

透明质酸水凝胶材料在类器官领域的应用进展

刘子情

华北理工大学药学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年1月29日; 录用日期: 2026年3月16日; 发布日期: 2026年3月25日

摘要

类器官作为体外构建的三维微型组织模型, 在器官发育研究、疾病建模及药物筛选中展现出重要价值, 其构建高度依赖仿生培养基质。传统动物源基质材料因成分不明确、批次差异大及理化性能难以调控, 限制了类器官体系的可重复性与工程化应用。透明质酸作为天然细胞外基质的重要组成成分, 具有优异的生物相容性、可修饰性及力学可调性, 为构建定义化、可控的类器官培养体系提供了新思路。近年来, 基于物理、化学及生物交联策略构建的透明质酸水凝胶, 已被广泛应用于肿瘤、肠道、肝脏、神经及组织修复相关的类器官模型中。相关研究表明, 该类水凝胶不仅能够支持类器官的自组织、生长稳定性及功能成熟, 还可作为活性基质信号分子, 通过与细胞表面受体相互作用参与炎症调节、干细胞维持及血管生成等关键生物过程。本文系统综述了透明质酸水凝胶的制备方法及其材料特性, 重点总结其在不同类器官培养体系中的应用进展, 并讨论其在微环境调控、标准化构建及工程化应用方面面临的挑战与未来发展方向, 为构建高仿生、可重复且具有转化潜力的类器官培养体系提供参考。

关键词

透明质酸水凝胶, 类器官, 三维培养

Application Progress of Hyaluronic Acid Hydrogel Materials in Organoid Field

Ziqing Liu

School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: January 29, 2026; accepted: March 16, 2026; published: March 25, 2026

Abstract

As three-dimensional microtissue models constructed in vitro, organoids demonstrate significant value in organ development research, disease modeling, and drug screening, with their construction highly dependent on biomimetic culture matrices. Traditional animal-derived matrix materials,

文章引用: 刘子情. 透明质酸水凝胶材料在类器官领域的应用进展[J]. 生物医学, 2026, 16(2): 351-358.

DOI: 10.12677/hjbm.2026.162037

due to unclear composition, significant batch variations, and difficulties in regulating physicochemical properties, have limited the reproducibility and engineering applications of organoid systems. Hyaluronic acid (HA), as a crucial component of natural extracellular matrices, exhibits excellent biocompatibility, modifiability, and mechanical tunability, providing novel insights for constructing defined and controllable organoid culture systems. In recent years, HA hydrogels fabricated through physical, chemical, and biological crosslinking strategies have been widely applied in tumor, intestinal, hepatic, neural, and tissue repair-related organoid models. Relevant studies indicate that this type of hydrogel not only supports the self-organization, growth stability, and functional maturation of organoids, but also serves as an active matrix signaling molecule. Through interactions with cell surface receptors, it participates in critical biological processes such as inflammation regulation, stem cell maintenance, and angiogenesis. This article systematically reviews the preparation methods and material properties of HA hydrogels, focuses on summarizing their application progress in various organoid cultures, and outlines key challenges and future directions, offering references for developing highly biomimetic, reproducible, and translational potential organoid culture systems.

Keywords

Hyaluronic Acid Hydrogel, Organoid, Three-Dimensional Culture

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类器官(Organoid)技术的兴起推动了体外生命科学研究从二维细胞培养向三维复杂组织模型转变。相较于传统二维体系,类器官依托干细胞的自我更新和定向分化能力,可在体外自组织形成具有三维结构和器官特异性功能的微型组织。该类模型能够更真实地模拟体内器官的细胞组成、空间结构及关键生理功能,已在器官发育研究、疾病建模和药物筛选等领域得到广泛应用[1][2]。然而,类器官的构建高度依赖于外源培养基质,其物理和生化特性直接决定了类器官的形成效率、结构稳定性及功能成熟度。

