

PAPEL DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO PROCESSO DA CICATRIZAÇÃO

Thaís Andressa Silva dos Santos¹; Maria Eduarda Wagatuma Lomba¹; Catarina Akiko Miyamoto^{2*}

¹ Graduanda em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; ² Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO

O ácido hialurônico (HA), um heteropolissacarídeo da família dos glicosaminoglicanos (GAGs), apresenta como unidade monomérica, o dímero ácido glicurônico-N-acetil-glucosamina. É sintetizado por três isoenzimas HA sintases transmembranas (HAS1, HAS2 e HAS3) e degradado por hialuronidases (Hyal). HAS1 e HAS2 produzem HA de alto PM enquanto HAS3 de baixo PM. Em humanos, há diferentes Hyals (Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4, PH-20 e Hyalp-1). Hyal-1 e Hyal-2, amplamente expressas em tecidos somáticos, agem em conjunto. A Hyal-2 se liga ao HA na superfície da célula, o internaliza em vesículas e o cliva em fragmentos de 20 kDa, a seguir, são degradados a tetrassacarídeos (800 Da) pela Hyal-1. O equilíbrio entre síntese e degradação do HA determina seu PM e sua quantidade, além de definir as atividades biológicas. A cicatrização de feridas cutâneas envolve inflamação, formação do tecido de granulação, remodelação e contração da cicatriz. Inicialmente, o HMW-HA se acumula no local lesionado, é fragmentado pelas hialuronidases e forma pequenos espaços na MEC. Assim, facilita a entrada de fibroblastos e células inflamatórias, promove inflamação precoce com aumento de citocinas pró-inflamatórias e facilita a adesão primária dos linfócitos ativados pelas citocinas. Durante esse processo, os fragmentos do HA estimulam a formação de novos vasos sanguíneos. De modo divergente, o HA pode inibir a angiogênese, eliminar radicais livres e modelar a resposta inflamatória, assim colabora para a estabilização do tecido de granulação. Essas discordâncias estão relacionadas com o PM de HA; HMW-HA tem propriedades imunossupressoras, anti-angiogênicas e anti-inflamatórias, enquanto o LMW-HA são angiogênicas, imunoestimulatórias e inflamatórias.

PALAVRAS-CHAVE: queratinócitos; hialuronidases; matriz extracelular.

1 INTRODUÇÃO

O ácido hialurônico (HA) (ou hialuronato ou hialuronano) corresponde a um heteropolissacarídeo pertencente à família dos glicosaminoglicanos (GAGs), polissacarídeos de cadeias longas e não ramificadas. A estrutura monomérica do HA é constituída por um açúcar urônico (ácido glicurônico) e um amino açúcar (N-acetil-glucosamina) (JUNCAN et al., 2021). É um carboidrato altamente

hidrofílico devido ao grupo carboxílico do ácido glicurônico, onipresente naturalmente em organismos vivos; nos vertebrados está presente nos tecidos epitelial, conjuntivo e nervoso (KNOPF-MARQUES et al., 2016).

HA forma uma película ao redor da maioria das células, tem papel na manutenção da umidade do tecido devido a sua alta higroscopicidade (FALLACARA et al., 2018), e age como molécula sinalizadora (ligação a proteínas) e regula-

dora de adesão, migração e proliferação celular (ABATANGELO et al., 2020).

Em humanos, a meia-vida do HA é em torno de 12-24 h na pele e apenas de minutos no fluxo sanguíneo (LAURENT; FRASER, 1992). A degradação pode ocorrer no local ou de forma sistêmica, sendo que na primeira, ~ 30% do HA presente no corpo são hidrolisados por dois mecanismos, enzimático (hialuronidases – HYALs) e dano oxidativo (espécies reativas de oxigênio – EROs). Os demais 70% do HA, degradados de forma sistêmica, são transportados para os gânglios linfáticos ou fluxo sanguíneo e catabolizados pelas células endoteliais dos vasos linfáticos ou do fígado, respectivamente (FALLACARA et al., 2018).

