**Z OBSAHU****PŮVODNÍ PRÁCE (ORIGINAL PAPERS)**

Pacienti s komplexním regionálním bolestivým syndromem (CRPS) ve společné péči ortopeda a algeziologa

Patients with complex regional pain syndrome (CRPS) in common orthopedics and algeziologist care

Obézní pacient s koxartrózou indikovaný k totální náhradě kyčelního kloubu
Obese patient with hip osteoarthritis indicated for total hip replacement

Srovnání klinických, morfologických a biochemických výsledků při použití solidního chondrograftu a návrtu spodiny při ošetření defektů kloubní chrupavky kolenního kloubu

Comparison of clinical, morphological and biochemical results of solid chondrograft implantation and drilling in the treatment of cartilage defects of the knee

KAZUISTIKY (CASE REPORTS)

Neovýkla osteoporotická zlomenina křížové kosti
An unusual insufficiency fracture of the sacrum

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY (REVIEW)

Kyselina hyaluronová – charakteristika, její význam a klinické aplikace
Hyaluronic acid – characteristics, its importance and clinical applications

**Kyselina hyaluronová – charakteristika, její význam a klinické aplikace****Hyaluronic acid – characteristics, its importance and clinical applications**

Jan Kotaška, Tomáš Trč

Klinika dětské a dospělé ortopedie a traumatologie 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5,
tel. 224 432 801, e-mail: jan.kotaska@email.cz**Souhrn:**

Kyselina hyaluronová je vysokomolekulární polysacharid extracelulární matrix účastník se řady významných biologických účinků zahrnujících regulační, zánětlivé, imunosupresivní a antiproliferativní účinky. Je užitečný v řadě klinických aplikací a vhodným terapeutickým nástrojem. Přehledný článek shrnuje základní charakteristiky a možnosti klinického využití kyseliny hyaluronové.

Klíčová slova: hyaluronová kyselina, charakteristika, klinické aplikace**Summary:**

Hyaluronic acid is a high molecular weight extracellular matrix polysaccharide involved in a variety of significant biological effects including regulatory, inflammatory, immunosuppressive and antiproliferative effects. It is useful in a number of clinical applications and is a suitable therapeutic tool. The article summarizes the basic characteristics and possibilities of clinical use of hyaluronic acid.

Key words: hyaluronic acid, characteristics, clinical application*Ortopedie 2018;5:221–225.***Úvod**

Kyselina hyaluronová (KH) je vysokomolekulární polysacharid přirozeně se vyskytující v extracelulární matrix pojivové tkáně, synoviální tekutině a ostatních tkáních. Její unikátní struktura, konzistence a tkančová kompatibilita umožňuje řadu fyziologických a strukturních funkcí. Kyselina hyaluronová se zejména podílí na udržování viskoelasticity kapalních tkání (především kloubní synoviální tekutiny a tekutiny skloviny), na supramolekulárním prostorovém usporádání proteoglykanů v extracelulární matrice, regulaci osmotického tlaku, čímž významně ovlivňuje homogenitu tkání a její homeostatickou integritu. Je také popisována významná role KH v regulaci buněčné mitózy, buněčné migrace a ve vývoji nádorů, progresi metastáz a iniciaci zánětu. Vzhledem ke své jedinečné viskoelasticke povaze a neimunogenicitě je možno KH využít i v řadě klinických aplikací včetně suplementace kloubní tekutiny při osteoartróze, pro usnadnění hojení a regenerace chirurgických ran, a také v oftalmologii, farmakologii a kosmetice. Prezentovaný přehledný článek shrnuje aktuální přehled

dosavadních poznatků o vlastnostech, funkci a klinickém využití kyseliny hyaluronové.

