

The Role and Regulation of Natural Killer (NK) Cells in Chemotherapy: A Literature Review

Pauzan^{1*}

¹Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Bima Internasional MFH, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : June 19th, 2025

Revised : June 26th, 2025

Accepted : July 02th, 2025

*Corresponding Author:

Pauzan,

Universitas Bima Internasional
MFH, Mataram, Indonesia;

Email:

ozanfauzan552@gmail.com

Abstract: Natural Killer (NK) cells, as innate immune effectors capable of targeting tumor cells without prior sensitization, interact complexly with chemotherapy, which can both enhance and suppress their functions. This literature review aims to comprehensively evaluate the role and regulation of NK cells in the context of chemotherapy over the past decade. Literature searches were conducted through Google Scholar, PubMed, Scopus, and Web of Science databases using relevant keywords. The review findings indicate that several chemotherapeutic agents can enhance NK cell activity by increasing the expression of activating ligands on tumor cells and promoting the release of pro-inflammatory cytokines. However, chemotherapy may also suppress NK cell function through systemic immunosuppression and alterations in the tumor microenvironment. NK cell-based immunotherapy, especially when combined with chemotherapy, demonstrates promising therapeutic potential. Recent studies support the development of strategies such as genetic modification, exogenous cytokine administration, and NK cell engineering to improve therapeutic efficacy. This review underscores the importance of further research to optimize the synergy between NK cells and chemotherapy in cancer treatment.

Keywords: Cancer immunotherapy, chemotherapy, natural killer cells, NK cell regulation, tumor microenvironment.

Pendahuluan

Kanker tetap menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global, dan kemoterapi merupakan pilar utama dalam pengobatan berbagai jenis kanker. Mekanisme kerja kemoterapi terutama melibatkan induksi kerusakan DNA dan apoptosis pada sel-sel tumor yang bersifat proliferasif. Namun, kemoterapi tidak hanya menargetkan sel tumor, tetapi juga dapat memengaruhi sel imun, termasuk sel Natural Killer (NK), baik secara positif maupun negatif (Acharya, 2017).

Sel NK merupakan komponen penting dari sistem imun bawaan yang mampu mengenali dan membunuh sel target, seperti sel tumor dan sel yang terinfeksi virus, tanpa memerlukan proses sensitisasi sebelumnya (DAVIS & Rizzieri, 2015; Lu, 2022). Aktivasi sel NK diatur oleh keseimbangan antara reseptor pengaktifan dan penghambatan, yang mendeteksi perubahan

ekspresi molekul seperti MHC kelas I dan ligan stres pada permukaan sel target (Adib et al., 2023; Zhao et al., 2023). Sel NK juga berperan dalam imunomodulasi melalui pelepasan sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α yang meningkatkan respons antitumor (Peterson & Barry, 2021; Zhong & Liu, 2024).

Interaksi antara kemoterapi dan sel NK bersifat kompleks dan bergantung pada konteks, di mana beberapa agen kemoterapi dapat meningkatkan ekspresi ligan pengaktifan pada sel tumor, sementara agen lain bersifat immunosupresif dan menurunkan aktivitas serta jumlah sel NK (Zingoni et al., 2017; Danier et al., 2011). Selain itu, kemoterapi dapat mengubah lingkungan mikro tumor menjadi immunosupresif, menghambat fungsi sel NK, dan memperburuk resistensi terapi (Bald et al., 2020; Myers & Miller, 2020). Kombinasi kemoterapi dengan terapi berbasis sel NK menjadi pendekatan strategis yang semakin diteliti, termasuk

pemanfaatan sitokin, antibodi monoklonal, serta rekayasa genetik sel NK (Maskalenko et al., 2022; Shin et al., 2023).

Pemahaman mendalam mengenai regulasi dan peran sel NK dalam konteks kemoterapi sangat penting untuk mengembangkan strategi terapi kanker yang lebih efektif. Meningkatkan aktivasi dan fungsi sel NK, serta mengatasi hambatan immunosupresif dalam tumor, berpotensi meningkatkan respons dan keberhasilan pengobatan kanker (Chen et al., 2022; Maia et al., 2024). Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif peran dan regulasi sel NK dalam terapi kemoterapi, termasuk mekanisme molekuler, potensi terapeutik, dan pendekatan kombinasi terkini yang menjanjikan dalam imunoterapi kanker.

Bahan dan Metode

Ada beberapa tahapan yang dilakukan dalam studi literatur review ini. Tahapan pertama dimulai dengan penentuan topik dan rumusan masalah yang jelas, sehingga arah pencarian literatur menjadi terfokus. Setelah itu, dilakukan pencarian sumber literatur menggunakan basis data ilmiah seperti PubMed, Scopus, ScienceDirect, atau Google Scholar dengan kata kunci yang sesuai. Tahap selanjutnya adalah seleksi literatur, yaitu memilih artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, seperti rentang tahun publikasi, jenis studi, dan relevansi dengan topik.

Setelah literatur yang relevan dikumpulkan, dilakukan evaluasi kualitas studi untuk menilai keandalan dan validitas masing-masing sumber, terutama jika mencakup studi klinis atau eksperimental. Tahap berikutnya adalah analisis dan sintesis informasi, di mana peneliti mengelompokkan hasil-hasil studi berdasarkan tema, metodologi, atau temuan utama, lalu menyusun narasi yang runtut dan kritis. Terakhir, peneliti menyusun laporan hasil review, yang mencakup latar belakang, metode pencarian literatur, hasil sintesis, pembahasan, dan kesimpulan. Pada tahap ini juga dilakukan penulisan daftar pustaka secara sistematis dengan menggunakan aplikasi referensi madeley.

