**

**ERRARE HUMANUM EST СТРАТЕГИИ**  
**ЗА УПРАВУВАЊЕ СО ФАРМАЦЕВТСКИ ГРЕШКИ ..... 19**

**КОН ПОПАМЕТНА ЕВРОПА СО ПОДОБАР ВНЕС НА ЈОД.... 28**

**ВТОРА КОНФЕРЕНЦИЈА НА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**  
**ПРИ УНИВЕРЗИТЕТОТ ВО ТЕТОВО**  
**СО МЕГУНАРОДНО УЧЕСТВО ..... 37**

**ПЕРСПЕКТИВИ ВО РАЗВОЈОТ**  
**НА ИМУНОТЕРАПИЈА НА КАНЦЕР ..... 46**

**ПОТЕНЦИЈАЛ НА РЕИШИ ПЕЧУРКАТА**  
**ЗА ТРЕТМАН НА КАНЦЕР ..... 54**

**УЛОГАТА НА ФАРМАЦЕВТОТ ВО ТРЕТМАН**  
**НА ПАЦИЕНТИ СО ПСИХИЈАТРИСКИ НАРУШУВАЊА ..... 60**

**Уредувачкиот одбор на фармацевтска комора на Македонија не учествува во креирањето на ставови изнесени во комерцијалните текстови на весникот!**

Издавач:  
Фармацевтска комора на Македонија

Тел: 02 30217 614; 02 30217 637; 02 30217 745  
Факс: 02 30217 637  
e-mail: info@fk.mk  
web: www.fk.mk  
fb фармацевтска комора на македонија

Уредувачки одбор:  
Проф. д-р Рената Славевска-Раички,  
М-р Верица Ивановска, Проф. д-р Бистра Ангеловска,  
Доц. д-р Арпинда Хаџиу-Зажми

За издавачот: Проф. д-р Бистра Ангеловска  
Главен уредник: Маја Ковачева, фарм. спец.

Лектор: Валентина Бачваровска  
ДТП / иочит: ГЛОБАЛ Комуникации



## ПЕРСПЕКТИВИ ВО РАЗВОЈОТ НА ИМУНОТЕРАПИЈА НА КАНЦЕР

**И**муноterapiјата на канцерот има за цел да ја искористи специфичноста и моќноста на имунолошкиот систем за третман на најразлични видови малигнитети. Иако канцерните клетки се далеку помалку имуногени во однос на патогените, студиите покажале дека имунолошкиот систем е способен за препознавање и елиминирање и на туморските клетки. Современот пристап за развој на имунотретмански алтернативи за лекување на канцерни заболувања ги користи сознанијата на клеточната и молекуларната имунологија со цел постигнување на најсилен и најдолготраен, а во исто време и безбеден пристап за третман на канцер.

Дебатата за тоа дали имуниот систем може да ги таргетира туморските клетки во организмот трае речиси еден век, меѓутоа научните докази кои денес се достапни потврдуваат дека клетките на имунолошкиот систем играат важна улога во контролата на малигнитетот. Ова сознание било утврдено преку испитување на имунокомпетентни пациенти кај кои спонтано настанала регресија на малигнитетот и кај имунокомпримитирани пациенти кај кои здравствената состојба била влошена по

*Голем број од  
тумор-експресирани  
целни молекули  
прејсавуваат  
рецептори за фактори  
на раст кои  
покажуваат зголемена  
експресија за време на  
туморогенезата*

нарушување на нормалната функција на имуниот систем.

Современиот пристап за развој на имуноterapiја на канцер опфаќа искористување на компонентите и на клеточниот и на хуморалниот имунитет. Затоа денес постојат имунотретмански алтернативи кои вклучуваат употреба на моноклонални антитела, потоа активирани дендритски клетки, активирани В и Т-лимфоцити, генетски модифицирани Т-лимфоцити, како и молекули од групата на

citoкени и интерлеукини. Улогата на имуниот систем во лекувањето на малигнитетот се согледува и во фактот што голем број клетки на имуниот систем мигрираат во туморското ткиво (Zhang et al., 2003).

Новите сознанија во однос на клеточната и молекуларната имунологија во последните две декади доведуваат до зголемено разбирање на природата и последиците од интеракцијата помеѓу туморските и клетките на имунолошкиот систем и продолжуваат да бидат една од стратегиите за развој на нови антиканцерни третмански алтернативи (Blattman and Greenberg, 2004).