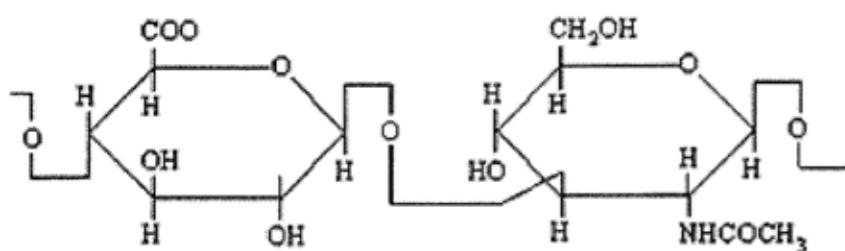
Struktura a charakteristika kyseliny hyaluronové

Kyselina hyaluronová (KH) je glykosaminoglykan složený z opakujících se disacharidových jednotek N-acetylglukosaminu a kyseliny glukuronové vázaných beta glykosidickou vazbou (Obr. 1). Poprvé byla syntetizována z hovězího sklivce v roce 1934 Meyerem a Palmerem. Primární struktura byla popsána Meyerem v polovině minulého století. První lékařská aplikace je datována do 50. let minulého století, kdy byla kyselina hyaluronová využita jako skleněná náhrada během operace oka (25).

Kyselina hyaluronová se v biologických tkáních vyskytuje ve formě lineárního polymeru (hyaluronanu) s vysokou molekulovou hmotností, až $5 \cdot 10^6$ kDa. Kostra molekuly polymeru hyaluronanu je zpevněna kombinací chemické struktury disacharidu, vnitřních vodíkových vazeb a interakcí s rozpouštědlem. Axiální vodíkové atomy vytvářejí nepolární, relativně

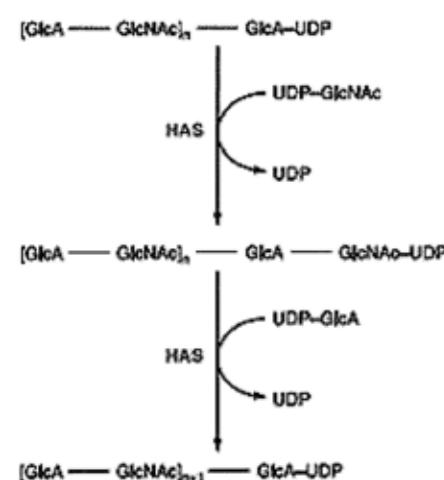
hydrofobní plochu, zatímco rovinaté boční řetězce vytvázejí polární, hydrofilní plochu, čímž vytvářejí strukturu skládaného listu spleteného do tvaru náhodné cívky. Tato unikátní struktura umožňuje vázat velké množství vody a dává kyselině hyaluronové unikátní reologické, hygroskopické a viskoelasticke vlastnosti (25).

Díky těmto vlastnostem je hyaluronan jednou z hlavních součástí měkkých pojivo-vých tkání včetně kůže, pupečníku, synoviální a kloubní tekutiny a sklivce, vyskytuje se také v plicích, ledvinách, mozku a svalech (24). Vysokomolekulární hyaluronan se vyskytuje ve formě želatinového roztoku, který je možno terapeuticky aplikovat do cílové tkáně po abdominální nebo ortopedické operaci. Vysokomolekulární polymery hyaluronanu jsou také vzhledem ke svojí polyaniontové povaze výbornými lubrikanty a slouží jako tlumiče nárazů v chrupavkách či jako výplň sklivce u obratlovců, hrájí také významnou úlohu při organizaci extracelulární matrix v patologických situacích včetně šokových stavů, septikemie, masivních traum a u po-palenin (18).



Kyselina glukuronová

Obr. 1 Struktura kyseliny glukuronové



HAS - hyaluronan syntáza, GlcA - Kyselina D-glukuronová, GlcNAc - N-acetylglukosamin, UDP - uridin difosfát

Obr. 2 Syntéza hyaluronanu (Převzato z (Jiang, Liang, 2011))

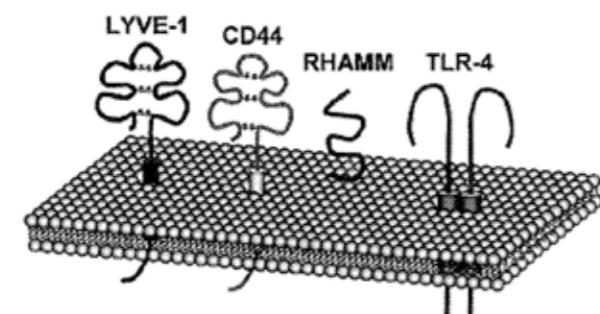
Syntéza a degradace kyseliny hyaluronové