水凝胶材料因其高度水合的三维交联网络和良好的生物相容性,被广泛用于模拟天然细胞外基质(Extracellular matrix, ECM),为细胞的黏附、生长和自组织提供必要支撑[3]。目前,Matrigel等天然基质仍是类器官培养中最常用的支架材料,但其来源复杂、成分不明确、批次差异显著以及力学性能难以精确调控等问题,严重制约了类器官研究的可重复性、标准化和临床转化潜力[4]。因此,开发组成明确、性能可控且高度仿生的替代材料成为类器官领域亟需解决的关键问题。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是天然ECM的重要组成部分,在多种组织中广泛存在,具有优异的生物相容性和高度保守的分子结构,在细胞迁移、增殖及组织重塑过程中发挥重要作用[5][6]。基于HA构建的水凝胶材料不仅在化学组成上更接近天然微环境,还可通过多种交联和化学修饰策略,实现力学性能、降解行为及功能化程度的精确调控,从而为类器官提供更加可控和可定制的三维培养支架[7]。近年来,HA水凝胶已在多种类器官体系中得到探索性应用,显示出替代传统天然基质、推动类器官培养工程化和标准化的潜力。基于此,本文围绕HA水凝胶材料的制备策略及其在类器官构建中的应用进展进行系统综述,重点总结不同交联方式的材料特性及其对类器官培养的应用,并对当前存在的挑战与未来发展方向进行展望,以期高仿生、可重复和可转化的类器官培养体系提供材料设计思路和研究参考。

2. 透明质酸水凝胶材料的制备方法及其特性

HA 主要通过动物组织提取和微生物发酵获得,其中微生物发酵法因纯度高、批次稳定性好及可规模化生产,已成为当前最常见的制备途径。基于 HA 分子链上丰富的羟基、羧基及多种可修饰位点,研究者可通过不同交联策略构建结构和性能可调的水凝胶网络,从而为模拟细胞外基质提供重要的材料基础。现有研究中,HA 水凝胶的制备方式主要包括物理交联、化学交联和生物交联三大类,不同策略在力学性能、稳定性和生物相容性方面各具特点。

2.1. 物理交联

物理交联依赖非共价相互作用(如氢键、静电作用和金属离子配位)构建三维网络,具有制备条件温和、可逆性强和良好注射性的优势。通过 HA 分子链与其他高分子间的氢键作用,可形成无需化学修饰的物理水凝胶,例如有研究[8]利用 HA 与氧化纤维素纳米纤维之间的氢键作用,构建了可注射、形状可恢复的水凝胶体系,验证了其在软组织填充中的应用潜力。静电交联则通常通过 HA 阴离子与阳离子高分子或纳米材料的静电吸引形成网络,相关研究表明[9],该类水凝胶在保持良好结构恢复性的同时,可应用于皮肤填充及软组织修复。金属离子配位交联进一步增强了物理网络的稳定性,例如利用多巴胺修饰 HA 与金属离子形成配位键[10],结合温敏自组装策略,构建了兼具注射性和离子缓释功能的复合水凝胶,用于腱骨界面修复。总体而言,物理交联 HA 水凝胶在可注射性和动态响应方面具有优势,但其力学强度和长期稳定性相对有限。

2.2. 化学交联

化学交联通过共价键将 HA 分子链永久连接,显著提升水凝胶的力学强度和结构稳定性,是目前应用最为广泛的策略。常见方法包括光交联、点击化学及动态共价交联等。相关研究通过引入甲基丙烯酸酯基、苯硼酸酯或其他反应性基团,实现了 HA 水凝胶黏弹性、刚度及空间分布的精确调控。例如,有研究[11]构建了黏弹性可编程的 HA 水凝胶体系,并成功引导内皮细胞形成管状结构;另有研究[12]通过动态共价交联制备了可自修复的颗粒水凝胶,用于干细胞递送和组织缺损修复。值得注意的是,基于甲基丙烯酸 HA 构建的水凝胶已被用于人类脊髓类器官培养及与血管类器官的共培养研究[13],系统揭示了基质黏弹性对类器官分化命运的调控作用,凸显了化学交联 HA 水凝胶在类器官研究中的独特价值。然而,该类方法往往需要化学修饰或外源引发条件,潜在的细胞毒性和生物可逆性不足仍需关注。

2.3. 生物交联

生物交联策略强调在高度生物相容的条件下构建交联网络,尤其以酶促交联为代表。通过辣根过氧化物酶、半乳糖氧化酶等催化反应[14],可在温和条件下实现 HA 分子间的共价连接,兼顾仿生性和细胞友好性。已有研究[15]将 HA 与丝素蛋白、琼脂糖等天然高分子结合,通过酶促或生物正交反应构建力学性能可调、酶降解可控的水凝胶体系,并验证了其在组织工程和细胞培养中的适用性。部分研究[16]还将生物交联与点击化学或光交联策略相结合,构建刺激响应型、空间可调的三维仿生水凝胶,用于研究细胞迁移、分化及肿瘤侵袭行为。总体而言,生物交联 HA 水凝胶在生物相容性和仿生微环境构建方面具有显著优势,但其交联效率和力学稳定性仍有待进一步优化。

