

## Anticancer Drugs at Low Concentrations Upregulate the Activity of Natural Killer Cell

Hyeokjin Kwon\*, Myeongguk Jeong\*, Yeeun Kim\* and Go-Eun Choi†,\*\*

Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences,  
Catholic University of Pusan, Busan 46252, Korea

Natural killer (NK) cells are innate cytotoxic lymphoid cells that actively prevent neoplastic development, growth, and metastatic dissemination in a process called cancer immunosurveillance. Regulation of the cytotoxic activity of NK cells relies on integrated interactions between inhibitory receptors and numerous activating receptors that act in tandem to eliminate tumor cells efficiently. Conventional chemotherapy is designed to produce an anti-proliferative or cytotoxic effect on early tumor cell division. Therapies designed to kill cancer cells and simultaneously maintain host anti-tumor immunity are attractive strategies for controlling tumor growth. Depending on the drug and dose used, several chemotherapeutic agents cause DNA damage and cancer cell death through apoptosis, immunogenic cell death, or other forms of non-killing (i.e., mitotic catastrophe, senescence, autophagy). Among stress-induced immunostimulatory proteins, changes in the expression levels of NK cell activating and inhibitory ligands and tumor cell death receptors play an important role in the detection and elimination by innate immune effectors including NK cells. Therefore, we will address how these cytotoxic lymphocytes sense and respond to high and low concentrations of drug-induced stress to the drug cisplatin, among the various types of drugs that contribute to their anticancer activity.

**Key Words:** Natural Killer cells, Anticancer drug, Activity, Upregulate, CD107a

### 서론

암은 21세기 현재 모든 국가에서 사망의 주요 원인이며, 암 발병률과 사망률은 전 세계적으로 빠르게 증가하고 있다(Bray et al., 2018). 암은 수면 장애와 신체 활동의 장애를 초래하여 삶의 질을 저하시킨다(ROBINSON, 1992). 암의 치료법은 방사선 요법, 화학 요법 및 수술 등의 다양한 유형의 방법이 있다. 하지만 이러한 치료법들은 부작용을 초래할 수 있다(Tan et al., 2019). 확인된 주요 신체적 부작용은 구토, 메스꺼움, 탈모가 있으며, 비신체적 부

작용은 불안, 피로, 식욕저하, 통증, 스트레스, 수면 장애, 침단공포증, 학습, 기억, 주의력 등 신경인지 결함을 초래하는 경우가 있다(Coates et al., 1983; Schirmacher, 2019).

최근 기존 항암 치료법을 보완할 수 있는 방법으로 자연살해세포 기반의 면역 치료가 주목받고 있다(Lorenzo-Herrero et al., 2018). 자연살해세포는 바이러스에 감염되고 악성으로 변형된 세포에 대한 첫 번째 방어선으로 선천 면역 체계와 적응 면역 체계를 연결한다(Khakoo et al., 2004). 자연살해세포는 사전 활성화 없이 표적 세포를 제거하고 세포독성 활성화는 억제 및 활성화 표면 수용체의 균형 잡힌 신호에 의해 조절된다(Smyth et al., 2005;

Received: August 22, 2023 / Revised: September 12, 2023 / Accepted: September 13, 2023

\* Graduate student, \*\* Professor.

† Corresponding author: Go-Eun Choi. Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Busan 46252, Korea.

Tel: +82-51-510-0563, Fax: +82-51-510-0568, e-mail: gechoi@cup.ac.kr

©The Korean Society for Biomedical Laboratory Sciences. All rights reserved.