Hasil dan Pembahasan

Interaksi antara sel Natural Killer (NK) dan kemoterapi bersifat kompleks dan multifaset, mencerminkan dinamika antara karakteristik tumor, lingkungan mikro imun, serta efek langsung dan tidak langsung dari kemoterapi. Paparan kemoterapi dapat mengubah ekspresi molekul permukaan pada sel tumor, seperti ligan pengaktivasi dan penghambat, yang selanjutnya memengaruhi pengenalan dan eliminasi oleh sel NK (Danier et al., 2011). Meskipun sel NK memiliki kemampuan untuk menghancurkan sel induk kanker dan mencegah metastasis, respons fungsionalnya sangat tergantung pada konteks molekuler dan reseptor yang terlibat, menciptakan spektrum respons yang tidak hanya bersifat aktif atau inaktif (Toffoli et al., 2021; Rosenberg & Huang, 2017).

Beberapa jalur pensinyalan seperti PI3K/AKT dan MAPK diketahui berperan penting dalam memediasi respons sel NK terhadap kemoterapi, karena jalur ini sering mengalami disregulasi pada sel kanker dan merupakan target terapi potensial (Peng et al., 2025; Köhler et al., 2017). Kemoterapi juga dapat meningkatkan imunogenisitas sel tumor melalui induksi senescence atau pelepasan sinyal bahaya, yang mendukung efektivitas sel NK (Goel et al., 2018). Namun, resistensi terhadap kemoterapi tetap menjadi tantangan utama, terutama karena sel kanker mampu mengembangkan mekanisme adaptif seperti peningkatan ekspresi BCL2, penghindaran apoptosis, serta peningkatan aktivitas transpor efluks obat (Guilbaud & Galluzzi, 2022; Xing & Shen, 2017).

Sel kanker seringkali menunjukkan kemampuan untuk menghindari deteksi dan lisis oleh sistem imun melalui peningkatan ekspresi gen sitoprotektif (misalnya NRF2), aktivasi faktor transkripsi seperti NF- κ B dan STAT3, serta induksi respons stres dan mekanisme epigenetik (Panieri & Saso, 2019; Galeaz et al., 2021; Wu et al., 2015). Resistensi juga dapat melibatkan disregulasi jalur sinyal, mutasi genetik, perubahan ekspresi miRNA, dan perubahan epigenetik yang mendukung kelangsungan hidup subpopulasi kanker seperti cancer stem cells (Syn et al., 2017; Bai et al., 2020). Mekanisme resistensi ini menunjukkan bahwa keberhasilan terapi sangat dipengaruhi oleh interaksi multifaktorial antara sel kanker

dan lingkungan mikro tumornya (Wu et al., 2021; Koustas et al., 2020).

Resistensi terhadap kemoterapi dapat bersifat primer atau didapat, dengan karakteristik yang mencakup perubahan pada ekspresi antigen, perekrutan sel penekan imun (seperti Treg, MDSC, TAM), dan peningkatan pelepasan sitokin imunosupresif yang memicu kelelahan sel T dan NK (Shan et al., 2022; Zahreddine & Borden, 2013). Dalam konteks ini, penting untuk dikembangkan strategi yang mampu menargetkan mekanisme resistensi tersebut. Misalnya, penggunaan penghambat P-glikoprotein atau pendekatan kombinasi terapi dapat memulihkan sensitivitas terhadap kemoterapi dan memperkuat fungsi sel NK (Khan et al., 2024).

Peningkatan efektivitas terapi kanker memerlukan strategi yang memperhatikan pengaruh kemoterapi terhadap fungsi sel imun, termasuk sel NK. Sel NK dikenal sebagai efektor utama dalam sistem imun bawaan yang mampu membunuh sel tumor tanpa perlu aktivasi antigen. Mekanismenya meliputi pelepasan granula sitotoksik (perforin dan granzim), ekspresi ligan kematian, serta sekresi sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α (Becknell & Caligiuri, 2008; Carotta, 2016). Aktivitas ini dikendalikan oleh keseimbangan sinyal dari reseptor pengaktif dan penghambat, yang tergantung pada ekspresi molekul MHC kelas I dan ligan stres pada sel target (Wang & Wu, 2017; Chester et al., 2015).

Sel NK memiliki kapasitas sitotoksik yang tinggi tanpa membahayakan jaringan sehat, menjadikannya kandidat ideal dalam strategi imunoterapi. Peningkatan fungsi sel NK dapat dilakukan melalui pemberian sitokin (misalnya IL-2, IL-15), antibodi monoklonal, atau rekayasa genetik seperti ekspresi reseptor antigen chimeric (CAR-NK) (Pahl et al., 2018; Han et al., 2020). Imunoterapi berbasis sel NK juga sedang dievaluasi dalam berbagai uji klinis untuk dikombinasikan dengan kemoterapi, dengan tujuan meningkatkan efektivitas pengobatan dan menurunkan resistensi (Miller, 2002; Jiang et al., 2023).

Selain efek langsung terhadap sel NK, kemoterapi juga memengaruhi lingkungan mikro tumor secara keseluruhan. Kemoterapi dapat menginduksi pelepasan antigen tumor dan sitokin yang mendukung aktivasi sel NK. Namun, kondisi imunosupresif yang ditimbulkan

oleh kemoterapi juga dapat menurunkan efektivitas sel NK. Oleh karena itu, penting untuk merancang rejimen pengobatan yang mempertimbangkan dampak imunosupresif kemoterapi dan mengintegrasikan pendekatan yang dapat mempertahankan atau bahkan meningkatkan fungsi sel NK (Wu et al., 2020; Wang et al., 2018). Memahami interaksi kompleks antara sel NK, kemoterapi, dan lingkungan mikro tumor, para peneliti dapat mengidentifikasi target-target molekuler baru dan mengembangkan strategi personalisasi terapi. Upaya ini akan sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup, respons pengobatan, dan kelangsungan hidup pasien kanker (García-Aranda et al., 2022).