O HA ampara o processo de reepitelização e de cicatrização devido a ações como a migração e adesão no local lesionado, proliferação de fibroblastos e estimulação da produção controlada de colágeno para prevenir a formação de queloides. Devido a suas características regenerativas, cicatrizantes, anti-inflamatórias, imunossupressoras, e suas propriedades biológicas, físico-químicas e reológicas (biocompatibilidade, higroscopicidade, viscoelasticidade, lubrificação, biodegradabilidade, não imunogênico, mucoadesiva e reconhecimento celular específico), o ácido hialurônico tem sido alvo de grande destaque e interesse em diversas áreas (médica, farmacêutica, cosmética e odontológica) (FALLACARA et al., 2018). Dentre as formas farmacêuticas existentes, incluem-se hidrogéis, sprays, ataduras, espumas, entre outras (ALVEN; ADERIBIGBE, 2021).

As feridas são lesões na pele e mucosa geradas a partir de um dano físico, químico ou térmico; para seu tratamento deve-se utilizar preferencialmente princípios ativos atóxicos e hipoalergênicos na forma de coberturas que devem proporcionar ambiente úmido e troca gasosa, conter o exsudato excessivo, impossibilitar o crescimento

de bactérias e manter a temperatura do local. O HA apresenta essas características, e por ser um produto endógeno, tem biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de não ser imunogênico (ALVEN; DERIBIGBE, 2021; DALMEDICO et al., 2016).

O objetivo deste trabalho é descrever as vias metabólicas do ácido hialurônico no processo de cicatrização de injúrias teciduais epidérmicas.

O trabalho consistiu em pesquisa bibliográfica de artigos indexados em plataformas especializadas, tais como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Priorizou-se artigos recentes, porém sem descartar os mais antigos de relevância. As palavras-chave utilizadas para as buscas iniciais foram ácido hialurônico, papel fisiológico ácido hialurônico, ácido hialurônico e cicatrização, dentre outras.

2 ÁCIDO HIALURÔNICO

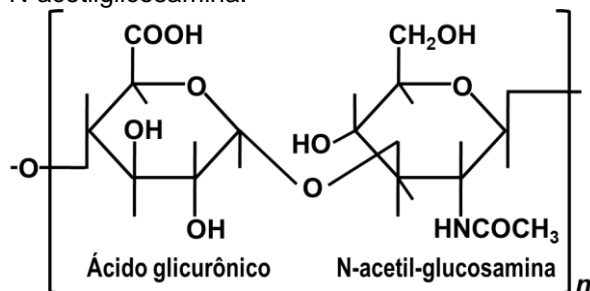
Em 1934, o HA é inicialmente encontrado no humor vítreo do olho, e posteriormente em diferentes tecidos e fluidos. A molécula corresponde a um heteropolissacarídeo pertencente à família dos glicosaminoglicanos (GAGs), polisacarídeos de cadeias longas e não ramificadas. A estrutura monomérica do HA é constituída por um açúcar urônico (ácido glicurônico) e um amino açúcar (N-acetil-glucosamina) que estão ligados por ligações glicosídicas beta-1,4 e beta-1,3 alternadas (Figura 1; JUNCAN et al., 2021; BALAZS et al., 1986).

Em pH fisiológico, o grupo carboxílico do HA se dissocia e forma o ânion hialuronano ou hialuronato que pode se ligar transientemente com os cátions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} . Desta forma, o hialuronato é altamente hidrofílico e se encontra envolto por moléculas de água (BALAZS et al., 1986).

O HA é encontrado em tecidos conjuntivos líquidos, como o líquido sinovial das articulações e o humor vítreo do

olho; juntamente com outros elementos da matriz extracelular (MEC), e está relacionado com a manutenção da viscoelasticidade por retenção de água (SODHI et al., 2020).

Figura 1. Monômero do ácido hialurônico (HA). O HA corresponde ao polímero linear do dissacarídeo constituído por ácido glicurônico e N-acetilglicosamina.



Fonte: Elaborado pelos autores.

2.1 Síntese e degradação

A síntese do HA ocorre na superfície interna da membrana plasmática por três isoenzimas transmembranas pertencentes a uma família de glicosiltransferases, as hialuronano sintases (HAS) HAS1, HAS2 e HAS3 (WEIGEL; HASCALL; TAMMI, 1997) e transportado através de um poro presente nas estruturas das HASs ao meio extracelular, conforme ocorre o alongamento da cadeia polimérica (JIANG et al., 2007; TOOLE, 2001).