Клетките на имунолошкиот систем се „програмирани“ да одговараат на „сигналите за опасност“ кои се создаваат од страна на туморските ткива како резултат на генотоксичен стрес кој се јавува при клеточната трансформација и уништувањето на околната микросредина изградена од нормални клетки. При идеални услови овие сигнали би индуцирале воспалителен процес, активација на ефекторните клетки на вродениот имун систем кои поседуваат антитуморска активност и стимулација на антиген презентирачките клетки (особено на дендритските клетки) да мигрираат во лимфните јазли и да предизвикаат клеточен имун одговор со активација на Т и В-лимфоцитите. Меѓутоа во реалноста не постојат вакви идеални услови, бидејќи туморските ткива се способни за спречување на активацијата на имуниот систем, преку:

- физичко отстранување на клетките на имунолошкиот систем од туморското ткиво,
- намалена имуногеност преку редукција на експресијата на имуногени на својата површина,
- спречување на препознавањето на антигените од страна на природните клетки убијци и Т-клетките убијци,
- некои видови туморски клетки имаат способност за секреција на протеини, како IL-10 или васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF), кои ја спречуваат активацијата и диференцијацијата на дендритските клетки, или зголемена експресија на протеинот STAT3, протеин кој ја инхибира продукцијата на проинфламаторни молекули (Groh et al., 2002).
- И покрај веќе активиран имунолошки систем, некои туморски клетки имаат способност за избегнување на уништувањето преку губење на целните антигени.

Меѓутоа и покрај овие пречки, модерната третманска алтернатива на канцерот, базирана на имунолошкиот систем, продолжува да покажува висок потенцијал за третман на овој вид заболувања.

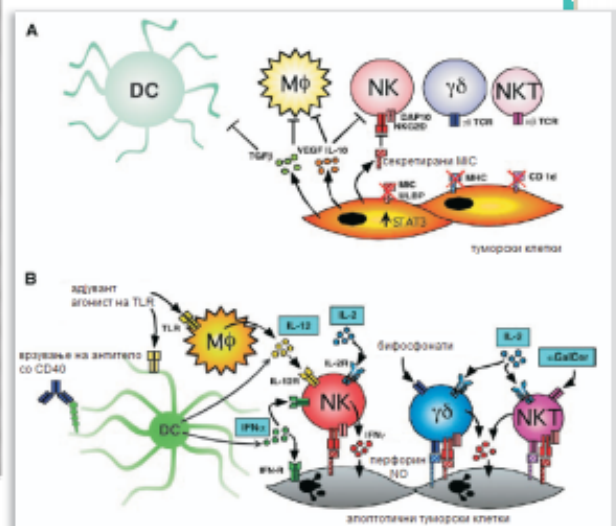
### Вродениот имунолошки систем во истрешман на канцер

Клетките на вродениот имунолошки систем не само што имаат задача да ги „информираат“ клетките

на имунолошкиот систем на домаќинот за постоењето на туѓи антигенски молекули, но исто така и да извршуваат одредени антитуморски функции, вклучувајќи лиза на туморските клетки и продукција на цитокини кои го инхибираат растот на туморското ткиво и ја спречуваат ангиогенезата. Природните клетки убијци, Т-клетките убијци и  $\gamma\delta$  Т-клетките експресираат рецептори, како NKG2D рецепторот, кои имаат за задача препознавање на МНС класа I молекулите или ULI6-врзувачките протеини, чија продукција се зголемува на површината на туморските клетки. Некои Т-клетки убијци и  $\gamma\delta$  Т-клетки, исто така, експресираат и Т-клеточни рецептори кои ги препознаваат туморските клетки преку презентирање на липидни или протеински антигени со помош на МНС протеини (слика 1). Природните клетки убијци, Т-клетките убијци и  $\gamma\delta$  Т-клетките по активацијата продуцираат интерферон  $\gamma$ , протеин кој поседува антитуморско дејство и предизвикува индукција на други клетки од имуниот систем, како макрофаги и дендритски клетки за продукција на IL-12, протеин кој пак исто така врши активација на клетките на вродениот имун одговор.

Слика 1.