Respons NK terhadap kemoterapi merupakan fenomena multifaktorial yang mencerminkan interaksi kompleks antara karakteristik intrinsik tumor, lingkungan mikro tumor, dan sistem imun, khususnya sel Natural Killer (NK). Peran sel NK dalam mengatasi resistensi terhadap kemoterapi semakin mendapat perhatian karena kemampuannya dalam mengenali dan melisis sel kanker, termasuk sel-sel yang telah mengembangkan mekanisme penghindaran seperti penghambatan apoptosis, peningkatan efluks obat, atau perubahan target molekuler obat (Xing & Shen, 2017). Resistensi obat ini tetap menjadi tantangan utama dalam terapi kanker dan bertanggung jawab atas sekitar 90% kematian pasien kanker (Rascio et al., 2021).

Optimalisasi pengobatan yang mempertimbangkan respons individual terhadap terapi menjadi tantangan ilmiah besar, yang mencakup upaya untuk meningkatkan kualitas hidup dan kelangsungan hidup pasien onkologi (García-Aranda et al., 2022). Dalam konteks ini, penemuan bahwa sel NK dapat dikomodulasi untuk meningkatkan efikasi kemoterapi menjadi sorotan penting. Strategi imunoterapi yang menargetkan aktivasi atau pelepasan hambatan terhadap fungsi sel NK memiliki implikasi besar dalam memperkuat efek kemoterapi dan membuka peluang pengembangan terapi kanker yang lebih personal dan efektif.

Sel NK memiliki peran penting dalam membunuh sel tumor secara langsung melalui pelepasan granula sitotoksik (perforin dan granzim) dan melalui ekspresi ligan kematian, seperti FasL dan TRAIL, yang menginduksi

apoptosis pada sel target (Becknell & Caligiuri, 2008). Sel ini juga memproduksi sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α yang meningkatkan respons imun antitumor. Unikanya, sel NK tidak memerlukan aktivasi melalui presentasi antigen seperti halnya sel T, menjadikannya komponen penting dalam imunitas bawaan terhadap kanker (Karlsson-Parra, 2010; Cao et al., 2020). Kemampuan sel NK untuk mengenali dan membunuh sel tanpa molekul MHC kelas I juga menjadikan mereka senjata penting melawan tumor yang menghindari pengawasan sel T (Carotta, 2016).

Namun, fungsi efektor sel NK sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara sinyal

aktivasi dan penghambatan. Reseptor penghambat, seperti KIR dan NKG2A, mengenali molekul MHC kelas I dan menekan aktivasi, sementara reseptor aktivasi seperti NKG2D dan NKp30 memicu sitotoksitas terhadap sel target (Chester et al., 2015; Archilla-Ortega et al., 2022). Banyak tumor menghindari pengawasan kekebalan dengan menurunkan ekspresi MHC kelas I atau meningkatkan ligan penghambat, yang secara efektif menekan aktivasi sel NK (Sabry & Lowdell, 2013). Oleh karena itu, strategi yang memblokir sinyal penghambat atau meningkatkan sinyal aktivasi sel NK sangat penting dalam meningkatkan aktivitas antitumor.

Tabel 1. Interaksi Sel NK dan Kemoterapi dalam Terapi Kanker

Aspek	Penjelasan	Referensi
Perubahan ekspresi molekul pada sel tumor akibat kemoterapi	Kemoterapi dapat meningkatkan atau menurunkan ekspresi ligan aktivasi (MICA/B, ULBP) atau penghambat (PD-L1, HLA-E), yang memengaruhi efektivitas lisis oleh sel NK.	Danier et al., 2011; Wang & Wu, 2017
Jalur pensinyalan penting dalam respons NK	Jalur PI3K/AKT dan MAPK berperan dalam aktivasi NK, dan dapat dimodulasi oleh kemoterapi atau terapi target.	Peng et al., 2025; Köhler et al., 2017
Efek imunogenik kemoterapi	Kemoterapi dapat menyebabkan pelepasan DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) dan antigen tumor yang meningkatkan imunogenisitas dan aktivasi sel NK.	Goel et al., 2018
Mekanisme resistensi tumor terhadap kemoterapi	Meliputi ekspresi BCL2, aktivasi NRF2, NF- κ B, STAT3, efluks obat, dan perubahan epigenetik. Ini menurunkan efektivitas NK dan kemoterapi.	Xing & Shen, 2017; Panieri & Saso, 2019; Galeaz et al., 2021
Pengaruh mikro lingkungan tumor	Rekrutmen Treg, MDSC, dan pelepasan sitokin immunosupresif (seperti IL-10, TGF- β) menyebabkan kelelahan sel NK dan T.	Shan et al., 2022; Zahreddine & Borden, 2013
Strategi peningkatan fungsi sel NK	Sitokin (IL-2, IL-15), CAR-NK, antibodi monoklonal (anti-TIGIT, anti-PD-L1), serta kombinasi imunoterapi-kemoterapi.	Han et al., 2020; Klein et al., 2019
Efek langsung kemoterapi terhadap sel NK	Bergantung pada jenis obat, dapat menekan atau meningkatkan aktivitas sitotoksik NK.	Wu et al., 2020; Paul & Lal, 2017
Efek jangka panjang dan memori sel NK	Sel NK memiliki potensi memori imunologis dan dapat mencegah metastasis, khususnya pada paru dan sumsum tulang.	Kyrysyuk & Wucherpfennig, 2022
Potensi terapi kombinasi	Kombinasi kemoterapi dan NK-based immunotherapy dalam uji klinis menunjukkan harapan untuk meningkatkan efikasi dan mengatasi resistensi.	Jiang et al., 2023; Miller, 2002
Kontribusi terhadap respons individual	Regulasi fungsi NK membuka jalan bagi terapi personal berbasis profil tumor dan kekebalan masing-masing pasien.	García-Aranda et al., 2022

Kemoterapi, meskipun efektif dalam membunuh sel yang membelah cepat, juga dapat

menekan fungsi imun, termasuk sel NK (Paul & Lal, 2017). Beberapa penelitian menunjukkan

bahwa kemoterapi menurunkan aktivitas sitotoksik sel NK, sedangkan penelitian lainnya melaporkan peningkatan aktivitas sel NK pascakemoterapi, tergantung pada jenis obat, dosis, dan waktu pemberian (Wu et al., 2020). Selain efek langsung pada sel NK, kemoterapi juga memodifikasi lingkungan mikro tumor melalui pelepasan antigen dan sitokin, yang dapat memicu reaktivasi atau repolarisasi respons imun, termasuk sel NK (Jeong et al., 2021).

