

A INFLUÊNCIA DE P53 NO CÂNCER E ENVELHECIMENTO

Sabrina Pereira Germano¹
Horrana Lais Dantas Dias²
Emilly Laís Ramalho dos Santos Costa³
Glaucia Veríssimo Faheina Martins⁴

RESUMO

O envelhecimento populacional é um fenômeno natural que com sua progressão atenua-se os casos de vulnerabilidade à doenças, como exemplo o câncer. A p53 é uma proteína supressora de tumor que está relacionada intrinsecamente com a carcinogênese no processo de envelhecimento, participando nos mecanismos de indução da parada do ciclo celular, vias sinalizadoras, apoptose, regulação de genes alvo e reparo de DNA. O presente trabalho apresenta uma revisão sistemática integrativa sobre os mecanismos e atividade da p53 na saúde do idoso, com base em um compilarmento de informações presente em 21 artigos, no qual objetiva aprimorar os conhecimentos da proteína e a sua relação à multifatores do câncer. Destarte, a primórdio o alvo chave transcricional de p53 é o inibidor de quinases dependente de ciclinas p21cip1/waf1, o qual silencia a quinase Cdk2/ciclina E que promove a transição G1/S, incapacitando a síntese do DNA. A disfunção da proteína e deficiência no ponto de checagem promove o escurtamento dos telômeros, fator atrelado ao desenvolvimento do câncer. Ainda mais, sua relação com a vitamina 1,25-Dihidroxitamina D3 através das vias de sinalização p53-p21 e p16-Rb contribuem no retardo do envelhecimento e sua atividade em métodos farmacológicos, como no tratamento com o cloridrato de metformina para prolongamento da longevidade. Portanto, a supressora de tumor p53 é imprescindível no tratamento anticâncer, principalmente na saúde dos idosos.

Palavras-chave: Envelhecimento; p53; câncer; carcinogênese.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno natural decorrente do declínio da fecundidade, e não da mortalidade e ainda pode-se dizer também, que advém do aumento da expectativa de vida para melhorias nas condições de saúde no nosso cenário atual. Esse processo de envelhecimento teve início no final do século XIX, provindo da Europa e estendendo-se para países de Primeiro mundo, até acometer países de Terceiro mundo, como o Brasil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, houve um aumento de 18% na

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- PB, scanzenza@gmail.com;

² Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- PB, horrnadiasufcg@gmail.com;

³ Graduanda do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- PB, emilly.ramalho@gmail.com;

⁴ Professora orientadora: Doutora em Biotecnologia, Professora adjunta da Unidade Acadêmica de Saúde, do Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande-PB, glaucia.faheina@ufcg.edu.br

atuação dos idosos com mais de 60 anos ao todo da população nacional em um período de 5 anos, ultrapassando 30 milhões de idosos no ano de 2017 (IBGE, 2017).

Nesse contexto, em progressão com o envelhecimento, atenua-se os casos de vulnerabilidade à doenças devido a múltiplos fatores fisiológicos através de condições genéticas, comportamentais, dietéticos, ambientais e estocásticos. (LOPES, 2015). Sendo assim, uma das incidências patológicas mais acometidas por essa parcela da população é o câncer, uma doença genética responsável pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Existe diferentes tipos de câncer que afetam lugares distintos do nosso corpo, como por exemplo, os carcinomas que afetam os tecidos epiteliais, como a pele e mucosa e também os denominados sarcomas, que atingem tecidos conjuntivos como osso, músculo e cartilagem (INCA, 2019).

Acredita-se que com a idade, o corpo humano acumula as mutações ocorridas no próprio organismo, ou seja, há uma condensação de fatores de riscos para distintos tipos de câncer no qual são atrelados à uma mínima eficácia nos mecanismos de reparação celular que naturalmente acometem os idosos com o avançar da idade, justificando a ocorrência mais frequente de câncer nessa população. (COSTA DE MELO et al., 2015).