А - Туморските клетки можат да ја избегнат активацијата на вродениот имун одговор преку продукција на инхибиторни цитокини и намалување на секрецијата на лиганди кои ги активираат рецепторите.



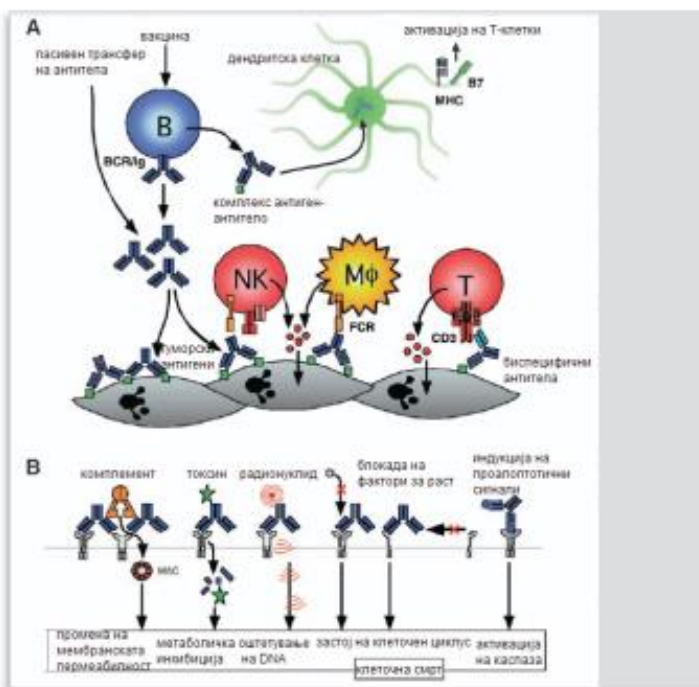
В – Активацијата на вродениот имун одговор може да биде забрзана преку администрација на адјуванти, лиганди за костимулаторни протеини, цитокини или лекови кои директно ги активираат клетките на вродениот имунолошки систем

### Хуморална имуноџерација на канцер

Активацијата на В-лимфоцитите резултира со продукција на антитела кои имаат способност за врзување со имуногените клеточни протеини кои се наоѓаат на површината на туморските клетки и активација на клеточната лиза медирана од страна на комплементот, потоа предизвикување на цитотоксичност медирана од страна на природните клетки убијци и блокада на растот на туморските клетки со зголемување на нивната имуногеност. Поради ваквите карактеристики, *in vivo* активацијата на В-клетките или продукцијата на високи количини на антитела во *in vitro* услови претставува потенцијална третманска стратегија на канцерните заболувања.

Со развојот на техники за модификација на глувчешките моноклонални антитела, односно намалување на нивната имуногеност и зголемување на ефикасноста, тие полека стануваат дел од стандардниот третман на канцерните заболувања. Освен преку индукција на цитотоксичност, антителата покажуваат антитуморски ефекти и преку врзување на рецепторите за кои се врзуваат супстанции кои се неопходни за раст и развој на туморските клетки. Такви, на пример, се антителата кои се врзуваат за Her-2/Neu рецепторот, кој се експресира при рак на дојка, или рецепторот за кој се врзува EGF кај епителијалните тумори, при што се спречува растот на туморските клетки (Davis, 2003). Антитуморската активност на глувчешките моноклонални антитела може да се зголеми со прикачување на радиоизотопи или лекови, или преку продукција на рекомбинантни биспецифични антитела кои симултано се врзуваат за епитопи на туморските клетки, но и за рецептори на ефекторните клетки на имуниот систем, како CD3 или Fc рецепторите.

Покрај пасивниот трансфер на антитела, како третманска стратегија може да се искористи и активацијата на В-лимфоцитите во *in vivo* услови со помош на вакцини кои содржат туморски антигени, врзани со адјувантни супстанции или конјугирани со антигени кои ги активираат Т-клетките помошнички, меѓутоа со овој метод, сè уште не се постигнати значајни резултати. Хуморалната терапија на канцерните заболувања во моментот се базира главно на пасивна администрација на специфични моноклонални антитела. На слика 2 е прикажан начинот на кој хуморалниот клеточен имунитет може да се искористи во третман на најразлични канцерни заболувања.



Слика 2.