Kyselina hyaluronová je syntetizována v Golgiho aparátu prostřednictvím membránových enzymů hyaluronan syntáz. U obratlovců jsou popsány tři typy: KHS1, KHS2 a KHS3 (18). Tyto enzymy se vážou na specifický integrální membránový protein (IMP) zakotvený v plazmatické membráně buňky a zahajují syntézu liní linií lineárních polymerů opakující se disacharidové struktury alternativním přidáním kyseliny glukuronové a N-acetylglukosaminu k rostoucímu řetězci za použití jejich aktivovaných nukleotidových cukrů (UDP - kyselina glukuronová a UDP-N-acetylglukosamin) jako substrátů a vzniká vysokomolekulární lineární polymer hyaluronan s velmi krátkým biologickým poločasem 2–5 minut. Zjednodušené schéma syntézy hyaluronanu je na obrázku 2.

Celková délka dokončené molekuly hyaluronanu je 10 000 nebo více disacharidových jednotek s molekulovou hmotností přibližně 4

Interakce kyseliny hyaluronové s hyaladherinami

HLavní funkce kyseliny hyaluronové jsou zprostředkovány prostřednictvím specifických a nespecifických interakcí hyaluronan vážejících proteinů a jejich vazebních receptorů. Hyaluronan-vážející proteiny jsou složkami extracelulární matrice a stabilizují její integritu. Hyaluronanové receptory se následně podílejí na buněčné signální transdukcji. V sou-



LYVE-1 - endoteliový receptor lymfatických cév, CD44 receptor, RHAMM - receptor pro mobilitu hyaluronanu, TLR-4 - Toll like receptor 4

Obr. 3 Přehled nejvýznamnějších hyaluronanových receptorů (převzato z (Litwiniuk, Krejner, 2016))

časné době je popsáno několik receptorových rodin. Mezi nejvýznamnější a nejlépe popsané receptory patří vazebné proteiny aggrekan, linkový protein, brevikan a neurocan a receptory CD44, TSG6, GKHP a LYVE-1 (18, 24). CD44 je strukturně variabilní a multifunkční glykoprotein na povrchu buněk exprimovaný ve většině tkání. Současné poznatky ukazují, že se jedná o nejlépe charakterizovaný transmembránový receptor hyaluronanu a je tedy považován za hlavní hyaluronanový receptor. Receptor RKHMM (receptor pro mobilitu kyseliny hyaluronové) je protein vázající se na hyaluronan. Vazebná místa pro hyaluronan obsahují speciální strukturní motiv B(X)_nB, ve kterém dochází k interakci s hyaluronanem, kde B je libovolná bazická aminokyselina s výjimkou histidinu a X je alespoň jedna bazická aminokyselina a jakákoli jiná skupina s výjimkou kyselých zbytků (18, 24). RKHMM byl nalezen na povrchu buněk, v cytosolu i v jádře a potvrdil se jeho přímý vliv na podíl na regulaci buněčných reakcí na růstové faktory a při migraci buněk, zejména u fibroblastů a hladkých buněk (18, 24). Stručný přehled nejvýznamnějších hyaluronanových receptorů je shrnut na obrázku 3.

Absorpce, distribuce a eliminace kyseliny hyaluronové

Eliminace hyaluronanu z oběhu je velmi rychlá, s poločasem 2–6 min a celkovým normálním obrazem 10–100 mg / den u dospělého člověka. Přímý měření hyaluronanu v moči lze odhadnout, že přibližně 1 % normálního denního obratu KH ze systémové cirkulace u člověka je filtrováno ledvinami.