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Lanier, 2008). 표적 세포의 조기 사멸 메커니즘은 interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) 및 tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )와 같은 면역 조절 사이토카인의 방출을 기반으로(Martin-Fonoteca et al., 2004; Vivier et al., 2011) Caspase 의존성 세포 사멸과 granzyme A와 B, 세포독성 과립의 분비를 유도하는 granulysin 또는 perforin으로 구성된 세포 사멸 수용체 리간드와 결합한다(Srivastava et al., 2008; Kwon et al., 2016; Morvan and Lanier, 2016). Fas 리간드 및 TNF 관련 세포 사멸 유도 리간드(TRAIL)와 같은 종양 괴사 인자(TNF) 계열에 속하는 사멸 유도 리간드의 세포 표면에서의 발현도 세포막의 활성화를 유도한다. 또한 표적 세포에서 사멸 수용체(DR), 즉 Fas, DR4 (TRAIL-RI) 및 DR5 (TRAIL-RII)에 대한 결합을 통해 Caspase enzymatic cascade의 활성화를 유도한다(Wallin et al., 2003; Smyth et al., 2005). 화학요법의 주요 목표는 종양 세포의 사멸이다. 세포독성 약물은 다양한 방식으로 종양 세포를 죽이고 그에 따라 숙주 면역 체계를 조절한다(Fridman et al., 2011). 따라서 항암 치료를 통해 면역 침윤 물의 구성을 변경하여 암 제거에 도움이 될 수 있다(Lake and Robinson, 2005). 다양한 유형의 약물의 스트레스 유발은 암세포에 대한 자연살해세포 활성화 또는 억제 리간드의 발현을 조절하여 자연살해세포에 의한 인식 및 제거에 영향을 줄 수 있다(Zingoni et al., 2017). 종양 치료 중 완전한 관해를 위해서는 내인성 항종양 면역이 필수적이라는 것을 나타내는 수많은 연구로 입증되었으며, 입증 결과 몇몇 항종양 약물은 저용량에서도 잠재적인 면역조절제로 재검토되었다(Zitvogel et al., 2008; Zitvogel et al., 2011; R Shurin et al., 2012). 과산화 지질(Lipid peroxidation)은 동식물에 있어서 자세하게 연구된 메커니즘이다. 이 과정에 의해 막 지질이 파괴되고 과산화 지질과 Isoprostane, Malondialdehyde (MDA), 4-Hydroxynonenal (4-HNE)와 같은 물질을 측정함으로써 산화 스트레스의 정도를 알 수 있다(Gawel et al., 2004; Lee et al., 2012).

암세포를 죽이고 동시에 숙주 항종양 면역을 유지하도록 고안된 치료법은 매력적인 전략이다. 사용되는 약물과 용량에 따라 여러 화학요법제가 세포 사멸을 통해 DNA 손상 및 암세포 사멸을 유발한다. 스트레스 유발 면역자극 단백질 중 자연살해세포 활성화 및 억제 리간드와 종양 세포 사멸 수용체의 발현 수준 변화는 자연살해세포를 비롯한 선천성 면역 효과 인자에 의한 검출 및 제거에 중요한 역할을 한다(Abel et al., 2018; Kumar, 2018; Wu et al., 2020).

항암제 Cisplatin은 암 치료에 널리 사용되는 화학요법제이다. 고환암, 난소암, 두경부암, 대장암 및 폐암에 대해 상당한 항종양 활성을 나타낸다(Kartalou and Essigmann, 2001).

Cisplatin은 여러 메커니즘을 통해 항암 효과를 발휘하지만, 그 중 눈에 띄는 작용 방식은 DNA 손상 반응의 활성화와 미토콘드리아 세포 사멸의 유도에 뒤따른 DNA 병변의 생선과 관련이 있다(Galluzzi et al., 2012). 따라서 본 연구에서는 암 치료에 널리 사용되는 항암제 Cisplatin을 사용하여 자연살해세포의 생존율을 확인하고 농도와 저농도에 따른 산화 스트레스를 측정하여, 암세포에 대한 자연살해세포의 활성화를 확인하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 세포주 및 배양

K-562 (ATCC CCL-243<sup>TM</sup>) 세포주는 37°C, 5% CO<sub>2</sub>의 incubator에서 배양되었으며, 사용된 배지는 10% Fetal Bovine Serum (GIBCO, Paisley, UK), 100 U/mL penicillin-100 µg/mL streptomycin (GIBCO, Paisley, UK)이 혼합된 RPMI-1640 배지 (GIBCO, Paisley, UK)를 사용했다.

NK-92<sup>®</sup> (ATCC CCL-2407) 세포주는 K-562 세포와 동일한 배양 조건에서 배양되었으며, 사용된 배지는 12.5% Fetal Bovine Serum (GIBCO, Paisley, UK), 12.5% Horse Serum (Sigma-aldrich, USA), 100 U/mL penicillin-100 µg/mL streptomycin (GIBCO, Paisley, UK), 200 U/mL IL-2 (PeproTech, USA)가 혼합된 MEM- $\alpha$  배지(GIBCO, Paisley, UK)를 사용했다.

### 세포 생존율 분석

항암제 Cisplatin의 세포 생존율 및 독성을 평가하기 위해 Cell Counting Kit-8 (Dojindo, Japanese)를 사용했다. NK-92<sup>®</sup> 세포를 96-well plate의 각 well에  $2 \times 10^5$  cell/mL씩 분주하여 MEM- $\alpha$  배지에서 24시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>가 유지되는 incubator에 배양했다.