Seguindo essa visão de estudo, existe um gene supressor de tumor TP53 (*tumor protein 53*) no qual a proteína p53 está diretamente relacionada com o envelhecimento e o câncer, de forma que a mesma responde a varios fatores envolvidos no processo da doença, como estresses celulares para regular os genes alvo, indução da parada do ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA (NCBI, 2019). O gene TP53 (*tumor protein 53*) está localizado, na espécie humana, no cromossomo dezessete e codifica a proteína p53 (*phosphoprotein 53*). O TP53 é um gene regulador de uma extensa rede que controla a integridade do genoma frente a danos celulares, como alterações cromossômicas, depleção de metabólitos, choque térmico, hipóxia, oncoproteínas virais e ativação de oncogenes celulares (MENENDEZ et al., 2007; FERREIRA & ROCHA, 2010; PASKULIN et al., 2012; SHAHBAZI et al., 2013).

Porém, há muitos fatores durante o desenvolvimento do câncer que pode afetar a relação de p53 com o reparo do DNA, como por exemplo as condições de estresse e fatores de transcrição que afetam em uma série de mudanças e respostas biológicas desse processo. É relevante pontuar a importância dos telômeros e a funcionalidade de promoverem instabilidade cromossômica devido a disfunção da p53, instabilidade essas que podem ser observadas no início da formação do câncer (SOUSA et al, 2013).

Existem vias de sinalização, no ciclo celular, que são dependentes da ação da proteína p53. A sequência específica do fator de transcrição da p53 coordena a expressão de um grande número de genes alvo que participam em diferentes respostas celulares a condições de estresse (MENENDEZ et al., 2009). Através da ativação de p21, proteína que regula a passagem da fase G1 para S, a p53 controla a fosforilação do complexo molecular ativo ciclina-CdK (cyclin dependent kinase), interrompendo o ciclo celular (PECORINO, 2008). Ainda mais, por meio da conjugação da p21 à proteína PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), p53 promove o reparo ao DNA, devido ao estímulo direto à proteína codificada pelo gene XPC (*Xeroderma pigmentosum-complementation 8 group C*), envolvido com o reparo por excisão de nucleotídeos (PECORINO, 2008). A princípio, vale destacar também a via Arf/p53, singulares no processo de envelhecimento e câncer, capazes de proteger os organismos vivos desses dois extremos.

Ainda mais, há genes que são de suma importância na construção da temática, no qual os mesmos podem se relacionar com várias outras proteínas, resultando em uma transativação dos genes pró apoptóticos que são capazes de modular a resposta da p53 ao estresse. Dentre eles, destacam-se o MDM2, oncogene MCT11 e o gene FOXO3 (SOUSA et al., 2013).

Em síntese, justifica-se o interesse de realizar esse estudo, devido à importância da temática para o campo da Saúde, ressaltando a necessidade de se elaborar e disseminar estudos que discutam aspectos envolvendo a p53 no processo de envelhecimento e câncer, pontuando de que forma isso pode ser controlado no processo de envelhecimento. Ainda mais, é importante salientar também os métodos farmacológicos propostos, visando principalmente aumento na expectativas de vida para os idosos.

O presente estudo visa, por meio de uma revisão integrativa, coletar e compilar nos bancos de dados como PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE), NCBI no período de 2008 a 2019, as informações necessárias para se obter os resultados e formular a ideia com a variedade de fatores que podem se relacionar com a p53. Objetiva-se aprimorar os conhecimentos e dados sobre a relação da p53 com o câncer e envelhecimento atrelando-os à multifatores, indagando qual o real impacto na saúde do idoso.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática integrativa, no qual foi formulado a partir de aquisições e compilamentos de informações, possibilitando a síntese do conhecimento e a aplicabilidade dos resultados na prática, por meio de artigos, teses e revistas internacionais nas últimas décadas. Realizou-se, primordialmente, uma busca em periódicos com base em banco de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (MEDLINE), e no geral, Google Acadêmico, nos idiomas inglês e português, no período de 2008 a 2019.

Para guiar a revisão integrativa, formulou-se a seguinte questão: quais argumentos e justificativas na literatura abordam a influência da p53 no processo de envelhecimento do câncer?

Para o aprimoramento da pesquisa, foram utilizados descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português e inglês como: “*cancer and aging*”, “*p53 old man*”, “o gene TP53 no envelhecimento”, “p53 e as neoplasias”. O atual estudo foi constituído da seleção de informações de 38 artigos, destes, foram adquiridos os resultados presentes em 22 artigos, no qual foi necessário a seleção das informações mais relevantes para compor a pesquisa, atendendo os critérios de apenas plataformas produzidas na última década.