Přímé měření rozdílu endogenní koncentrace v játrech a znost průtoku krve umožňuje vypočet extrakčního poměru nebo clearance přímo v játrech. Použitím této metody Bentsen et al. (1989) stanovil hepatosplanchnický extrakční poměr a clearance hyaluronanu u člověka 33% a 250 ml/min (7). Celkové

množství využívání do žluči během 24 hodin bylo nízké, tj. 0,7% podané dávky. Podobně bylo celkové množství využívání do stolice v průběhu 100 hodin podávání také nízké, přibližně 0,5% podané dávky (25).

Eliminacní kinetika KH z systémové cirkulace je ovlivněna řadou faktorů. Ke zrychlení eliminace dochází např. zvýšenou lymfatickou exkrecí KH do oběhu, či změnou rychlosti průtoku krve přes eliminacní orgány (především játra, žluč a plíce) a soupeření s jinými makromolekulárními látkami, jako je chondroitin sulfát nebo proteoglykany. Mnohé z těchto faktorů mohou být účinné při různých onemocněních, a proto mohou částečně vysvětlit pozorované rozdíly mezi normální a patologickou kinetikou KH (25).

Přehled biologických účinků kyseliny hyaluronové

Modulace tkáňové hydratace a osmotické rovnováhy

Vysoce hygroskopické vlastnosti hyaluronanu jsou důležité pro modulaci tkáňové hydratace a osmotické rovnováhy. Kromě své funkce pasivní strukturní molekuly působí. Hyaluronan je nezbytný pro embryogenezi a je pravděpodobně také důležitý při národném onemocnění. Funkce hyaluronanu jsou rozmanité. Vzhledem k hygroskopickým vlastnostem hyaluronan významně ovlivňuje hydrataci a fyzikální vlastnosti extracelulární matrix (18, 24).

Chondroprotectivní účinky, remodelace kostí

KH má řadu ochranných fytochemických funkcí, které mohou poskytnout některé chondroprotectivní účinky *in vivo* a mohou vysvětlit její dlouhodobější účinky na kloubní chrupavku. Chondrocyty exprimují glykoprotein CD44 na svém buněčném povrchu. Tato exprese umožňuje KH působit jako receptor a účastnit se biochemických interakcí s chondrocyty.

HLavními chondroprotectivními účinky kyseliny hyaluronové zahrnují stimulaci tvorby inhibitorů tkáňových matrixových metaloproteinů (TIMP-1) v chondrocytech, dále inhibici degradace chrupavky zprostředkovánou neutrofily a zlepšují degeneraci matrice indukovanou IL-1 a cytotoxicitu chondrocytů. Kloubní chondrocyty kultivovaly v přítomnosti KH mají významně vyšší míru proliferace DNA a produkci extracelulární matrice ve srovnání s chondrocyty kultivovalymi bez KH (17).

Kyselina hyaluronová snižuje nervové impulsy a nervovou citlivost spojenou

s bolestí. Při experimentální osteoartróze má tento glykosaminoglykan ochranné účinky na chrupavku; je známo, že exogenní kyselina hyaluronová je ukládána do chrupavky, kde zvyšuje syntézu endogenního hyaluronanu a proteoglykanu v chondrocytech (18). KH hraje zásadní roli při vývoji chrupavky, při udržování synoviální tekutiny a regeneraci šlach. Vysoká koncentrace KH byla nalezena v ECM všech tkání dospělých kloubů, včetně synoviální tekutiny vnější vrstvy chrupavky (18). Částečně kvůli své viskoelastické povaze a schopnosti vytvářet vysoce hydratované matrice působí KH ve spoji jako mazivo a tlumič nárazů (18). Hyaluronan reguluje kostní metabolizmus prostřednictvím ovlivnění osteoblastů a osteoklastů. Degradace vysokomolekulárního hyaluronanu má za následek závažné přímé postižení chondrocytů a kloubních tkání (6).