3. 透明质酸水凝胶材料在类器官培养中的应用

类器官是干细胞、原代细胞或肿瘤组织在三维环境中自组织形成的微型结构,可在体外部分复刻目标器官的空间形态与生理功能,已成为疾病建模、药物筛选及精准医学研究的核心平台。培养基质对类

器官构建至关重要，直接调控细胞自组织、谱系分化及功能成熟。相较于成分复杂、批次差异大的传统基质胶，HA 基水凝胶因成分明确、理化性能可调且具优良的细胞外基质仿生特性，在多种类器官培养中展现出良好适用性。

3.1. 肿瘤类器官

肿瘤类器官对培养基质的力学可调性与微环境仿生能力提出了更高要求。HA 作为多种肿瘤组织中显著富集的细胞外基质成分，可通过材料工程策略转化为高度可控的三维培养支架，用于模拟肿瘤组织的力学异质性与基质特征。相关研究表明，通过调节 HA 水凝胶的交联方式和刚度，可构建更接近原生肿瘤力学环境的培养体系。例如，基于海藻酸钠-HA 复合水凝胶或甲基丙烯酸 HA 双网络水凝胶构建的胰腺癌[17]和肝癌类器官[18]，不仅在形态和生长特性上表现出良好稳定性，还成功应用于体外药物敏感性评估及体内肿瘤模型验证。这类研究共同证明，HA 基水凝胶为肿瘤类器官的标准化构建和个体化药物筛选提供了更加可控和可重复的材料平台。

3.2. 组织修复与再生类器官

在皮肤、软骨等组织修复相关类器官或类器官样构建体系中，培养支架需同时满足结构支撑、生物相容性及可控降解等多重要求。HA 水凝胶通常通过共价交联、动态网络构建或与天然高分子复合，实现力学性能与生物功能的协同优化。已有研究[19]利用自修复 HA 水凝胶促进皮肤类器官相关结构形成，并在动物模型中表现出优于商业敷料的修复效果；在软骨相关类器官研究中[20]，HA 基水凝胶被用于构建负载干细胞或软骨细胞的三维组织模型，并在多种动物缺损模型中验证了其对软骨再生的支撑作用。这些工作表明，HA 水凝胶在组织修复类器官中不仅是培养支架，更是调控组织形成质量的重要工程要素。

3.3. 肠道与肝脏类器官

肠道和肝脏类器官对基质的物理性质和生化信号高度敏感。研究表明，基质的应力松弛/黏弹性可通过改变上皮曲率与细胞重排能力来定向诱导隐窝形态发生[21]。同时，孔径及孔隙连通性则通过影响营养和代谢物的交换以及细胞团重塑所需的条件，进一步调节类器官的形态成熟过程[22]。基于 HA 的定义性水凝胶体系可精确调控刚度、应力松弛行为及细胞黏附配体浓度，从而替代动物源基质，支持人源肠道类器官的长期扩增与分化[23]。在肝脏类器官研究中[24]，HA 水凝胶的黏弹性和可修饰性被证明有助于模拟发育中肝组织的力学微环境，从而促进肝前体细胞向功能性肝细胞样细胞分化。相关研究不仅验证了类器官在代谢和脂蛋白处理等功能上的成熟度，也拓展了 HA 水凝胶在疾病建模和药物研究中的应用潜力。

3.4. 其他类器官

除上述经典体系外，HA 水凝胶在神经系统等发育类器官模型中亦展现出良好适配性。作为中枢神经系统细胞外基质的重要组成[25]，HA 的高含水性及可调力学特征使其成为脑类器官、脊髓类器官及视网膜前体培养的理想候选材料[26][27]。多项研究表明，基于 HA 的合成或半合成水凝胶可支持神经前体细胞及早期神经类器官样结构的三维生长[28]，并在组成和性能可控性方面优于 Matrigel。此外，HA 也被引入胰腺等腺体前体类器官的定义性培养体系中[29]，用于提升模型的一致性和可重复性。总体来看，尽管 HA 水凝胶在部分非经典类器官中的应用仍处于探索阶段，但其在材料可控性和体系标准化方面的优势已逐渐显现。

4. 透明质酸的信号调控功能及其在类器官微环境中的作用

传统研究中, HA 在类器官培养体系里多被视为提供三维结构支撑和力学调控的基质材料。然而, 近年研究逐渐认识到, HA 并非只能作为惰性支架, 同时也是一种具有生物活性的 ECM 信号分子。HA 的分子量大小、空间呈递方式以及降解状态, 均可显著影响细胞行为和组织稳态[30]。通过与 CD44、RHAMM 及 TLR2/4 等受体相互作用, HA 能够直接参与炎症与免疫反应调节、干细胞维持及分化命运控制, 以及血管生成和基质重塑等过程[31] [32]。在类器官体系中, 这些由 HA 介导的信号调控与微环境状态密切相关, 进而影响类器官的形态稳定性、功能成熟程度及其对药物和炎症刺激的响应特征。因此, 从“活性基质信号分子”的视角系统梳理透明质酸的生物学作用, 对于理解类器官微环境调控机制及构建更具疾病相关性的体外模型具有重要意义。