А - Активација на В-лимфоцитите може да се постигне со вакцинација со туморски антигени, при што се индуцира продукција на антитела кои ги убиваат туморските клетки или овозможуваат презентирање на антигените. Пасивно трансферираните глувчешки моноклонални антитела можат или биспецифичните антитела можат да се врзат со туморските клетки и да ги активираат ефекторните клетки.

В - Модифицираните и немодифицираните глувчешки моноклонални антитела можат да ги убиват туморските клетки преку различни механизми<sup>1</sup>

1. Сликаџа е преземена од Blattman and Greenberg, 2004

Голем број од тумор-експресираниите целни молекули претставуваат рецептори за фактори на раст кои покажуваат зголемена експресија за време на туморогенезата. Моноклоналните антитела дејствуваат преку блокирање на врзувањето на лигандите и преносот на сигналот преку овие рецептори при што се нормализира растот на клетките, се индуцира апоптоза и се зголемува сензитивноста на туморските клетки кон хемотерапевтиците. Исто така преку употреба на моноклонални антитела може да се спречи и процесот на ангиогенеза, кој е клучен за брзорастечките туморски ткива. Во табелата во продолжение се наведени антителата чија употреба во третман на канцерни заболувања е одобрена до 2010 година (Weiner et al., 2010).

титела, кои ја инхибираат функцијата на Т-регулаторните клетки, се покажал како мошне ефикасен во претклиничките студии, односно поседувал способност за супресија на растот на туморските клетки од рак на дојка трансплантирани во глумчешки модели. Такво антитело е Daclizumab, или комерцијално познато како Zenarax, кое се испитува во комбинација со пептидни вакцини кои ја таретираат хуманата теломеразна реверзна транскриптаза и антиапоптотичниот протеин сурвивин. Во табелата во продолжение (табела 2) се наведени моноклоналните антитела кои ги таргетираат молекулите кои се експресираат на површината на имуните клетки.

Табела 1. Терапевтски моноклонални антитела кои се одобрени за употреба во онколошката терапија

Генеричко и заштитно име	Целна молекула	Вид на антитело	Терапевтска индикација
<b>Неконјугирани антитела</b>			
Rituximab (Rituxin, Mabthera)	CD20	химерно IgG1	не-хоџкинов лимфом
Trastuzumab (Herceptin)	HER-2	хуманизирано IgG1	рак на дојка
Alemtuzumab (Campath)	CD52	хуманизирано IgG1	хронична лимфоцитна леукемија
Cetuximab (Erbix)	EGFR	химерно IgG1	колоректален канцер
Bevacizumab (Avastin)	VEGFA	хуманизирано IgG1	колоректален канцер, рак на дојка и бели дробови
Panitumumab (Vectibix)	EGFR	хумано IgG2	колоректален канцер
Ofatumumab (Arzerra)	CD20	хумано IgG1	хронична лимфоцитна леукемија
<b>Имуноконјугати</b>			
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	CD33	хуманизирано IgG4	акутна миелогена леукемија
90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin)	CD20	глумчешко	лимфом
Tositumomab и 131I-tositumomab (Bexxar)	CD20	глумчешко	лимфом

Покрај директното таргетирање на туморските клетки, денес се развиени и голем број антитела кои ги таргетираат клетките на имунолошкиот систем со цел засилување на имуниот одговор. Еден од рецепторите кој е искористен за развој на третмански моноклонални антитела е CD40, рецептор кој припаѓа на фамилијата на TNFR и се експресира на површината на В-лимфоцитите, дендритските клетки, моноцитите и макрофагите. Кај голем број видови туморски клетки било утврдено дека постои експресија на CD40, како карциноми на овариумите, назофарингсот, мочниот меур, грлото на матката, дојките и простатата и таргетирањето на овој рецептор води до директен антитуморски ефект. Третманот со CD25 специфични моноклонални ан-

#### Клучна имуноотерапија на канцер

Т-лимфоцитите експресираат антигенски рецептори, кои заедно со МНС-протеините имаат способност за препознавање на специфични туморски антигени, како антигените кои се јавуваат како резултат на мутации или вирусна онкогенеза или антигени кои, всушност, претставуваат протеини чија експресија е значително зголемена. За остварување на антитуморска активност Т-клетките најпрвин треба да бидат активирани од страна на антиген презентирачките клетки кои ги презентираат туморските антигени и обезбедуваат низа на костимулаторни сигнали. Активацијата резултира со продукција на цитокини, како IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  кои вршат инхибиција на пролиферацијата на малиг-