Aktivasi sel NK dapat ditingkatkan melalui pendekatan farmakologis, seperti pemberian sitokin (IL-2, IL-15), antibodi monoklonal (anti-TIGIT, anti-PD-L1), hingga terapi sel NK yang dimodifikasi secara genetik untuk mengekspresikan reseptor antigen chimeric (CAR-NK) (Pahl et al., 2018; Klein et al., 2019; Han et al., 2020). Sel NK juga menunjukkan kemampuan memori imunologis dan kemampuan infiltrasi ke dalam jaringan metastasis, yang menjadikannya ideal sebagai pengawas imun terhadap metastasis, termasuk di paru-paru dan sumsum tulang (Kyrasyuk & Wucherpfennig, 2022; Munasir, 2016).

Beberapa studi *in vitro* memperkuat peran sitotoksik sel NK terhadap sel tumor, seperti penelitian pada sel leukemia dan HeLa, yang menunjukkan efek antitumor melalui mekanisme non-MHC (Wardani et al., 2011). Strategi yang menargetkan jalur pensinyalan, seperti penghambatan CDK8/19, juga menunjukkan potensi untuk meningkatkan efektivitas imunoterapi, namun perlu dipertimbangkan risiko gangguan imunitas (Boettcher, 2019; Mills et al., 2018; Jiang et al., 2023).

Lebih lanjut, pengembangan kombinasi kemoterapi dan imunoterapi berbasis sel NK telah masuk tahap uji klinis pada berbagai kanker, menandakan transisi dari pendekatan sitotoksik konvensional ke terapi yang berbasis regulasi kekebalan adaptif dan bawaan. Pendekatan ini diarahkan tidak hanya untuk membunuh sel kanker, tetapi juga untuk membentuk respons imun jangka panjang yang efektif dan spesifik terhadap sel tumor. Singkatnya, sel NK berperan vital dalam respons antitumor selama terapi kemoterapi, dan penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk mengoptimalkan strategi regulasi sel NK agar dapat mendukung keberhasilan terapi kanker. Pemahaman yang lebih dalam terhadap dinamika

interaksi antara sel NK, kemoterapi, dan lingkungan mikro tumor akan menjadi kunci dalam merancang terapi yang efektif dan personal.

Interaksi antara sel Natural Killer (NK) dan kemoterapi dalam terapi kanker bersifat kompleks dan saling memengaruhi. Kemoterapi dapat mengubah ekspresi ligan pengaktivasi dan penghambat pada permukaan sel tumor, sehingga memengaruhi efektivitas pengenalan dan lisis oleh sel NK. Jalur pensinyalan seperti PI3K/AKT dan MAPK turut berperan dalam regulasi respons sel NK terhadap kemoterapi. Selain itu, kemoterapi juga dapat meningkatkan imunogenisitas sel kanker melalui pelepasan sinyal bahaya, meskipun sel tumor kerap mengembangkan resistensi melalui berbagai mekanisme seperti aktivasi gen antiapoptosis, transpor efluks obat, dan perubahan epigenetik.

Lingkungan mikro tumor yang immunosupresif semakin memperburuk efektivitas sel NK. Untuk mengatasi hal ini, strategi seperti pemberian sitokin, antibodi monoklonal, serta rekayasa CAR-NK terus dikembangkan. Kombinasi kemoterapi dan imunoterapi berbasis sel NK kini tengah diuji dalam berbagai uji klinis karena berpotensi meningkatkan efektivitas terapi dan mengatasi resistensi. Dengan memahami interaksi ini, pendekatan terapi yang lebih personal dan efektif dapat dikembangkan guna meningkatkan keberhasilan pengobatan kanker.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, dapat disimpulkan bahwa interaksi antara sel Natural Killer (NK) dan kemoterapi bersifat kompleks, mencerminkan hubungan dinamis yang dapat memperkuat atau justru menekan fungsi imun antikanker. Kemoterapi terbukti mampu memodulasi ekspresi ligan pada sel tumor, yang secara langsung memengaruhi pengenalan dan aktivitas sitotoksik sel NK. Pemahaman mendalam terhadap mekanisme ini sangat penting dalam merancang strategi terapi kombinasi yang lebih efektif untuk mengatasi resistensi tumor, meningkatkan efektivitas pengobatan, dan meminimalkan efek samping yang merugikan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Bima Internasional MFH Yang telah mendukung dalam melakukan publikasi artikel ilmiah ini, dan jurnal biologi tropis sebagai media publikasi.