그 후 Cisplatin을 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000 ng/mL 농도에 맞게 배지에 희석하여 incubator에 24시간 배양했다. 세포 생존율 측정은 Kit 제조사의 지시에 따라 사용 및 분석했다. 흡광도 측정은 Varioskan<sup>TM</sup> LUX (Thermo Fisher Scientific, US)을 사용하여 450 nm에서 측정했다.

### 산화 스트레스 분석

항암제 Cisplatin에 대한 NK-92<sup>®</sup> 세포의 산화 스트레스

수준을 평가하기 위해 OxiTec™ TBARS Assay Kit (Biomax, Guri, Korea)를 사용했다. 6-well plate의 각 well에 NK-92® 세포를  $2 \times 10^6$  cell/mL씩 분주하여, MEM- $\alpha$  배지에서 24시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>가 유지되는 incubator에 배양했다. 그 후 Cisplatin을 30, 300 ng/mL 농도에 맞게 배지에 희석하여 incubator에 24시간 배양했다. Malondialdehyde (MDA) 측정은 Kit 제조사의 지시에 따라 사용 및 분석했다. MDA와 Thiobarbituric Acid (TBA)의 반응에 의해 형성된 MDA-TBA adduct는 Varioskan™ LUX (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA)을 사용하여 532 nm에서 측정했다.

#### 유세포 분석을 통한 NK-92® 세포 세포독성 탐과립의 측정

U-bottom plate에 NK-92®를  $2 \times 10^6$  cell/mL씩 분주한 다음 Cisplatin을 30, 300 ng/mL 농도에 맞게 희석하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>가 유지되는 incubator에 2시간 배양. 표적 세포 K-562를 1:1의 Effector: Target 비율에 맞춰 분주 후 2시간 배양하여 자극하였다. 자극 후 세포를 V-bottom plate로 옮겨 630 g에서 5분 원심분리 후 상층액을 제거했다. FACS buffer (PBS with 2% FBS) 넣어 세척 및 원심분리 후 상층액을 제거했다. 그 후 염색을 위해 CD56-PE, CD3-PerCP, CD107a-FITC (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, USA) 항체를 사용하여 빛 차단 후 4°C에서 1시간 염색했다. 염색 후 2회 세척 및 원심분리하고, E-tube에 옮겨 유세포

분석기(Accuri™ C6 Plus Flow Cytometer, Becton-Dickinson, Franklin Lakes, USA)를 사용하여 측정했다.

#### 통계 분석

데이터는 평균 ± 표준 편차(S.D)로 표현했으며, 통계 분석은 Graph prism 8.4.3 one-way ANOVA (graphpad, California, USA)와 Flowjo 10.8.1 (Becton-Dickinson, Franklin Lakes, USA)을 사용했다.