O levantamento dos artigos e plataformas para preparação do estudo foi realizado no período do mês de maio do ano de 2019. Para apurar as referências, utilizou-se os critérios de inclusão estabelecidos do estudo, como: periódicos publicados no período entre 2008 a 2019, ainda mais, exibir dados e conhecimento sobre a proteína p53 nos idosos com câncer, os multifatores que estão atrelados à temática como a relação com outros genes, proteínas, vias de ativação e ainda métodos para reparar a problemática.

Os critérios de inclusão da revisão integrativa foram: artigos, teses, bancos de dados renomeados do câncer e ANVISA na língua portuguesa e inglesa que tratassem sobre a p53, envelhecimento e câncer. Os critérios de exclusão: período de publicação inferior a 2008 e não está relacionado ao câncer ou envelhecimento.

DESENVOLVIMENTO

Após realizada uma pesquisa integrativa, é de suma importância caracterizá-la, abordando os seguintes dados: os periódicos que apresentaram maior quantitativo de artigos publicados abordando temas relacionados ao envelhecimento, câncer e a p53 foram as revistas *Aging* com seis artigos (27,27%) cada uma. As demais revistas que apresentaram um menor quantitativo

(4,5%), totalizando um artigo publicado em cada uma, foram: Journal of Oral Investigations; Cadernos de Saúde Pública; Anais- CIEH; Einstein; Neoplasias; INCA; Experimental gerontology; Journal of Pineal Research; Cienc Cuid Saude. Ademais, encontrou-se também resultados em teses e sites.

Quanto aos anos de publicação, os resultados mostraram que o 2019 teve o maior número de publicações, compreendendo a 5 artigos (22,7%), seguidos do ano de 2012, 2016 e 2015, selecionou-se três artigos de cada ano (13,6%). No ano 2008, 2010 e 2013, todos apresentaram dois artigos (9,%) e em 2011 E 2014 selecionou um artigo (4,5%). No período de 2017 e 2009 não foi encontrado nenhum artigo referente à temática abordada.

Com relação ao idioma das publicações, o português e inglês apresentaram a mesma representatividade, com onze artigos de cada idioma, inglês e português (50,0%), totalizando os vinte e dois artigos totais (100%).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base no conteúdo exposto pelas publicações selecionadas emergiram duas Abordagens Temáticas (AT), conforme pressuposto da revisão integrativa: AT 1 – O ciclo celular e a metabolização da p53 humana; e AT 2 - A atividade da P53 no processo do envelhecimento.

Os artigos apresentados na tabela 1 referem-se a abordagem temática 1, sobre o ciclo celular e a metabolização de p53 humana.

Tabela 1- Distribuição dos artigos da Abordagem Temática 1, conforme o título das publicações selecionadas para o estudo

O CICLO CELULAR E A METABOLIZAÇÃO DA P53 HUMANA	
Nº	TÍTULO DO ARTIGO
01	P53 E O CÂNCER: REVISÃO DE LITERATURA. ¹⁶
02	PAPEL DA PROTEÍNA P53 NA PROLIFERAÇÃO NEOPLÁSICA. ¹⁵
03	TELOMERS, LIFESTYLE, CANCER, AND AGING. ¹⁸
04	THE ARF/P53 PATHWAY IN CANCER AND AGING. ¹²

Fonte: autor.

De acordo com os enfoques dados aos estudos incluídos na Abordagem Temática 1, o estudo 01 abordou o compilamento de informações sobre o ciclo celular da p53 nas vias de sinalização que envolvem o câncer e envelhecimento. Assim, os estudos elencados nessa abordagem temática buscam elencar os genes supressores de tumor, os quais têm a finalidade de inibir essa multiplicação de células e a sua mutação, podendo levar a produção de proteínas defeituosas. (SOUSA, 2012).

No câncer, há um crescimento desenfreado de células que estão se dividindo constantemente, células essas que tendem a ser agressivas e incontroláveis para a formação de tumores (INCA, 2019). Dessa forma, para entender o funcionamento da p53, é imprescindível ter conhecimento sobre o ciclo celular.

O alvo chave transcricional de p53 é o inibidor de quinases dependente de ciclinas p21cip1/waf1, o qual silencia a quinase Cdk2/ciclina E que promove a transição G1/S e assim causa arrasto em G1 (figura 1) (MARTINS, 2015). Isto leva não somente a incapacidade de iniciar a síntese de DNA, mas também preserva a via RB/E2F no seu modo ativo, suprimindo o crescimento, assim causando um bloqueio sustentado em G1.