Referensi

- Acharya, A. (2017). NK cell as a Novel Tool to Regulate and Inhibit the Progressive Growth of Tumor after Chemotherapy. *Cancer Therapy & Oncology International Journal*, 8(1). <https://doi.org/10.19080/ctoj.2017.08.555728>
- Adib, Y., Boy, M., Serror, K., Dulphy, N., Revenu, C., Duciel, L., Boccara, D., Mimoun, M., Samardzic, M., Bagot, M., Bensussan, A., & Michel, L. (2023). Modulation of NK cell activation by exogenous calcium from alginate dressings in vitro. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1141047>
- Archilla-Ortega, A., Domuro, C., Martín-Liberal, J., & Muñoz, P. (2022). Blockade of novel immune checkpoints and new therapeutic combinations to boost antitumor immunity [Review of Blockade of novel immune checkpoints and new therapeutic combinations to boost antitumor immunity]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 41(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02264-x>
- Bai, R., Chen, N., Li, L., Du, N., Bai, L., Lv, Z., Tian, H., & Cui, J. (2020). Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy [Review of Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy]. *Frontiers in Oncology*, 10. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01290>
- Bald, T., Krummel, M. F., Smyth, M. J., & Barry, K. C. (2020). The NK cell–cancer cycle: advances and new challenges in NK cell–based immunotherapies [Review of The NK cell–cancer cycle: advances and new challenges in NK cell–based immunotherapies]. *Nature Immunology*, 21(8), 835. *Nature Portfolio*. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0728-z>
- Basse, P., Whiteside, T. L., Chambers, W. H., & Herberman, R. B. (2001). Therapeutic Activity of NK Cells against Tumors [Review of Therapeutic Activity of NK Cells against Tumors]. *International Reviews of Immunology*, 20, 439. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.3109/08830180109054416>
- Becknell, B., & Caligiuri, M. A. (2008). Natural Killer Cells in Innate Immunity and Cancer [Review of Natural Killer Cells in Innate Immunity and Cancer]. *Journal of Immunotherapy*, 31(8), 685. Lippincott Williams & Wilkins. <https://doi.org/10.1097/cji.0b013e318182de23>
- Blunt, M. D., & Khakoo, S. I. (2023). Harnessing natural killer cell effector function against cancer [Review of Harnessing natural killer cell effector function against cancer]. *Immunotherapy Advances*, 4(1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltad031>
- Boettcher, J. (2019). CRYSTAL STRUCTURE OF CDK8-CycC IN COMPLEX WITH COMPOUND 1. <https://doi.org/10.2210/pdb6r3s/pdb>
- Boysen, A. K., Jensen, P., Johansen, P., Dybkær, K., & Nyegaard, M. (2011). Treatment of Aggressive NK-Cell Leukemia: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Hematology*, 2011, 1. <https://doi.org/10.1155/2011/818469>
- Cao, Y., Wang, X., Jin, T., Tian, Y., Dai, C., Widarma, C., Song, R., & Xu, F. (2020). Immune checkpoint molecules in natural killer cells as potential targets for cancer immunotherapy [Review of Immune checkpoint molecules in natural killer cells as potential targets for cancer immunotherapy]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00348-8>
- Carotta, S. (2016). Targeting NK Cells for Anticancer Immunotherapy: Clinical and Preclinical Approaches [Review of Targeting NK Cells for Anticancer Immunotherapy: Clinical and Preclinical

- Approaches]. *Frontiers in Immunology*, 7. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00152>
- Chaurasiya, S., Woo, Y., Choong, K., Deshpande, S., & Fong, Y. (2023). Combining oncolytic viruses with immune cell therapy as treatments for cancer: OV, CAR T-cell, and NK combinations. In Elsevier eBooks (p. 321). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822620-9.00006-9>
- Chen, X., Jiang, L., & Liu, X. (2022). Natural killer cells: the next wave in cancer immunotherapy [Review of Natural killer cells: the next wave in cancer immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 13. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954804>
- Chester, C., Fritsch, K., & Kohrt, H. E. (2015). Natural Killer Cell Immunomodulation: Targeting Activating, Inhibitory, and Co-stimulatory Receptor Signaling for Cancer Immunotherapy [Review of Natural Killer Cell Immunomodulation: Targeting Activating, Inhibitory, and Co-stimulatory Receptor Signaling for Cancer Immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 6. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00601>
- Danier, A. C. A., Melo, R. P. de, Napimoga, M. H., & Laguna-Abreu, M. T. C. (2011). The role of natural killer cells in chronic myeloid leukemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 33(3), 216. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20110057>
- DAVIS, C., & Rizzieri, D. A. (2015). Immunotherapeutic Applications of NK Cells [Review of Immunotherapeutic Applications of NK Cells]. *Pharmaceuticals*, 8(2), 250. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/ph8020250>
- Fehniger, T. A. (2015). Natural killer cells: Basic biology and immunotherapy potential. *AACR Education Book*, 2015(1), 85. <https://doi.org/10.1158/aacr.edb-15-8030>
- Galeaz, C., Totis, C., & Bisio, A. (2021). Radiation Resistance: A Matter of Transcription Factors [Review of Radiation Resistance: A Matter of Transcription Factors]. *Frontiers in Oncology*, 11. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.662840>
- García-Aranda, M., Téllez, T., McKenna, L., & Redondo, M. (2022). Neurokinin-1 Receptor (NK-1R) Antagonists as a New Strategy to Overcome Cancer Resistance [Review of Neurokinin-1 Receptor (NK-1R) Antagonists as a New Strategy to Overcome Cancer Resistance]. *Cancers*, 14(9), 2255. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers14092255>
- Goel, S., DeCristo, M. J., McAllister, S. S., & Zhao, J. J. (2018). CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest [Review of CDK4/6 Inhibition in Cancer: Beyond Cell Cycle Arrest]. *Trends in Cell Biology*, 28(11), 911. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.002>
- Guilbaud, E., & Galluzzi, L. (2022, September 26). Adaptation to MOMP drives cancer persistence. In *Cell Research* (Vol. 33, Issue 2, p. 93). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41422-022-00729-4>
- Han, D., Xu, Y., Zhao, X., Mao, Y., Kang, Q., Wen, W., Yu, X., Xu, L., Liu, F., Zhang, M., Cui, J., Wang, Z., Zhixin, Y., Du, P., & Qin, W. (2020). A novel human anti-TIGIT monoclonal antibody with excellent function in eliciting NK cell-mediated antitumor immunity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 534, 134. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.013>
- He, H., Wang, X., Zheng, X., Sun, H., Shi, X., Zhong, Y., Huang, B., Yang, L., Li, J., Liao, L., Zhang, L., Hu, L., & Lin, Y. (2010). Concurrent blockade of the NF-κB and Akt pathways potently sensitizes cancer cells to chemotherapeutic-induced cytotoxicity. *Cancer Letters*, 295(1), 38. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.02.011>
- He, L., Chen, N., Dai, L., & Peng, X. (2023). Advances and challenges of immunotherapies in NK/T cell lymphomas