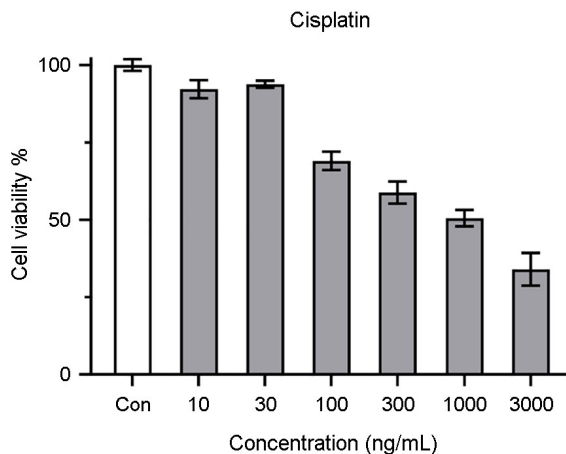
## 결 과

#### 세포 생존율 분석

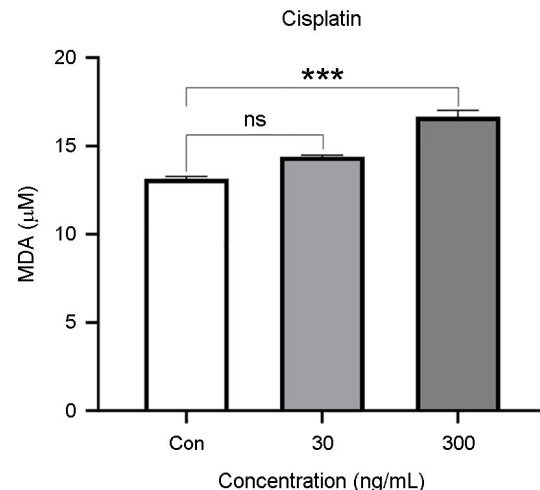
NK-92® 세포에서 항암제 Cisplatin에 의한 세포 생존율을 확인하기 위해 항암제 Cisplatin을 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000 ng/mL씩 분주하여 24시간 배양 후, Varioskan™ LUX (Thermo Fisher Scientific, US)을 사용하여 450 nm에서 측정했다. 그 결과 100 ng/mL부터 대조군 대비 현저하게 세포 생존율의 감소를 보였다(Fig. 1). 이후 실험은 결과에 따라 0, 30, 300 ng/mL 농도를 설정하여 수행했다.

#### 산화 스트레스 분석

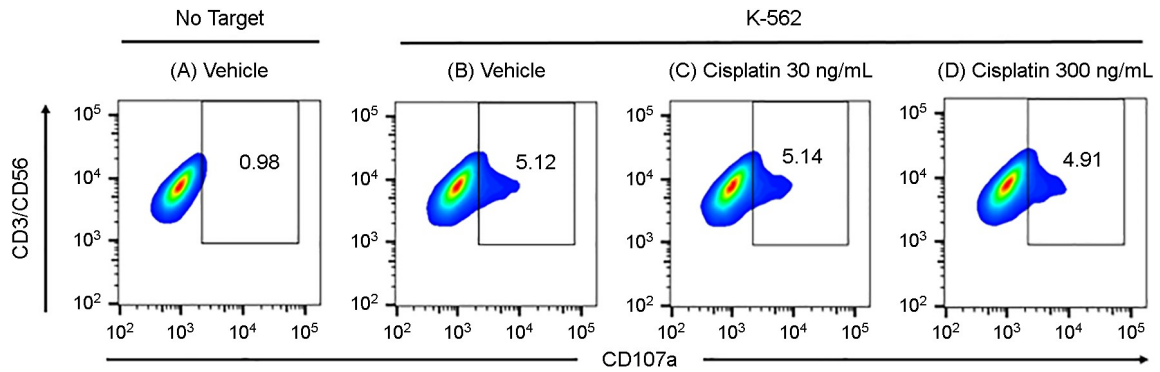
MDA는 TBA와 반응하여 MDA-TBA Adduct를 형성한다. 측정 결과(Fig. 2) 대조군 대비 고농도(300 ng/mL)에서



**Fig. 1. The influence of different cisplatin doses on NK-92 cell viability.** Cisplatin concentrations negatively affected the viability of NK-92 cells for 24-hour exposure. The linear dependence between the dose of cisplatin and cell viability is evident. Half of the maximal inhibitory concentration of cisplatin for NK-92 cells was found to be less than 1,000 ng/mL. All data were compared with the control group. The statistical analysis was performed with Graph Prism 8.4.3 one-way ANOVA test.



**Fig. 2. Oxidative stress of NK-92 cells under low- to high-dose anticancer drug treatment.** MDA assays of NK-92 cells were conducted to evaluate oxidative stress in the cisplatin. The data indicated that cisplatin increased MDA, increasing expression with higher cisplatin concentrations (ns = 0.2075, \*\*\* $P = 0.0007$  versus control). The statistical analysis was performed with Graph Prism 8.4.3 one-way ANOVA nonparametric test.



**Fig. 3. CD107a is expressed at high levels on the surface of NK cells following stimulation.** Flow cytometry figures represent the positive, cytotoxic degranulation of NK cells measured by cell surface expression of CD107a on CD3-CD56+ NK cells. (A) no stimulation, (B) stimulation with K562 cells, (C) stimulation with K562 and Cisplatin 30 ng/mL, (D) stimulation with K562 and Cisplatin 300 ng/mL.

유의미하게 증가했다( $***P = 0.0007$ ). 대조군 대비 저농도 (30 ng/mL)에서는 유의미한 차이가 없다( $ns = 0.2075$ ).

#### 유세포 분석을 통한 NK-92<sup>®</sup> 세포 세포독성 탈과립의 측정

NK-92<sup>®</sup> 세포의 세포독성 탈과립화를 측정 결과(Fig. 3) NK-92<sup>®</sup> 세포의 CD107a 발현 정도가 고농도보다 저농도에서 CD107a의 발현 정도가 더 높게 증가하였다. 특히 항암제를 투여하지 않는 대조군(B)보다 저농도에서 NK-92<sup>®</sup> 세포의 세포 표면 CD107a 발현 정도를 증진하는 것으로 확인된다.