ните клетки, го инхибираат процесот на ангиогенеза и доведуваат до лиза на туморските клетки преку ослободување на перфорин. Активацијата на

ски клетки, имуниот одговор предизвикан од Т-лимфоцитите може да се иницира и преку намалување на бројот на Т-регулаторни клетки, кои

Табела 2. Антициела кои ги таргетираат молекулиите експресирани од сирена на имуниите клетки

Целна молекула	Генеричко и заштитно име	Клетка на која се експресира молекулата	Функција на целната молекула	Дејство	Ефект детектиран во претклинички студии
CD40	Dacetuzumab (SGN-40) и CP-870893	Дендритски клетки, В-клетки, моноцити, макрофаги	Созревање на дендритски клетки, созревање на В-клетки	Агонист	Апoptоза на некои видови тумори и зголемен број на тумор специфични CD8+ Т-клетки
CTLA4	Timelimumab (CP-675) и Ipilimumab	Активирани Т-клетки	Инхибиција на пролиферацијата на Т-клетки	Антагонист	Зголемен тумор специфичен Т-клеточен одговор, отфрлање на туморско ткиво
OX40	OX86	Активирани глувечки Т-клетки	Пролиферација на Т-клетки и создавање на мемориски Т-клетки	Агонист	Зголемување на бројот на CD8+ Т-клетки во туморското ткиво, намалување на нивоата на TGFβ
PD1	CT-011	Активирани лимфоцити	Негативна регулација на лимфоцитната пролиферација и продукцијата на цитокини	Антагонист	Создавање и одржување на тумор специфичните мемориски Т-клетки и активација на NK клетките
CD137	BMS-663513	Активирани Т-клетки, Т-регулаторни, NK клетки, NKT клетки, дендритски клетки, моноцити	Зголемено создавање на Т-клетки, преживување на CD8+ Т-клетките, пролиферација на NK клетките и создавање на INFγ	Агонист	Регресија на тумори, зголемување на бројот и функцијата на CD8+ Т-клетки
CD25	Daclizumab (Zanarax)	Активирани Т-клетки	Зголемена пролиферација на Т-клетки	Антагонист	Намалување на функцијата и бројот на CD4+CD25+ FOXP3 + Т-регулаторни клетки; зголемување на бројот на ефекторни Т-клетки

Т-клетките во *in vivo* услови честопати е оневозможена поради слабата имуногеност на туморските антигени, кои честопати се експресираат и на површината на нормалните клетки на домаќинот. За да се надминат ваквите препреки, развојот на третмански алтернативи води во правец на развој на вакцини кои содржат активирани дендритски клетки, односно дендритски клетки кои на својата површина презентираат одредени туморски антигени. Ова може да се постигне или со изолција на дендритски клетки кои потоа *in vitro* претрпуваат промени и започнуваат со презентирање на туморски антигени, или пак преку инјектирање на рекомбинантни вектори кои се носители на генот за синтеза на туморскиот антиген (Pardoll, 2002; Blattman and Greenberg, 2004; Pardoll, 2012).

Покрај активацијата на Т-клетките преку презентација на туморските антигени со помош на дендрит-

вршат супресија на Т-клеточниот имун одговор. Т-регулаторните клетки претставуваат CD4+ клетки и на својата површина поседуваат CD25 корецептори и токму овие рецептори се користат за намалување на нивната активност, со што се зголемува антитуморската активност на Т-клетките. Меѓутоа студиите покажале дека и активирани CD8 и CD4 Т-клетки исто така експресираат CD25, при што се оневозможува селективно инхибирање. За таа цел се дизајнирани специфични молекули како GITR (гликокортикоид-индуциран TNF-сличен рецептор) кои овозможуваат селективно таргетирање и инактивирање само на Т-регулаторните клетки.