- [Review of Advances and challenges of immunotherapies in NK/T cell lymphomas]. *iScience*, 26(11), 108192. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108192>
- Herberman, R. B. (2002). Cancer immunotherapy with natural killer cells [Review of Cancer immunotherapy with natural killer cells]. *Seminars in Oncology*, 29(3), 27. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1053/sonc.2002.33079>
- Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapińska, K., Longacre, M., Snyder, N., & Sarkar, S. (2014). Drug Resistance in Cancer: An Overview [Review of Drug Resistance in Cancer: An Overview]. *Cancers*, 6(3), 1769. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers6031769>
- Jeong, S., Choi, Y.-Y., & Kim, K. (2021). Engineering Therapeutic Strategies in Cancer Immunotherapy via Exogenous Delivery of Toll-like Receptor Agonists [Review of Engineering Therapeutic Strategies in Cancer Immunotherapy via Exogenous Delivery of Toll-like Receptor Agonists]. *Pharmaceutics*, 13(9), 1374. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091374>
- Jiang, P., Jing, S., Sheng, G., & Jia, F. (2024). The basic biology of NK cells and its application in tumor immunotherapy [Review of The basic biology of NK cells and its application in tumor immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 15. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1420205>
- Jiang, X., Lin, J., Shanguan, C., Wang, X., Xiang, B., Chen, J., Guo, H., Zhang, W., Zhang, J., Shi, Y., Zhu, J., & Yang, H. (2023). Intrinsic RIG-I restrains STAT5 activation to modulate anti-tumor activity of CD8⁺ T cells. *Journal of Clinical Investigation*, 133(9). <https://doi.org/10.1172/jci160790>
- Joyce, M., & Sun, P. D. (2011). The Structural Basis of Ligand Recognition by Natural Killer Cell Receptors [Review of The Structural Basis of Ligand Recognition by Natural Killer Cell Receptors]. *BioMed Research International*, 2011(1). Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2011/203628>
- Karlsson-Parra, A. (2010). Natural killer cells in the spleen and lymph node. In Elsevier eBooks (p. 359). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-370454-2.00027-2>
- Khan, S. U., Fatima, K., Aisha, S., & Malik, F. (2024). Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. *Cell Communication and Signaling*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01302-1>
- Klein, K. R., Wang, T. C., Lander, E. S., Altfeld, M., & García-Beltrán, W. F. (2019). Applying CRISPR-based genetic screens to identify drivers of tumor-cell sensitivity towards NK-cell attack. *bioRxiv* (Cold Spring Harbor Laboratory). <https://doi.org/10.1101/531962>
- Köhler, J., Catalano, M., & Ambrogio, C. (2017). Back to the Bench? MEK and ERK Inhibitors for the Treatment of KRAS Mutant Lung Adenocarcinoma [Review of Back to the Bench? MEK and ERK Inhibitors for the Treatment of KRAS Mutant Lung Adenocarcinoma]. *Current Medicinal Chemistry*, 25(5), 558. Bentham Science Publishers. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170530093100>
- Koustas, E., Sarantis, P., Papavassiliou, A. G., & Karamouzis, M. V. (2020). The Resistance Mechanisms of Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors [Review of The Resistance Mechanisms of Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors]. *Biomolecules*, 10(5), 666. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/biom10050666>
- Kyrasyuk, O., & Wucherpfennig, K. W. (2022). Designing Cancer Immunotherapies That Engage T Cells and NK Cells [Review of Designing Cancer Immunotherapies That Engage T Cells and NK Cells]. *Annual Review of Immunology*, 41(1), 17. Annual Reviews. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101921-044122>
- Lee, S. K., & Gasser, S. (2010). The role of natural killer cells in cancer therapy