## 고 찰

최근 기존 항암 치료법을 보완할 수 있는 방법으로 자연살해세포 기반의 면역 치료가 주목받고 있다(Lorenzo-Herrero et al., 2018). 자연살해세포는 악성 세포, 병원체에 감염된 세포 사멸에 중요한 역할을 하는 선천 면역의 림프구이며 바이러스에 감염되고 악성으로 변형된 세포에 대한 첫 번째 방어선으로 선천 면역 체계와 적응 면역 체계를 연결한다(Khakoo et al., 2004). 기존의 화학 요법은 초기 종양 세포분열에 대한 항증식 또는 세포독성 효과를 생성하도록 설계되었다. 종양 세포의 성장을 억제하고, 항종양 면역을 유지하는 치료법은 암세포 성장을 억제하는데 있어 흥미로운 전략이다(Zitvogel et al., 2011; R Shurin et al., 2012). 사용되는 약물과 용량에 따라 여러 화학요법제가 세포 사멸, 면역원성 세포 사멸 및 자가 포식을 통해 DNA 손상 및 암세포 사멸을 유발한다. 스트레스 유발 면역자극 단백질 중 자연살해세포 활성화 및 억제 리

간드와 종양 세포 사멸 수용체 발현의 변화는 자연살해세포를 비롯한 선천성 면역 효과 인자에 의한 검출 및 제거에 중요한 역할을 한다(Morvan and Lanier, 2016).

따라서 본 연구에서는 이러한 세포독성 림프구가 항암 활성화에 기여하는 다양한 유형의 약물 중 Cisplatin을 사용하여 자연살해세포의 생존율을 확인했으며, 고농도와 저농도에 따른 산화 스트레스를 측정하며, 암세포에 대한 자연살해세포의 활성화를 확인하였다.

Water Soluble Tetrazolium Salt인 WST-8은 대사(metabolism)적으로 살아있는 세포의 미토콘드리아 전자전달계에 존재하는 탈수소효소와 반응해 오렌지색의 수용성 formazan을 생성한다. 따라서 formazan의 생성은 살아있는 세포 수와 직선 비례관계를 가진다. CCK-8 사용하여 세포 생존율을 확인했으며, 그 결과 100 ng/mL부터 대조군 대비 세포 생존율이 현저하게 감소를 보였다.

과산화 지질(Lipid peroxidation)은 동식물에 있어서 자세하게 연구된 메커니즘이다. 이 과정에 의해 막 지질이 파괴되고 과산화 지질과 Isoprostane, MDA, 4-HNE와 같은 물질이 생성된다. 이들은 Oxidative stress의 대표적인 Biomarker 역할을 한다(Nam, 2011). MDA는 TBA와 반응하여 MDA-TBA Adduct를 형성한다. 이를 측정함으로써 산화 스트레스 정도를 확인했으며, 그 결과 대조군 대비 고농도에서 산화 스트레스가 유의미하게 증가했다.

결론적으로 항암제 Cisplatin의 농도에 따라 NK-92<sup>®</sup> 세포의 생존율 및 산화 스트레스 그리고 CD107a의 세포 표면 발현에 차이를 보여주었다. 대조군 대비 고농도에서의 산화 스트레스가 저농도의 스트레스 발현보다 현저하게 높게 발현된 것을 알 수 있었다. NK-92<sup>®</sup> 세포의 활성도는

대조군 대비 고농도에서의 활성도가 낮은 수치를 보여주었으며, 저농도에서의 활성도는 대조군 대비 높은 수치를 보여주었다. 즉, 항암제 Cisplatin의 농도에 비례하여 산화 스트레스가 증가되거나 감소하며, CD107a 발현 또한 영향을 주는 것으로 사료된다.

본 연구 결과를 바탕으로 저농도의 약물 치료 시 환자의 부작용 완화 및 삶의 질 개선 효과를 기대해볼 수 있다. 더욱이 다양한 보완대체요법의 효과와 부작용에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

---

#### ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by academic research funds from the Catholic University of Pusan in 2021.

#### CONFLICT OF INTEREST

There is no potential conflict of interest related to this article.