4.1. 透明质酸在炎症与免疫微环境调节中的作用

HA 在炎症与免疫调控中的作用具有显著的分子量依赖性。通常认为, 高分子量 HA 有助于维持组织稳态并抑制过度炎症反应, 而在组织损伤、氧化应激或肿瘤微环境中, HA 易被降解为低分子量片段, 这类片段可作为内源性危险信号, 诱导炎症因子表达并促进免疫细胞向局部募集[33]。机制研究表明, HA 降解产物可通过激活 TLR2/4 等模式识别受体, 启动 NF- κ B 等经典炎症信号通路, 从而促进树突状细胞和巨噬细胞的激活与趋化反应[34]。此外, CD44 作为 HA 的重要受体, 在 HA 识别、内吞及清除过程中发挥关键作用, 同时也参与炎症反应的调控与终止, 其具体功能受细胞类型及微环境状态影响而呈现情境依赖性[35]。基于上述特性, 在肿瘤类器官体系中引入 HA 信号调控具有重要应用价值。通过调节 HA 的分子量组成及其降解动力学, 并结合免疫细胞共培养或气-液界面(ALI)类器官模型, 可在体外更真实地重建肿瘤相关炎症微环境, 从而提高对免疫治疗及抗炎相关药物反应评估的生理相关性[36] [37]。

4.2. 透明质酸在干细胞维持与命运调控中的作用

HA 是 ECM 中的关键糖胺聚糖, 在干细胞维持与命运调控中发挥重要作用。HA 不仅为干细胞提供仿生的三维微环境支撑, 还可通过多种信号途径调控细胞的静息状态、增殖能力及分化方向。在干细胞维持方面, HA 有助于促进细胞形成簇状生长, 维持相对静息状态, 减少衰老与凋亡, 并在长期培养条件下保持干性标志物表达和分化潜能。其构建的水凝胶体系可改善营养与氧气传递, 提高细胞存活率[38]。在命运调控层面, HA 主要通过 CD44 和 RHAMM 等受体形成信号轴, 调节细胞黏附、迁移和存活, 并影响自我更新能力[39] [40]。CD44 不仅是干细胞常用标志物, 还可作为信号整合平台, 参与 Wnt/ β -catenin、Hippo-YAP/TAZ 等通路的调控, 从而影响干性维持和分化决策[41]。此外, Notch 信号与 CD44 在干性维持与耐药网络中也可能存在协同调控关系[42]。因此, 在类器官培养体系中, 将 HA 由单纯的力学支架拓展为可调控的信号配体, 有助于深入解析干细胞命运调控机制, 并为肿瘤类器官耐药研究提供重要支撑。

4.3. 透明质酸在血管生成与基质重塑中的作用

HA 在血管生成中的作用具有明显的片段依赖性。研究表明, HA 在体内降解后产生的特定长度寡糖或低分子量片段可呈现更强的促血管生成活性, 而完整大分子 HA 并不一定具有相同效应[38]。在细胞水平上, HA 寡糖/低分子量 HA 能够促进内皮细胞迁移与增殖, 并激活与血管生成相关的信号事件, 从而支持管腔形成及损伤修复过程[43]。这一认识对类器官血管化研究具有直接启示: 如果仅将 HA 水凝胶视为惰性支架, 可能会忽略其在降解后通过受体识别产生的促血管生成信号。相比之下, 具备可控降解特性的 HA 水凝胶, 或能够持续呈递/释放 HA 片段的体系, 可在较少依赖外源生长因子的情况下, 为内皮

细胞或血管祖细胞提供更接近体内“基质重塑 - 血管生成”过程的信号环境[44]。进一步将 HA 水凝胶与生物打印及微流控技术结合,可在同一平台中实现类器官三维支撑、血管通道的结构化构建,以及药物灌流与剪切力的精确控制,有助于推动血管化类器官在药物筛选和肿瘤微环境重建中的规模化应用[45]。