- [Review of The role of natural killer cells in cancer therapy]. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 2, 380. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.2741/e98>
- Levy, E. M., Roberti, M. P., & Mordoh, J. (2011). Natural Killer Cells in Human Cancer: From Biological Functions to Clinical Applications [Review of Natural Killer Cells in Human Cancer: From Biological Functions to Clinical Applications]. *BioMed Research International*, 2011(1). *Hindawi Publishing Corporation*. <https://doi.org/10.1155/2011/676198>
- Lu, Y. (2022). Natural Killer (NK) cells in immunotherapy and perspectives in antitumour approaches. *BIO Web of Conferences*, 55, 1005. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20225501005>
- Maia, A., Tarannum, M., Lérias, J. R., Piccinelli, S., Borrego, L. M., Maeurer, M., Romee, R., & Castillo-Martín, M. (2024). Building a Better Defense: Expanding and Improving Natural Killer Cells for Adoptive Cell Therapy [Review of Building a Better Defense: Expanding and Improving Natural Killer Cells for Adoptive Cell Therapy]. *Cells*, 13(5), 451. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*. <https://doi.org/10.3390/cells13050451>
- Maskalenko, N. A., Zhigarev, D., & Campbell, K. S. (2022). Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders [Review of Harnessing natural killer cells for cancer immunotherapy: dispatching the first responders]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(8), 559. *Nature Portfolio*. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00413-7>
- Miller, J. S. (2002). Biology of Natural Killer Cells in Cancer and Infection [Review of Biology of Natural Killer Cells in Cancer and Infection]. *Cancer Investigation*, 20(3), 405. *Taylor & Francis*. <https://doi.org/10.1081/cnv-120001185>
- Mills, C. C., Kolb, E. A., & Sampson, V. B. (2018). Development of Chemotherapy with Cell-Cycle Inhibitors for Adult and Pediatric Cancer Therapy [Review of Development of Chemotherapy with Cell-Cycle Inhibitors for Adult and Pediatric Cancer Therapy]. *Cancer Research*, 78(2), 320. *American Association for Cancer Research*. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-2782>
- Munasir, Z. (2016). Respons Imun Terhadap Infeksi Bakteri. *Sari Pediatri*, 2(4), 193. <https://doi.org/10.14238/sp2.4.2001.193-7>
- Myers, J. A., & Miller, J. S. (2020). Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy [Review of Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 18(2), 85. *Nature Portfolio*. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- Navarro, A. G., Björklund, A. T., & Chekenya, M. (2015). Therapeutic Potential and Challenges of Natural Killer Cells in Treatment of Solid Tumors [Review of Therapeutic Potential and Challenges of Natural Killer Cells in Treatment of Solid Tumors]. *Frontiers in Immunology*, 6. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00202>
- Pahl, J., Cerwenka, A., & Ni, J. (2018). Memory-Like NK Cells: Remembering a Previous Activation by Cytokines and NK Cell Receptors [Review of Memory-Like NK Cells: Remembering a Previous Activation by Cytokines and NK Cell Receptors]. *Frontiers in Immunology*, 9. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02796>
- Pamuji, F. Y., & Ramadhan, V. P. (2021). Komparasi Algoritma Random Forest dan Decision Tree untuk Memprediksi Keberhasilan Immunotherapy. *Jurnal Teknologi Dan Manajemen Informatika*, 7(1), 46. <https://doi.org/10.26905/jtmi.v7i1.5982>
- Panieri, E., & Saso, L. (2019). Potential Applications of NRF2 Inhibitors in Cancer Therapy [Review of Potential Applications of NRF2 Inhibitors in Cancer Therapy]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1. *Hindawi Publishing Corporation*. <https://doi.org/10.1155/2019/8592348>

- Paul, S., & Lal, G. (2017). The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy [Review of The Molecular Mechanism of Natural Killer Cells Function and Its Importance in Cancer Immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 8. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01124>
- Peng, S., Long, M. D., Chen, Q.-S., Yin, Z., Zeng, C., Zhang, W., Wen, Q., Peng, S., Ke, W., & Wu, Y. (2025). Perspectives on cancer therapy—synthetic lethal precision medicine strategies, molecular mechanisms, therapeutic targets and current technical challenges [Review of Perspectives on cancer therapy—synthetic lethal precision medicine strategies, molecular mechanisms, therapeutic targets and current technical challenges]. *Cell Death Discovery*, 11(1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02418-8>
- Peterson, E. E., & Barry, K. C. (2021). The Natural Killer–Dendritic Cell Immune Axis in Anti-Cancer Immunity and Immunotherapy [Review of The Natural Killer–Dendritic Cell Immune Axis in Anti-Cancer Immunity and Immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 11. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.621254>
- Qu, B., Yuan, J., Liu, X., Zhang, S., Ma, X., & Lu, L. (2024). Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals [Review of Anticancer activities of natural antimicrobial peptides from animals]. *Frontiers in Microbiology*, 14. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1321386>
- Rascio, F., Spadaccino, F., Rocchetti, M. T., Castellano, G., Stallone, G., Netti, G. S., & Ranieri, E. (2021). The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review [Review of The Pathogenic Role of PI3K/AKT Pathway in Cancer Onset and Drug Resistance: An Updated Review]. *Cancers*, 13(16), 3949. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers13163949>
- Renner, K., Singer, K., Koehl, G. E., Geissler, E. K., Peter, K., Siska, P. J., & Kreutz, M. (2017). Metabolic Hallmarks of Tumor and Immune Cells in the Tumor Microenvironment [Review of Metabolic Hallmarks of Tumor and Immune Cells in the Tumor Microenvironment]. *Frontiers in Immunology*, 8. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00248>
- Rosenberg, J., & Huang, J. (2017). CD8+ T cells and NK cells: parallel and complementary soldiers of immunotherapy. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 19, 9. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2017.11.006>
- Rossi, F., Fredericks, N., Snowden, A., Allegranza, M. J., & Moreno-Nieves, U. Y. (2022). Next Generation Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy [Review of Next Generation Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 13. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886429>
- Sabry, M., & Lowdell, M. W. (2013). Tumor-Primed NK Cells: Waiting for the Green Light [Review of Tumor-Primed NK Cells: Waiting for the Green Light]. *Frontiers in Immunology*, 4. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00408>
- Shan, J., Han, D., Shen, C., Lei, Q., & Zhang, Y. (2022). Mechanism and strategies of immunotherapy resistance in colorectal cancer [Review of Mechanism and strategies of immunotherapy resistance in colorectal cancer]. *Frontiers in Immunology*, 13. *Frontiers Media*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016646>
- Sharma, P., Hu-Lieskovan, S., Wargo, J. A., & Ribas, A. (2017). Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy [Review of Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy]. *Cell*, 168(4), 707. *Cell Press*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.017>