As três isoformas de HASs são altamente conservadas (55-70% de identidade proteica) (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015), codificadas por diferentes cromossomos, expressas de formas distintas em condições fisiológicas ou patológicas e geram polissacarídeos de diferentes pesos moleculares (PMs) (ABATANGELO et al., 2020; WEIGEL et al., 1997). A HAS1, a menos ativa, produz HA de alto PM (HMW-HA) (2×10^5 - 2×10^6 Da). A HAS2, mais ativa do que HAS1, sintetiza cadeias maiores do que 2×10^6 Da. A HAS3, a mais ativa entre as três isoformas, produz moléculas de HA de baixo PM (LMW-HA) (1×10^5 - 1×10^6 Da) (ABATANGELO et al., 2020; GIRISH; KEM-PARAJU, 2007; WEIGEL

et al., 1997).

A HAS2 representa a principal enzima em células adultas normais e apresenta atividade finamente regulada (VIGGETTI et al., 2014). Além disso, essa enzima regula os processos de desenvolvimento e reparo do crescimento tecidual e pode estar envolvida na inflamação, câncer, fibrose pulmonar e cicatrização quelóide (LI et al., 2016; ZHANG, H. et al., 2016; ZHANG, Z. et al., 2016; SUPP et al., 2014; VOLPI et al., 2009).

O processo da renovação das moléculas de HA é rápido; na corrente sanguínea, a meia vida varia de 2-5 minutos enquanto na pele é de 12-24 horas, (FRASER; LAURENT; LAURENT, 1997; LAURENT; FRASER, 1992). A degradação pode ocorrer no local ou de forma sistêmica; a primeira (~ 30% do HA) pode ocorrer por hidrólise enzimática (hialuronidases – Hyal) e dano oxidativo (espécies reativas de oxigênio – ERO). Os demais 70% do HA, degradados de forma sistêmica, são transportados para os gânglios linfáticos ou fluxo sanguíneo e catabolizados pelas células endoteliais dos vasos linfáticos ou do fígado, respectivamente (ABATANGELO et al., 2020; FALLACARA et al., 2018).

Em humanos têm sido identificadas diferentes Hyals (Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4, PH-20 e Hyalp-1). Hyal-1 e Hyal-2, as mais caracterizadas e amplamente expressas em tecidos somáticos, agem em conjunto. A Hyal-2 se liga ao HA na superfície da célula, o internaliza em vesículas e o cliva em fragmentos de 20 kDa. A seguir, estes são degradados a tetrassacarídeos (800 Da) pela Hyal-1 (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015; TAMMI et al., 2001). Nos mamíferos, a hialuronidase mais ativa é PH-20, presente no esperma (ABATANGELO et al., 2020).

2.2 Atividades fisiológicas

O equilíbrio entre síntese e degradação do HA determina seu PM e sua quantidade, além de definir as ações

biológicas que podem ser diferentes no organismo. O HMW-HA e o LMW-HA podem apresentar ações biológicas opostas, conforme as situações da ocorrência da síntese e degradação, quando expressas simultaneamente (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015).

O HA atua como molécula estrutural passiva e sinalizadora, sendo que ambas as propriedades são dependentes do PM (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015; VOLPI et al., 2009).

As propriedades físico-químicas do HMW-HA determinam o mecanismo passivo de atividade; devido ao seu tamanho macromolecular apresenta alta higroscopicidade e viscoelasticidade marcantes. Assim, o HMW-HA forma um filme e reduz a evaporação da água, e é capaz de modular a hidratação do tecido, o equilíbrio osmótico e estabilização das propriedades físicas da MEC. Deste modo, as células, colágeno, fibras de elastina e outros componentes da MEC são firmemente mantidos (ROBERT; ROBERT; RENARD, 2010; VOLPI et al., 2009; FRASER; LAURENT; LAURENT, 1997).