Zánečlivé, protizánečlivé, imunosupresivní účinky, antiproliferativní účinky

KH snižuje tvorbu a aktivitu prozánětlivých mediátorů a matricových metaloproteináz a mění chování imunitních buněk. Tyto funkce se projevují degradací reaktivních volných kyslíkových radikálů, inhibicí adhesion komplexních imunoglobulinů na polymorfonukleární buňky, inhibicí migrace a agregace leukocytů a makrofágů a regulací proliferační fibroblastů (18, 24). Mnohé z fyziologických účinků exogenních hyaluronanů jsou funkemi své molekulové hmotnosti. Vysokomolekulární hyaluronan má významné protizánečlivé a imunosupresivní účinky, zatímco nízkomolekulární hyaluronan naopak působí prozánětlivě (18, 24).

Přenos signálu, migrace a diferenciace buněk

Hyaluronan jako signalizační molekula díky interakci s receptory buněčného povrchu reguluje proliferaci, migraci a diferenciaci buněk (18, 24).

Hyaluronan je také schopen interagovat s řadou receptorů, což vede k aktivaci signalizačních kaskád, které ovlivňují buňčnou migraci, proliferaci a expresi genů (18, 24). Kromě výše popsáných receptorů CD44, RKHMM, LYVE1 hyaluronan reaguje s některými intracelulárními proteiny (např. CDC37, RKHMM / IKHBP, P-32 a IKHBP4) (28). Experimentálně byla potvrzena nadměrná exprese receptorů CD44 a RKHMM v nádorových buňkách u ovarálního karcinomu, karcinomu GIT, kolorektálního karcinomu a u akutní leukemie. Současně byla potvrzena i pozitivní korelace hyaluronanu a hyaluronidáz

s progrès rakoviny. Nadměrná exprese syntáz hyaluronové kyseliny zvyšuje hladinu KH, což vede k zrychlení růstu nádoru a metastáz (28).

Vzájemná interakce CD44 s hyaluronanem se podílí na řadě významných fyziologických funkcí včetně mediaci nebo podpory agregace makrofágů, migrace buněk, sestavení perikulární matrice chondrocytů a aktivace leukocytů (18).

Kyselina hyaluronová a její význam u vybraných patologických stavů

Plicní onemocnění a onemocnění ledvin

Zvýšené koncentrace hyaluronanu byly nalezeny v bronchoalveolární laváži pacientů s intersticiální plicní fibrózou a tyto vysoké koncentrace korelují s těží onemocnění. Pacienti se závažnými formami plicní fibrózy mají vyšší koncentrace hyaluronanu v bronchoalveolární laváži. Současné studie ukazují zvýšené koncentrace hyaluronanu u pacientů se Sarkoidozou v závislosti na závažnosti onemocnění. Zvýšené koncentrace byly naznamenány také u pacientů s alergickým astmatem a koncentrace opět korelují s těží astmatu. Podobné výsledky byly potvrzeny i u pacientů s chronickou obstrukтивní plicní nemocí a zvýšené koncentrace kyseliny hyaluronové korespondovaly se závažností dechových obtíží. Immunohistochimické metody prokázaly zvýšenou expresi kyseliny hyaluronové u dospělých pacientů se syndromem akutního dechového selhání (18).

Zvýšené sérové koncentrace hyaluronanu byly nalezeny u pacientů s nefritidou, reálním onemocněním a konečným stadium ledvinového selhání. Koncentrace korelovaly se sníženou glomerulární filtrací a zvýšenou aktivitou T-lymfocytů a zánečlivou aktivitou spojenou s nedostatečnou eliminací protizánečlivých cytosinů (18).

Diabetes

Zvýšené hladiny kyseliny hyaluronové se často vyskytují u diabetu 1. Typu jako důsledek zánečlivé destrukce beta buněk pankreatu produkovajících insulín. V důsledku inzulínové terapie pak u těchto pacientů dochází k dalšímu zvýšení proliferativní aktivity beta buněk s následným zvýšením syntézy hyaluronanu (18).