O ponto de checagem em G1 responde a 2 vias supressoras tumorais, governado por p53 e pRB. Estes pontos de checagem são indiscutivelmente os dois mecanismos mais desregulados em cânceres humanos (MARTINS, 2015).

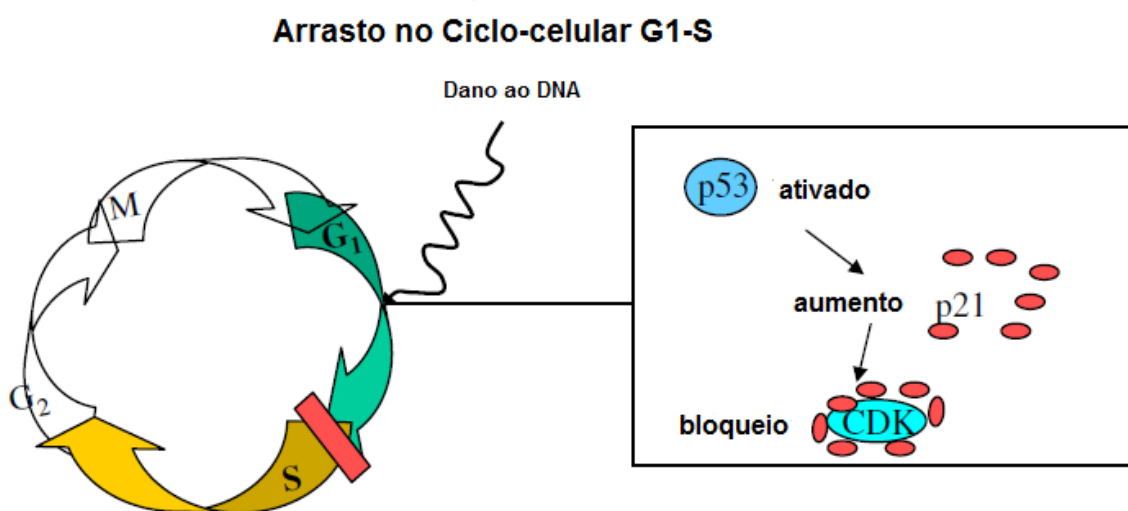


Figura 1: Arrasto no ciclo-celular na fase G1-S. Os níveis de p53 aumentam em resposta ao dano no DNA. P53 ativado aumenta a transcrição de p21, um inibidor de CDK. Inibição da expressão de CDK leva ao arrasto no ciclo celular. (Fonte: Adaptado de Foster, 2008)

O estudo 01 retratou que o gene TP53 é ativado em resposta à danos celulares. O fator de transcrição quando atrelado ao gene p21, por exemplo, inibe a atividade de cinases dependentes de ciclinas, necessária para a transição entre G1 e S. Por conseguinte, promove a parada do ciclo celular na fase G1, antes mesmo que ocorra a duplicação do DNA na fase S, permitindo assim, o reparo do DNA danificado. A alternativa para atividade da p53 em danos não reparados é a apoptose, a morte programada da célula (SOUSA, 2012).

Adicionalmente, o estudo 01 abordada que p53 sinaliza o bloqueio do ciclo celular no ponto de checagem na fase G1/S, o qual corresponde a um mecanismo que impede a formação de células anômalas. Portanto, quando há mutações em p53, as células danificadas podem sofrer transformação maligna por meio de uma seleção natural, escapando do reparo dos danos e da sua destruição, podendo dar início a um clone maligno (SOUSA, 2012).

Os estudos 02 e 03 relatam sobre o encurtamento dos telômeros e as consequências causadas a partir dessa modificação genética, que principalmente com a idade pode-se contribuir para formação do câncer. (COSTA DE MELO et al., 2015).

Diferentes fatores podem induzir a p53 à gerar uma resposta celular mais adequada. A disfunção da p53, decorrente da intensa proliferação celular e deficiência do *check point*, pode induzir o encurtamento dos telômeros. Estes, constituem as extremidade dos cromossomos e devido a ação da proteína, pode ocorrer o surgimento de extremidades não niveladas, causando as anormalidades genômicas correspondentes às células tumorais (ARTANDI et al., 2000).