A atividade sinalizadora depende do PM do HA, de sua interação com diferentes proteínas de ligação, da localização e de fatores específicos da célula (receptor da superfície, vias de sinalização e ciclo celular). A ligação dos HAs de diferentes PMs com suas proteínas específicas determina atividades opostas, tais como pró-/anti-inflamatórias, promoção/inibição da migração celular, ativação/bloqueio da divisão e diferenciação celular. O PM pode afetar a afinidade do HA ao receptor (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015).

O HA interage com proteínas específicas presentes na matriz e receptores de superfície celular, denominadas hialaderinas. Dentre estas incluem-se *cluster* de diferenciação 44 (CD44), receptor para motilidade mediada por hialuronano (RHAMM) ou CD168 e receptor endotelial de vasos linfáticos 1 (LYVE-1), além

de agrecano e outros proteoglicanos (CYPHERT; TREMPUS; GARANTZIOTIS, 2015). Dentre estas moléculas, CD44 e RHAMM são consideradas como os principais receptores de superfície (DICKER et al., 2014). CD44 está envolvido em alguns processos fisiológicos (inflamação, cicatrização de feridas e estrutura da MEC), CD168 também está relacionado a inflamação e reparação de tecidos, e LYVE1 está envolvido no transporte de HA do tecido para a linfa (ABATANGELO et al., 2020).

As interações HA-hialaderina podem ser autócrinas (receptores da mesma célula) ou parácrinas (receptores de células vizinhas) de modo que há ativação de diferentes cascatas de sinais intracelulares (GIRISH; KEMPARAJU, 2007). Uma única cadeia de HMW-HA pode interagir simultaneamente com vários proteoglicanos e receptores de superfície celular, que por sua vez, podem se agregar a outras proteínas da MEC e formar complexos (TOOLE, 2004). Deste modo, o HA estabiliza a estrutura da MEC por ação passiva e por interação ativa com as hialaderinas extracelulares (GIRISH; KEMPARAJU, 2007). Isto mostra que o HA pericelular está envolvido na (i) preservação da estrutura e função dos tecidos conjuntivos e (ii) proteção contra os fatores ambientais (ROBERT; ROBERT; RENARD, 2010).

3 PAPEL DO ÁCIDO HIALURÔNICO NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO

A alta concentração de HA na pele e mucosa tem importante influência biológica em sua cicatrização (GUPTA et al., 2019). Sua interação com receptores de superfície celular, principalmente CD44, presente na matriz de formação do tecido de granulação durante o processo de cicatrização da ferida proporciona o ambiente perfeito para que ocorra a migração de células da MEC provisória (CHEN, ABANTANGELO, 1999). Por outro lado, os fragmentos de HA, oriundos

da ação das hialuronidasas, se difundem pelos tecidos e se ligam a receptores de superfície celular e mediam sinais intercelulares (TAVIANATOU et al., 2019). Logo, acredita-se que o HA exerça um papel multifacetado durante todo o processo de cicatrização.

A cicatrização de feridas cutâneas envolve uma cascata muito bem-organizada de eventos que incluem (i) inflamação, (ii) formação do tecido de granulação, e (iii) remodelação e contração da cicatriz (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

No primeiro momento da reparação, o HMW-HA se acumula no local lesionado e é fragmentado pela ação das hialuronidasas no decorrer dessa etapa (AYA, STERN, 2014). HA forma pequenos espaços na MEC e facilita a entrada de fibroblastos e células inflamatórias no local, promove uma inflamação precoce (positiva para a cicatrização), com aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-8 e IL-1 β) e facilita a adesão primária dos linfócitos ativados pelas citocinas citadas acima. No decorrer desse processo, os fragmentos do HA estimulam a formação de novos vasos sanguíneos (KOBAYASHI et al., 2020).

De modo divergente, o HA pode barrar a formação de novos vasos sanguíneos, eliminar radicais livres e moderar a resposta inflamatória, assim colabora para a estabilização do tecido de granulação. Essas discordâncias estão altamente relacionadas com o PM da molécula de HA; HMW-HA tem propriedades imunossupressoras, anti-angiogênicas e anti-inflamatórias, enquanto o LMW-HA apresenta propriedades angiogênicas, imunoestimulatórias e inflamatórias (AYA, STERN, 2014; FRENKEL, 2014; CHEN, ABANTANGELO, 1999).