#### Улогата на Т-клетките во имунотерапијата

Историски гледано, имунотерапијата на рак главно се базира на предизвикување на имун одговор од страна на цитотоксичните Т-лимфоцити,

бидејќи овој вид на имуни клетки поседуваат способност за убивање на туморските клетки. Исто така најголемиот број на туморски антигени претставуваат интрацелуларни протеини, а цитотоксичните Т-клетки се индуцираат од страна на МНС класа I молекулите кои презентираат токму интрацелуларни антигени. Во поново време, пак, фокусот се насочува кон стимулација на CD4+ Т-клетките помошнички. Овој тип на клетки исто така ги активираат и антиген презентирачките клетки и водат до продукција на антитела кои ја олеснуваат опсонизацијата на инфицираните клетки или туморските клетки.

Најважниот чекор во активацијата на Т-клетките помошнички лежи во интеракцијата на Т-клеточниот рецептор (TCR) и антиген презентирачките МНС класа II молекули на површината на целните клетки, како на пример дендритските клетки, туморските клетки итн. МНС класа II молекулите врзуваат пептиди изградени од 9 до 31 аминокиселина. Истражувањата на полето на идентификација на епитопите и алелските разлики во МНС класа II молекулите довеле до развој на голем број физички и математички модели кои помагаат во идентификацијата на лигандите кои се врзуваат за овој вид на молекули. Со помош на ваквите модели биле идентификувани повеќе од 40 пептиди на површината на HER-2/neu туморските клетки со висок потенцијал за интеракција со МНС класа II молекулите. Неколку од овие пептиди станале и основа за развој на вакцина која ги таргетира HER-2/neu туморските клетки (Knutson and Disis, 2005).

Во моментот се вршат истражувања за развој и идентификација на пептиди кои можат да се врзат за МНС класа II молекулите и во нивната природна секвенца содржат МНС класа I епитопи.

#### **Заклучок**

Новите сознанија во однос на клеточната и молекуларната имунологија во последните две декади доведоа до зголемено разбирање на природата и последиците од интеракцијата помеѓу туморските и клетките на имуниот систем и продолжуваат да бидат една од стратегиите за развој на нови антиканцерни третмански алтернативи.

Дебатата за тоа дали имуниот систем е способен за препознавање на спонтано настанатите туморски клетки и дали може имунотерапијата да прерасне во значајна третманска алтернатива, кај малигните заболувања, денес е завршена. Администрацијата на цитокини и моноклонални антитела веќе претставува дел од стандардниот третмански режим кај голем број канцерни заболувања, а испитувањата со цел утврдување на ефикасноста на вакцините и Т-лимфоцитите веќе покажуваат ветувачки резултати.

Веројатно, во иднина, фокусот во третманот на канцер ќе биде насочен исклучиво на развојот на имунотерапија, бидејќи целосната слика за улогата на имуниот систем во одбраната на организмот од инвазивноста на туморските клетки сè уште не е комплетна и разјаснета, а потенцијалот оваа терапија да биде „број еден“ е огромен. ■

*М-р фарм. Аниџа Неделковиќ, доц. д-р Даринка Ѓорѓиева Ацкова  
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип*

#### **Користена литература:**

1. Blattman J.N., Greenberg, P.D. (2004). Cancer immunotherapy: A treatment for the masses, *Science*, 305: 200-205.
2. Davis, I.D., Jefford M., Parente, P., Cebon, J. (2003). Rational approaches to human cancer immunotherapy, *Journal of Leukocyte Biology*, 73: 3-29.
3. Groh, V., Wu, J., Yee, C., Spies, T. (2002). Tumor-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature*, 419(6908): 734-738.
4. Knutson, K.L., Disis, M.L. (2005). Tumor antigen-specific T helper cells in cancer immunity and immunotherapy, *Cancer Immunology and Immunotherapy*, 54: 721-728.
5. Pardoll, D.M. (2002). Tumor reactive T cells get a boost. *Nature Biotechnology*, 20: 1207-1208.
6. Pardoll, D.M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nature Reviews*, 12: 252-264.
7. Weiner, L.M., Surana, R., Wang, S. (2010). Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy, *Nature Reviews*, 10: 317-327.
8. Zhang, L., Conejo-Garcia, J.R., Katsaros, D., Gimotty, P.A., Massobrio, M., Regnani, G., Makrigiannakis, A., Gray, H., Schlienger, K., Liebman, M.N., Rubin, S.C., Coukos, G. (2003). Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer, *N Engl J Med*, 348(3): 203-213.