Ainda mais, é importante pontuar como a metabolização da p53 por suas vias de sinalização interferem no organismo humano. O artigo 04 indaga sobre a via Arf sob influência com a p53, concluindo que essa via resulta na proteção das células contra vários tipos de câncer e envelhecimento. A pesquisa também descreve sobre o gene Mdm2 que tem sido considerado um grande p53 regulador que inibe p53 principalmente através da ubiquitinação seguido de degradação proteasomal; Por fim e maior relevância, a ativação de p53 induz respostas celulares tais como: restauração da homeostase celular, reparo de DNA, senescência celular e apoptose (MATHEU, ANDER; MARAVER, ANTONIO; et al.; 2008).

Portanto, diante o exposto Dessa forma, os estudos analisados apontam, em síntese, que embora o envelhecimento e o câncer tenham sido estudados como doenças independentes, evidências crescentes sugerem a associação do câncer ao processo de envelhecimento e o compartilhamento de diversas vias moleculares.

A Abordagem Temática 2 exhibe os artigos que retratam a atividade da P53 no processo do envelhecimento e seu papel no tratamento anticâncer, no qual são correspondentes a 03 estudos.

Tabela 2: Distribuição dos artigos sobre p53 no processo de envelhecimento

ATIVIDADE DA P53 NO PROCESSO DO ENVELHECIMENTO	
Nº	TÍTULO DO ARTIGO
01	1,25-DIHYDROXYVITAMIN D EXERTS AN ANTIAGING ROLE BY ACTIVATION OF NRF2-ANTIOXIDANT SIGNALING AND INACTIVATION OF P16/P53-SENESCENCE SIGNALING. ⁴
02	ALTERED S-NITROSYLATION OF P53 IS RESPONSIBLE FOR IMPAIRED ANTIOXIDANT RESPONSE IN SKELETAL MUSCLE DURING AGING. ¹
03	METFORMIN PROLONGS LIFESPAN THROUGH REMODELING THE ENERGY DISTRIBUTION STRATEGY IN SILKWORM, BOMBYX MORI. ²⁰

Fonte: Autor

Diante dos conteúdos expostos nos estudos incluídos nesta abordagem temática II, merece destaque os estudos que compreendem a ação da proteína e de que forma essas respostas atuam na saúde dos idosos em prol da atividade do câncer e comumente inibem o estresse oxidativo provocado pela doença.

Sendo assim, o estudo 01 retrata sobre a atividade da vitamina 1,25-Dihidroxivitamina D3 no retardamento do envelhecimento, regulando positivamente a Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), fator este responsável por codificar enzimas antioxidantes, atuando também na modulação de processos inflamatórios e imunológicos. A ação da atividade da vitamina também atua inibindo o estresse oxidativo e os danos ao DNA, inativando as vias de sinalização p53-p21 e p16-Rb e obstando a senescência celular. (CHEN, LULU; ET AL., 2019).

O estudo 02 aborda sobre a atividade transcricional do p53, que tem sido proposta para regular tanto a homeostase como a sarcopenia do músculo esquelético durante o envelhecimento devido à alteração da S-nitrosilação que está associada ao estresse oxidativo/nitrosativo. Dessa forma, a ação da proteína amorteceu o estresse oxidativo que de outra forma levaria a sarcopenia prematura e atrofia do músculo esquelético (BALDELLI, SARA; CIRIOLO, MARIA ROSA; 2016).

Em síntese, outro aspecto significativo considerado nos estudos 03 desta abordagem temática diz respeito à utilização de fármacos, já conhecidos e utilizados para outros fins. O

(83) 3322.3222

contato@cieh.com.br

www.cieh.com.br

cloridrato de metformina é um medicamento antidiabético de uso oral, que associado a uma dieta apropriada, é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 1 e 2 (ANVISA, 2014). A metformina tem como alvo as vias de sinalização celular intimamente associadas com doenças relacionadas ao envelhecimento e expectativa de vida, incluindo inflamação, senescência celular, defesa do estresse e autofagia. Dessa forma, o medicamento prolongou a vida útil do bicho-da-seda, aumentando a expectativa de vida através da remodelação da estratégia de distribuição de energia do animal com a influência da ação da P53 e FoxO para a inibição do crescimento e longevidade induzida pela metformina. Assim, conclui-se que também reduziu a incidência de várias doenças relacionadas ao envelhecimento, incluindo câncer, síndrome metabólica e distúrbios cognitivos (SONG, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado nos dados apresentados no estudo torna-se evidente a importância da proteína p53 no processo de envelhecimento e no câncer, confirmando o envolvimento desta proteínas nos processos de tratamento anticâncer. Além disso, é importante ressaltar que restaurar a função da p53 ativa parece ser uma esperança na busca de terapias seletivas contra o câncer, de suma importância para a população idosa comumente acometida por estas doenças.