No processo de reepitelização, a interação entre HA e CD44, à margem da lesão, regula a proliferação de queratinócitos e a homeostase local (AYA, STERN, 2014; TATE et al., 1993). A MEC rica em hialuronano pode reduzir a

deposição de colágeno e levar a cicatrizes reduzidas (CHEN, ABANTANGELO, 1999; BALAZS; DENLINGER, 1989).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HA, polissacarídeos de diferentes PMs presente nos tecidos conjuntivos líquidos, está relacionado com a manutenção da viscoelasticidade por retenção de água. O HMW-HA apresenta alta higroscopicidade e viscoelasticidade, além disso, uma única cadeia pode formar complexos macromoleculares que estabiliza a estrutura da MEC. Suas características físico-químicas são propícias para tratamentos de feridas na pele e mucosa na forma de coberturas, uma vez que é um produto endógeno, biocompatível, biodegradável e hipoalergênico que proporcionam ambiente úmido, troca gasosa e estéril, além da manutenção da temperatura local. Além disso, o HA participa do processo de cicatrização, uma vez que no início da reparação, o HMW-HA se acumula no local lesionado, é fragmentado por hialuronidasas e forma pequenos espaços na MEC que facilitam a entrada de fibroblastos e células inflamatórias que produzem citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-8 e IL-1 β) no local, deste modo facilita a adesão primária dos linfócitos ativados pelas citocinas. Durante o processo, os fragmentos de HA estimulam a angiogênese.

REFERÊNCIAS

- ABATANGELO, G. et al. Hyaluronic acid: Redefining its role. *Cells*, v. 9, n. 7, p. 17-43, 2020.
- ALVEN, S.; ADERIBIGBE, B. A. Hyaluronic acid-based scaffolds as potential bioactive wound dressings. *Polymers (Basel)*, v. 13, n. 13, p. 2102, 26 jun. 2021. doi: 10.3390/polym13132102.
- AYA, K. L.; STERN, R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major

player. *Wound Repair Regen*, v. 22, n. 5, p.579-593, 2014. doi: 10.1111/wrr.12214.

BALAZS, E. A.; DENLINGER, J. L. Clinical uses of hyaluronan. *Ciba Foundation Symposium*, v. 143, p. 268-275, 1989. doi:10.1002/9780470513774.ch16.

BALAZS, E. A.; LAURENT, T. C.; JEAN-LOZ, R. W. Nomenclature of hyaluronic acid. *Biochemical Journal*, v. 235, n.3, p. 903, 1986. doi:10.1042/bj2350903.

CHEN, W. Y.; ABATANGELO, G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair And Regeneration: Official Publication Of The Wound Healing Society [and] The European Tissue Repair Society*, v. 7, n. 2, p. 79-89, 1999. doi:10.1046/j.1524-475x.1999.00079.x.

CYPHERT, J. M.; TREMPUS, C. S.; GARANTZIOS, S. Size matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *International Journal Of Cell Biology*, v. 2015:563818, 2015. doi:10.1155/2015/563818.

DALMEDICO, M. M. et al. Hyaluronic acid covers in burn treatment: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 50, n. 3, p. 519-524, 2016.

DICKER, K. T. et al. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta biomaterialia*, v. 10, n. 4, p. 1558-1570, 2014. doi:10.1016/j.actbio.2013.12.019.

FALLACARA, A. et al. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*, v. 10, n. 7, p. 701, 25 jun. 2018. doi: 10.3390/polym10070701.

FRASER, J. R.; LAURENT, T.C.; LAURENT, U.B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal Of Internal Medicine*, v. 242, n.1, p. 27-

33, 1997. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x.

FRENKEL, J. S. The role of hyaluronan in wound healing. *International Wound Journal*, v. 11, n. 2, p. 159-163, 2014. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x.

GIRISH, K. S.; KEMPARAJU, K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sciences*, v. 80, p. 1921-1943, 2007. doi: 10.1016/j.lfs.2007.02.037.