Srdcni onemocnění a onemocnění mozku

Současné poznatky ukazují významnou roli hyaluronanu v rozvoji a progresi aterosklerózy. Hyaluronan je ve zvýšené míře exprimován

v tunica media s výrazným poklesem exkrece směrem dovnitř aterosklerotického plátu. Hyaluronan je významným inhibitorem buněčné proliferační indukované PDGF a naopak induktorem migrace buněk. V aterosklerotických plátech je hyaluronan asociovaný s leukocyty a s buňkami hladké svaloviny cév a učastní se tak přímo cévní remodelace (18).

Zvýšené koncentrace kyseliny hyaluronové byly také nalezeny v mozkomíšním moku u pacientů se spinální stenózou, poraněními lebky a u pacientů s mozkovým infarktem.

Jaterní onemocnění

Zvýšené hodnoty kyseliny hyaluronové v séru jsou užitečným ukazatelem jaterní fibrózy. Sérové hladiny hyaluronanu jsou významně zvýšené u pacientů s aktivní hepatitidou ve srovnání se zdravými jedinci. Hyaluronan je také zmiňován jako nezávislý ukazatel predikce rozvoje cirhózy a je negativním markerem přežití. Potvrdilo se také, že hyaluronan je senzitivním markerem postižení jater u pacientů s primární biliární cholangitidou a u pacientů s kompenzovanou hepatitidou C. Recentní studie ukazují i významnou roli hyaluronanu jako signifikantního ukazatele jaterní fibrózy u dětí s chronickou hepatitidou B (18).



Terapeutické využití kyseliny hyaluronové

Současné poznatky ukazují využití vysokomolekulárních hyaluronanových crosslinků a biomateriálů na bázi hyaluronanu pro terapii artrózy nebo například při hojení ran, v oftalmologii, v dermatologii, plastické chirurgii, případně mohou sloužit jako nosiče specifických léčiv. Velkou výhodou těchto zesiřovaných hyaluronanových crosslinků je jejich stabilita a odolnost vůči enzymatickým degradacím, biokompatibilita, viskoelasticita, snadná injekce. Mezi nejčastěji terapeuticky využívané hyaluronanové polymery patří konjugáty hyaluronanu s polyetylenglykoly, laktidy, glykosidy, chondroitinem, chitosanem a polyakryláty. Jsou popisovány také specifické konjugáty s nízkomolekulárními látkami (např. konjugace hyaluronanu s glycerolstearátem, cholesterolom, diaminohexanem či ceramidem). Konjugáty s magnetickými činidly jsou významné pro diagnostiku a sledování terapie nádorových onemocnění. Konjugáty s greenem jsou využívány pro lepší distribuci léčiva do cílové tkáně (29). Recentní studie popisuje i terapeutické využití extraktivních či fermentativních forem kyseliny hyaluronové. Konkrétně se jedná například o využití směsi

vysokomolekulárních hyaluronanů s autologními kostními štěpy (preparát Hyalos), či preparát (Sinovial(R)/GELSYN-3TM) na bázi biofermentativně modifikované kyseliny hyaluronové (1, 5). Unikátní složení a vlastnosti takto upravených preparátů zajišťují u pacientů vedle příznivých terapeutických účinků také výbornou snášenlivost s minimem vedlejších komplikací bez přítomnosti závažných systémových reakcí.



Kyselina hyaluronová v terapii artrózy

Koncentrace nízkomolekulárního hyaluronanu u pacientů s osteoartrózou jsou snížené. Změny v koncentraci mohou nastat v důsledku zvýšení objemu synoviální tekutiny, případně jako důsledek nedostatečné syntézy či nadměrné degradace (6).

Snížená koncentrace hyaluronanu v synoviální tekutině pacientů s artrózou je doprovázena zvýšenou bolestí. Jedním z terapeutických přístupů v léčbě pacientů s osteoartrózou je viskosuplementace prostřednictvím intraartikulární aplikace hyaluronanu vede k obnově ochranné viskoelasticity a úlevě od bolesti (1, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 19, 26).