#### REFERENCES

- Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in Immunology*. 2018. 9: 1869.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*. 2018. 68: 394-424.
- Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox R, Tattersall M. On the receiving end—patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1983. 19: 203-208.
- Fridman WH, Galon J, Pagès F, Tartour E, Sautès-Fridman C, Kroemer G. Prognostic and predictive impact of intra-and peritumoral immune infiltrates. *Cancer Research*. 2011. 71: 5601-5605.
- Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, Castedo M, Kroemer G. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. 2012. 31: 1869-1883.
- Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. Malondialdehyde (mda) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2004. 57: 453-455.
- Kartalou M, Essigmann JM. Mechanisms of resistance to cisplatin. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001. 478: 23-43.
- Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, Brooks CR, Gao X, Astemborski J, Cheng J, Goedert JJ, Vlahov D, Hilgartner M. Hla and nk cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis c virus infection. *Science*. 2004. 305: 872-874.
- Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*. 2018. 154: 383-393.
- Kwon H-J, Choi G-E, Ryu S, Kwon SJ, Kim SC, Booth C, Nichols KE, Kim HS. Stepwise phosphorylation of p65 promotes nf- $\kappa$ b activation and nk cell responses during target cell recognition. *Nature Communications*. 2016. 7: 11686.
- Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy—a practical partnership. *Nature Reviews Cancer*. 2005. 5: 397-405.
- Lanier LL. Up on the tightrope: Natural killer cell activation and inhibition. *Nature Immunology*. 2008. 9: 495-502.
- Lee W-C, Wong H-Y, Chai Y-Y, Shi C-W, Amino N, Kikuchi S, Huang S-H. Lipid peroxidation dysregulation in ischemic stroke: Plasma 4-hne as a potential biomarker? *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012. 425: 842-847.
- Lorenzo-Herrero S, López-Soto A, Sordo-Bahamonde C, Gonzalez-Rodriguez AP, Vitale M, Gonzalez S. Nk cell-based immunotherapy in cancer metastasis. *Cancers*. 2018. 11: 29.
- Martín-Fontecha A, Thomsen LL, Brett S, Gerard C, Lipp M, Lanzavecchia A, Sallusto F. Induced recruitment of nk cells to lymph nodes provides ifn- $\gamma$  for th1 priming. *Nature Immunology*. 2004. 5: 1260-1265.
- Morvan MG, Lanier LL. Nk cells and cancer: You can teach innate cells new tricks. *Nature Reviews Cancer*. 2016. 16: 7-19.
- Nam T-G. Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicological Research*. 2011. 27: 1-6.
- R Shurin M, Naiditch H, W Gutkin D, Umansky V, V Shurin G. Chemoimmunomodulation: Immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. 19: 1792-1803.
- ROBINSON S. The family with cancer. *European Journal of Cancer Care*. 1992. 1: 29-33.
- Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International Journal of Oncology*. 2019. 54: 407-419.
- Smyth MJ, Cretney E, Kelly JM, Westwood JA, Street SE, Yagita H, Takeda K, Van Dommelen SL, Degli-Esposti MA, Hayakawa Y. Activation of nk cell cytotoxicity. *Molecular Immunology*. 2005. 42: 501-510.

- Srivastava S, Lundqvist A, Childs R. Natural killer cell immunotherapy for cancer: A new hope. *Cytotherapy*. 2008. 10: 775-783.
- Tan S, Turner J, Kerin-Ayres K, Butler S, Deguchi C, Khatri S, Mo C, Warby A, Cunningham I, Malalasekera A. Health concerns of cancer survivors after primary anti-cancer treatment. *Supportive Care in Cancer*. 2019. 27: 3739-3747.
- Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011. 331: 44-49.
- Wallin RP, Screpanti V, Michaëlsson J, Grandien A, Ljunggren HG. Regulation of perforin-independent nk cell-mediated cytotoxicity. *European Journal of Immunology*. 2003. 33: 2727-2735.
- Wu S-Y, Fu T, Jiang Y-Z, Shao Z-M. Natural killer cells in cancer biology and therapy. *Molecular Cancer*. 2020. 19: 1-26.
- Zingoni A, Fionda C, Borrelli C, Cippitelli M, Santoni A, Soriani A. Natural killer cell response to chemotherapy-stressed cancer cells: Role in tumor immunosurveillance. *Frontiers in Immunology*. 2017. 8: 1194.
- Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2008. 8: 59-73.
- Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011. 8: 151-160.

<https://doi.org/10.15616/BSL.2023.29.3.178>

**Cite this article as:** Kwon H, Jeong M, Kim Y, Choi GE. Anticancer Drugs at Low Concentrations Upregulate the Activity of Natural Killer Cell. *Biomedical Science Letters*. 2023. 29: 178-183.