GUPTA, R. C. et al. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Frontiers In Veterinary Science*, v. 6, p. 192, 2019. doi:10.3389/fvets.2019.00192

JIANG, D. et al. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annual Review Of Cell And Developmental Biology*, v. 23, p. 435-461, 2007. doi:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123337.

JUNCAN, A. M. et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmetics. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 26, n. 15, p. 4429, 22 jul. 2021. doi: 10.3390/molecules26154429.

KNOPF-MARQUES, H. et al. Hyaluronic acid and its derivatives in coating and delivery systems: Applications in tissue engineering, regenerative medicine and immunomodulation. *Advanced Healthcare Materials*, v. 5, p. 2841-2855, 2016.

KOBAYASHI, T. et al. Hyaluronan: Metabolism and Function. *Biomolecules*, v. 10, n. 11, p. 1525, 2020. doi:10.3390/biom10111525.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Patologia Básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

LAURENT, T. C.; FRASER, J. R. Hyaluronan. *FASEB Journal: Official Publication Of The Federation Of American Societies For Experimental Biology*, v. 6, n. 7, p. 2397-2404, 1992.

LI, Y. et al. Hyaluronan synthase 2 regulates fibroblast senescence in pulmonary fibrosis. *Matrix Biology: Journal Of The International Society for Matrix Biology*, v. 55, p. 35-48, 2016. doi: 10.1016/j.matbio.2016.03.004.

ROBERT, L.; ROBERT, A. M.; RENARD G. Biological effects of hyaluronan in connective tissues, eye, skin, venous wall. Role in aging. *Pathologie-Biologie*, v.58, p.187-198, 2010. doi: 10.1016/j.patbio.2009.09.010.

SODHI, H.; PANITCH, A. Glycosaminoglycans in tissue engineering: A review. *Biomolecules*, v. 11, n. 1, p. 29, 2020. <https://doi.org/10.3390/biom11010029>.

SUPP, D. M. et al. Inhibition of hyaluronan synthase 2 reduces the abnormal migration rate of keloid keratinocytes. *Journal Of Burn Care & Research: Official Publication Of The American Burn Association*, v. 35, p. 84-92, 2014. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182a2a9dd.

TAMMI, R. et al. Hyaluronan enters keratinocytes by a novel endocytic route for catabolism. *The Journal Of Biological Chemistry*, v. 276, p. 35111-35122, 2001. doi: 10.1074/jbc.M103481200.

TATE, D. J. Jr. et al. Age-dependent change in the hyaluronic acid content of the human chorioretinal complex. *Archives Of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, v. 111, n. 7, p. 963-967, 1993. doi:10.1001/archophth.1993.01090070083023.

TAVIANATOU A. G. et al. Hyaluronan: Molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *The FEBS Journal*, v. 286, n. 15, p. 2883-2908, 2019. doi: 10.1111/febs.14777.

TOOLE, B. P. Hyaluronan in morphogenesis. *Seminars In Cell & Developmental Biology*, v.12, p. 79-87, 2001.

TOOLE, B. P. Hyaluronan: From extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews. Cancer*, v. 4, p. 528-539, 2004. doi: 10.1038/nrc1391.

VIGETTI, D. et al. Hyaluronan: Biosynthesis and signaling. *Biochimica Et Biophysica Acta*, v. 1840, p. 2452-2459, 2014. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.001.

VOLPI, N. et al. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Current Medicinal Chemistry*, v. 16, p. 1718-1745, 2009. doi:10.2174/092986709788186138.

WEIGEL, P. H.; HASCALL, V. C.; TAMMI, M. Hyaluronan synthases. *Journal Of Biological Chemistry*, v. 272, n. 22, p.13997-14000, 1997.

ZHANG, H. et al. Hyaluronan synthase 2 is an adverse prognostic marker in androgen receptor-negative breast cancer. *Journal Of Clinical Pathology*, v. 69, p. 1055-1062, 2016. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203617.

ZHANG, Z. et al. Hyaluronan synthase 2 expressed by cancer-associated fibroblasts promotes oral cancer invasion. *Journal Of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 35, n. 1:181, 2016. doi: 10.1186/s13046-016-0458-0.