Antiadhezní aplikace

KH je vysoce hydrofilní polymer, který je vhodný pro aplikace, které vyžadují minimální buněčnou adhezi. Pooperační adheze, které se tvoří mezi sousedními tkánovými vrstvami po chirurgickém zákroku, brání hojení ran a často vyžadují další chirurgické výkony, které musí být často znova operovány. Bariéry vyrobené ze zesiřených KH byly účinně používány k zabránění vzniku takových adhezí. Navíc adheze bakterií k biomateriálům může vyvolat infekci a představuje pro pacienta velké riziko; s ohledem na tuto skutečnost byla esterifikovaná KH použita také k prevenci adheze bakterií na zubní implantáty, nitrooční čočky a katétry (3, 12, 13, 18, 22).

Oftalmologie

KH je přirozená složka sklovce oka a nalezla mnoho úspěšných aplikací v oftalmologické chirurgii. KH je zvláště užitečná jako oční prostorová matice; proto se intraokulární injekce KH během chirurgického zákroku používají k udržení tvaru přední komory. Navíc roztoky KH slouží také jako složka očních kapek zvyšující viskozitu a jako adjuvant při reparaci očních tkání (18).

Dermatologie a aplikace při hojení ran

KH je přirozeně přítomna ve vysokých koncentracích v kůži a měkkých pojivo-vých

tkání. Proto je KH vhodnou volbou pro matrici, která podporuje regeneraci a augmentaci kůže (21). Experimentální studie ukazují, že zesiřované hyaluronanové hydrogelové filmy urychlují hojení plných tlustých ran, pravděpodobně tím, že poskytují vysoko hydratované a neimunogenní prostředí, které napomáhá opravě tkáně (11). Díky své schopnosti vytvářet hydratované, expandované matrice se KH úspěšně používá v kosmetických aplikacích, jako je například augmentace měkké tkáně (2, 15, 16, 20, 21).

Kardiovaskulární implantace

KH účinně zvyšuje kompatibility kardiovaskulárních implantátů, jako jsou vaskulární štěpy a stenty. Například povrchy biomateriálu ošetřené zesiřeným KH se sníženou adhezí destiček a tvorbou trombů. Kromě toho mohou sulfátované deriváty KH působit jako mimické hepariny. Ve skutečnosti jsou deriváty KH s vyšším stupněm sulfatace spojeny se zvýšenou schopností zabráňovat koagulaci krve (měřeno delšími doby potřebnými pro srážení plné krve) (18).

Onkologická onemocnění

Recentní poznatky ukazují významnou roli nanočástic vázajících kyselinu hyaluronovou sloužící jako nosič specifických léků při terapii onkologických onemocnění (23, 27, 30).

Závěr

Hyaluronan je důležitou složkou extracelulární matrix. Díky své unikátní struktuře, biokompatibilitě, biodegradabilitě a neimunogenicitě nachází v současné době široké využití v nejen v řadě biomedicínských aplikací zahrnujících léčebné, diagnostické i terapeutické postupy, ale také v procesech regenerace kůže, hojení ran a kosmetiky. Je vyvíjena řada komerčně dostupných biomateriálů na bázi mikrováken, nanočástic, hydrogelů, které mohou specificky vázat kyselinu hyaluronovou a mohou být použity jako matice či nosiče pro léky.