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Cloridrato de metformina. **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.** 2014. disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. acesso em: 23 maio de 2019.
2. BALDELLI, Sara; CIRIOLO, Maria Rosa. Altered S-nitrosylation of p53 is responsible for impaired antioxidant response in skeletal muscle during aging. *Aging (Albany NY)*, v. 8, n. 12, p. 3450, 2016.
3. BARBON, Fabiola Jardim; WIETHÖLTER, Paula; FLORES, Ricardo Antunes. Alterações celulares no envelhecimento humano. *Journal of Oral Investigations*, v. 5, n. 1, p. 61-65, 2016.

4. CARVALHO, José Alberto Magno de; GARCIA, Ricardo Alexandrino. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 19, p. 725-733, 2013.
5. CHEN, Lulu et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D exerts an antiaging role by activation of Nrf2-antioxidant signaling and inactivation of p16/p53-senescence signaling. *Aging cell*, p. e12951, 2019.
6. COSTA, Vanessa. PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE ENVELHECIMENTO E CÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Anais CIEH – Vol. 2, N.1.*, 2015.
7. DE SOUZA, Marcela Tavares; DA SILVA, Michelly Dias; DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1 Pt 1, p. 102-6, 2010.
8. FOSTER, I. Cancer: a cell cycle defect. *Radiography*, v.14, p.144-149, 2008.
9. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA/MS) PRÓ-ONCO. O que é câncer? - 2019- disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em 23 maio de 2019.
10. LOPES, Carlos Diogo Lima Pinheiro. Mecanismos determinantes do envelhecimento e da longevidade. 2015. Acesso em: 05 mar. 2016.
11. LYU, An-kang et al. Inhibition of TLR9 attenuates skeletal muscle fibrosis in aged sarcopenic mice via the p53/SIRT1 pathway. *Experimental gerontology*, 2019.
12. Martins, Gláucia Veríssimo Faheina. Potencial anticâncer e anti-inflamatório de adutos de Morita-Baylis-Hillman . Tese (Doutorado) - UFPB/CB. 152 fl. João Pessoa, 2015.
13. MATHEU, Ander; MARAVER, Antonio; SERRANO, Manuel. The Arf/p53 pathway in cancer and aging. *Cancer Research*, v. 68, n. 15, p. 6031-6034, 2008.
14. NCBI - TP53 tumor protein p53 – 2019 – disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157>. Acesso em: 11 mar. 2019.
15. PAN, Deng et al. SnoN activates p53 directly to regulate aging and tumorigenesis. *Aging cell*, v. 11, n. 5, p. 902-911, 2012.
16. PIMENTA, Vanessa de Sousa Cruz et al. Papel da proteína p53 na proliferação neoplásica. 2013.
17. PIMENTA, Vanessa de Sousa Cruz. P53 e o câncer: revisão da literatura. Goiânia, 2012.
18. PINTO, Rosanne Bortolazzo. Nrf2 como potencial alvo farmacológico no tratamento da depressão e da dor neuropática associadas ao diabetes. 2015.
19. Shammass MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;

20. Soares LC, Santana MG, Muniz RM. O fenômeno do câncer na vida de idosos. *Cienc Cuid Saude.*; v.4, p.660-7, 2010.
21. SONG, Jiangbo et al. Metformin prolongs lifespan through remodeling the energy distribution strategy in silkworm, *Bombyx mori*. *Aging (Albany NY)*, v. 11, n. 1, p. 240, 2019.
22. THOMASOVA, D.; MULAY, S. R.; BRUNS, H.; ANDERS, H. J.; p53-Independent Roles of MDM2 in NF- κ B Signaling: Implications for Cancer Therapy, Wound Healing, and Autoimmune Diseases. *Neoplasia*. v.14, p.1097–1101, 2012.