- Shaver, K. A., Croom-Perez, T. J., & Copik, A. J. (2021). Natural Killer Cells: The Linchpin for Successful Cancer Immunotherapy [Review of Natural Killer Cells: The Linchpin for Successful Cancer Immunotherapy]. *Frontiers in Immunology*, 12. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.679117>
- Shin, E., Bak, S. H., Park, T., Kim, J.-W., Yoon, S.-R., Jung, H., & Noh, J. (2023). Understanding NK cell biology for harnessing NK cell therapies: targeting cancer and beyond [Review of Understanding NK cell biology for harnessing NK cell therapies: targeting cancer and beyond]. *Frontiers in Immunology*, 14. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1192907>
- Strong, R. K. (2002). Asymmetric ligand recognition by the activating natural killer cell receptor NKG2D, a symmetric homodimer [Review of Asymmetric ligand recognition by the activating natural killer cell receptor NKG2D, a symmetric homodimer]. *Molecular Immunology*, 38(14), 1029. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s0161-5890\(02\)00032-9](https://doi.org/10.1016/s0161-5890(02)00032-9)
- Syn, N., Teng, M. W. L., Mok, T., & Soo, R. A. (2017). De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting [Review of De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting]. *The Lancet Oncology*, 18(12). Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30607-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30607-1)
- Tanaka, N., & Ebi, H. (2024). Mechanisms of Resistance to KRAS Inhibitors: Cancer Cells' Strategic Use of Normal Cellular Mechanisms to Adapt [Review of Mechanisms of Resistance to KRAS Inhibitors: Cancer Cells' Strategic Use of Normal Cellular Mechanisms to Adapt]. *Cancer Science*. Wiley. <https://doi.org/10.1111/cas.16441>
- Toffoli, E. C., Sheikhi, A., Höppner, Y. D., Kok, P. de, Yazdanpanah-Samani, M., Spanholtz, J., Verheul, H. M. W., Vliet, H. van, & Gruijl, T. D. de. (2021). Natural Killer Cells and Anti-Cancer Therapies: Reciprocal Effects on Immune Function and Therapeutic Response [Review of Natural Killer Cells and Anti-Cancer Therapies: Reciprocal Effects on Immune Function and Therapeutic Response]. *Cancers*, 13(4), 711. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/cancers13040711>
- Velde, R. V., Yoon, N., Marusyk, V., Durmaz, A., Dhawan, A., Miroshnychenko, D., Lozano-Peral, D., Desai, B., Balynska, O. V., Poleszhuk, J., Liu, K., Teng, M., Abazeed, M. E., Mian, O. Y., Tan, A. C., Haura, E. B., Scott, J. G., & Marusyk, A. (2020). Resistance to targeted therapies as a multifactorial, gradual adaptation to inhibitor specific selective pressures. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16212-w>
- Wang, E. A., Chen, W.-Y., & Wong, C. (2020). Multiple Growth Factor Targeting by Engineered Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Augments EGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Efficacy. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59466-6>
- Wang, Q., & Wu, X. (2017). Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment [Review of Primary and acquired resistance to PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment]. *International Immunopharmacology*, 46, 210. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.015>
- Wang, Y., Wang, H., Yao, H., Li, C., Fang, J., & Xu, J. (2018). Regulation of PD-L1: Emerging Routes for Targeting Tumor Immune Evasion [Review of Regulation of PD-L1: Emerging Routes for Targeting Tumor Immune Evasion]. *Frontiers in Pharmacology*, 9. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00536>
- Wardani, P. P., Suprihati, S., & Wuryanti, W. (2011). Uji Antikanker Isolat Bioaktif L-asparaginase dari Kunyit (*Curcuma domestica* Val) terhadap Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 14(3), 89. <https://doi.org/10.14710/jksa.14.3.89-93>

- Whiteside, T. L., & Herberman, R. B. (1995). The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer [Review of The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer]. *Current Opinion in Immunology*, 7(5), 704. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(95\)80080-8](https://doi.org/10.1016/0952-7915(95)80080-8)
- Widiatmaja, D. T., Mufida, D. C., & Febianti, Z. (2021). Pengaruh Pemberian Imunisasi Intranasal Epitope Protein RrgB 255-270 *Streptococcus pneumoniae* Terhadap Kadar IL-4. *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*, 4(1), 67. <https://doi.org/10.32539/sjm.v4i1.155>
- Wu, P., Gao, W., Su, M., Nice, E. C., Zhang, W., Lin, J., & Xie, N. (2021). Adaptive Mechanisms of Tumor Therapy Resistance Driven by Tumor Microenvironment [Review of Adaptive Mechanisms of Tumor Therapy Resistance Driven by Tumor Microenvironment]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.641469>
- Wu, S., Fu, T., Jiang, Y., & Shao, Z.-M. (2020). Natural killer cells in cancer biology and therapy [Review of Natural killer cells in cancer biology and therapy]. *Molecular Cancer*, 19(1). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01238-x>
- Wu, T., Lin, B., & Chang, H. (2015). Radio Resistance Mechanisms of Cancers: An Overview and Future Perspectives. *Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.4172/0974-8369.1000s2-003>
- Xing, K., & Shen, L. (2017). Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(2), 69. <https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.06.001>
- Yang, C., Li, Y., Yang, Y., & Chen, Z. (2020). Overview of Strategies to Improve Therapy against Tumors Using Natural Killer Cell [Review of Overview of Strategies to Improve Therapy against Tumors Using Natural Killer Cell]. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2020/8459496>
- Zahreddine, H., & Borden, K. L. B. (2013). Mechanisms and insights into drug resistance in cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00028>
- Zamai, L., Ponti, C., Mirandola, P., Gobbi, G., Papa, S., Galeotti, L., Cocco, L., & Vitale, M. (2007). NK Cells and Cancer [Review of NK Cells and Cancer]. *The Journal of Immunology*, 178(7), 4011. American Association of Immunologists. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4011>
- Zhao, X., Lin, M., & Huang, X. (2023). Current status and future perspective of natural killer cell therapy for cancer. *Medical Review*, 3(4), 305. <https://doi.org/10.1515/mr-2023-0031>
- Zhong, Y., & Liu, J. (2024). Emerging roles of CAR-NK cell therapies in tumor immunotherapy: current status and future directions. *Cell Death Discovery*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02077-1>
- Zingoni, A., Fionda, C., Borrelli, C., Cippitelli, M., Santoni, A., & Soriani, A. (2017). Natural Killer Cell Response to Chemotherapy-Stressed Cancer Cells: Role in Tumor Immunosurveillance [Review of Natural Killer Cell Response to Chemotherapy-Stressed Cancer Cells: Role in Tumor Immunosurveillance]. *Frontiers in Immunology*, 8. Frontiers Media. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01194>