Literatura

1. Abate M, Salini V. Safety and Tolerability of Intra-Articular Hyaluronic Acid (Sinovial(R)/GELSYN-3TM) Injections in Treatment of Knee Osteoarthritis. *Journal of Biologica Regulators and Homeost Agents* 2017;31:1139–1145.
2. Aduba DC, Yang H. Polysaccharide Fabrication Platforms and Biocompatibility Assessment as Candidate Wound Dressing Materials. *Bioengineering* 2017;4:1.
3. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Alberas N, et al. Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants-ASIA-Related to Biomaterials: Analysis of 45 Cases and Comprehensive Review of the Literature. *Immunologic Research* 2017;66:120–140.
4. Avenoso A, D'Ascola A, Scuruchi M, et al. Hyaluronan in Experimental Injured/Inflamed Cartilage: In Vivo Studies. *Life Science* 2017;193:132–140.
5. Baldini A, Zaffe D, Nicolini G. Bone-Defects Healing by High-Molecular Hyaluronic Acid: Preliminary Results. *Ann Stomatol* 2010;1:2–7.
6. Bastow ER, Byers S, Golub SB, et al. Hyaluronan Synthesis and Degradation in Cartilage and Bone. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:395–413.
7. Bentzen KD, Henriksen JH, Boesby S, et al. Hepatic and Renal Extraction of Circulating type III Procollagen Amino-Terminal Propeptide and Hyaluronan in pig. *Journal of Hepatology* 1989;9:177–183.
8. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, et al. Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Canadian Evidence-Based Perspective. *Therapeutic Advances Musculoskeletal Disease* 2017;9:231–246.
9. Bisicchia S, Tudisco C. Hyaluronic Acid vs Corticosteroids in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Mini-Review of the Literature. *Clinical Cases and Challenges* 2017;295:403–412.
10. Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis Care Research* 2017;69:1287–1296.
11. Dechert TA, Ducale AE, Ward SI, et al. Hyaluronan in Human Acute and Chronic Dermal Wounds. *Wound Repair Regen* 2006;14:252–258.
12. Dheer D, Arora D, Jaglan S, et al. Polysaccharides Based Nanomaterials for Targeted Anti-Cancer Drug Delivery. *Journal of Drug Targeting* 2017;25:1–16.
13. Elmawafy E, Osman R, Ishak RA. Polymer-Based Novel Lung Targeted Delivery Systems. *Current Pharmaceutical Design* 2017;23:373–392.
14. Euppayo T, Punyapornwithaya V, Chomdej S, et al. Effects of Hyaluronic Acid Combined with Anti-Inflammatory Drugs Compared with Hyaluronic Acid Alone, in Clinical Trials and Experiments in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorder* 2017;18:387.
15. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, et al. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plast Surg* 2017;33:87–96.
16. Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. The Role of Fillers in the Management of Acne Scars. *Clinical and Experimental Dermatology* 2017. [Epub ahead of print]
17. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular Drug Delivery in Osteoarthritis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006;58:226–242.
18. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases. *Physiological Reviews* 2011;91:221–264.
19. Jung S, Petelska A, Beldowski P, et al. Hyaluronic Acid and Phospholipid Interactions Useful for Repaired Articular Cartilage Surfaces-A Mini Review Toward Tribological Surgical Adjuvants. *Colloid and Polymer Science* 2017;295:403–412.
20. Kavasi RM, Bertiaki A, Spyridaki I, et al. HA Metabolism in Skin Homeostasis and Inflammatory Disease. *Food and Chemical Toxicology* 2017;101:128–138.
21. Keen MA. Hyaluronic Acid in Dermatology. *Skinmed* 2017;15:441–448.
22. Kim H, Jeong H, Han S, et al. Hyaluronate and Its Derivatives for Customized Biomedical Applications. *Biomaterials* 2017;123:155–171.
23. Kudo D, Suto A, Hakamada K. The Development of a Novel Therapeutic Strategy to Target Hyaluronan in the Extracellular Matrix of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18.
24. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds* 2016;28:78–88.
25. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): A Review. *Veterinarni Medicina* 2008;53:397–411.
26. Papalia R, Albo E, Russo F, et al. The Use of Hyaluronic Acid in the Treatment of Ankle osteoarthritis: a review of the evidence. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2017;31.
27. Sithole MN, Choonara YE, du Toit LC, et al. A Review of Semi-Synthetic Biopolymer Complexes: Modified Polysaccharide Nano-Carriers for Enhancement of Oral Drug Bioavailability. *Pharmaceutical Development and Technology* 2017;22:283–295.
28. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan Fragments: An Information-Rich System. *European Journal of Cell Biology* 2006;85:699–715.
29. Tripodo G, Trapani A., Torre, ML, et al. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Drug Delivery and Imaging: Recent Advances and Challenges. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015;97:400–416.
30. Wickens JM, Alsaab HO, Kesharwani P, et al. Recent Advances in Hyaluronic Acid-Decorated Nanocarriers for Targeted Cancer Therapy. *Drug Discov Today* 2017;22:665–680.