5. 总结与展望

HA 水凝胶凭借其与自然细胞外基质高度相似的分子组成、优异的生物相容性以及可精确调控的理化性能,已成为近年来类器官培养领域中备受关注的功能支架材料。现有研究表明,通过多样化的交联与功能化策略,HA 水凝胶可在肿瘤、肠道、肝脏、神经及组织修复相关类器官中提供稳定且可控的三维培养微环境。该类材料不仅支持类器官的自组织形成和功能表达,还在一定程度上弥补了传统天然基质在成分不确定性和可重复性方面的不足,从而推动类器官培养体系向定义化和工程化方向发展。然而,HA 水凝胶在类器官应用中仍面临多方面挑战,包括长期培养过程中材料力学稳定性与降解行为的可控性不足,不同制备参数导致的类器官构建结果差异,以及对复杂器官层级结构和动态微环境模拟能力的有限性。此外,材料制备标准尚未统一,与高通量培养和筛选平台的适配性仍有待提升,这些问题在一定程度上制约了其进一步的标准化应用和临床转化潜力。

未来,HA 水凝胶在类器官领域的持续发展将高度依赖材料科学、干细胞生物学与生物工程技术的深度交叉融合。在材料设计层面,亟需发展多重交联、动态可逆及刺激响应型 HA 水凝胶体系,以增强其在长期培养条件下的结构稳定性与微环境调控能力,在体系构建层面,有必要建立标准化的材料制备与类器官培养流程,系统解析水凝胶关键参数(如分子量、交联密度及黏弹性)与类器官形态特征及功能成熟度之间的关联规律,提升研究结果的可重复性与可比性。在应用拓展方面,HA 水凝胶与微流控及生物打印等工程化技术的深度融合,为构建高通量、可控化的类器官培养与药物筛选平台提供了重要机遇:微流控系统可实现营养供给、药物暴露及微环境参数的精确调控,支持并行化药物筛选与动态响应分析;生物打印技术则有助于实现类器官模型的标准化构建与规模化制备,为自动化筛选提供一致性基础。总体而言,随着 HA 水凝胶材料工程策略的不断优化及类器官生物学认知的持续深化,其有望在构建更高仿生度、更具临床相关性的类器官模型中发挥关键支撑作用,为药物开发与精准医疗提供可靠的三维体外模型体系。

参考文献

- [1] Lancaster, M.A. and Knoblich, J.A. (2014) Organogenesis in a Dish: Modeling Development and Disease Using Organoid Technologies. *Science*, **345**, Article ID: 1247125. <https://doi.org/10.1126/science.1247125>
- [2] Clevers, H. (2016) Modeling Development and Disease with Organoids. *Cell*, **165**, 1586-1597. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.082>
- [3] Tibbitt, M.W. and Anseth, K.S. (2009) Hydrogels as Extracellular Matrix Mimics for 3D Cell Culture. *Biotechnology and Bioengineering*, **103**, 655-663. <https://doi.org/10.1002/bit.22361>
- [4] Hughes, C.S., Postovit, L.M. and Lajoie, G.A. (2010) Matrigel: A Complex Protein Mixture Required for Optimal Growth of Cell Culture. *Proteomics*, **10**, 1886-1890. <https://doi.org/10.1002/pmic.200900758>
- [5] Fraser, J.R.E., Laurent, T.C. and Laurent, U.B.G. (1997) Hyaluronan: Its Nature, Distribution, Functions and Turnover. *Journal of Internal Medicine*, **242**, 27-33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x>
- [6] Johnson, P., Arif, A.A., Lee-Sayer, S.S.M. and Dong, Y. (2018) Hyaluronan and Its Interactions with Immune Cells in the Healthy and Inflamed Lung. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02787>
- [7] Burdick, J.A. and Prestwich, G.D. (2011) Hyaluronic Acid Hydrogels for Biomedical Applications. *Advanced Materials*, **23**, H41-H56. <https://doi.org/10.1002/adma.201003963>
- [8] Li, X., Tang, X., Chen, M., Wang, P., Liu, L., Zhang, J., et al. (2023) Implantable and *In-Vivo* Shape-Recoverable

- Nanocellulose-Hyaluronic Acid Composite Hydrogel. *Carbohydrate Polymers*, **305**, Article ID: 120540. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120540>
- [9] Warwar Damouny, C., Martin, P., Vasilyev, G., Vilensky, R., Fadul, R., Redenski, I., *et al.* (2022) Injectable Hydrogels Based on Inter-Polyelectrolyte Interactions between Hyaluronic Acid, Gelatin, and Cationic Cellulose Nanocrystals. *Biomacromolecules*, **23**, 3222-3234. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00316>
- [10] Li, J., Ke, H., Lei, X., Zhang, J., Wen, Z., Xiao, Z., *et al.* (2024) Controlled-Release Hydrogel Loaded with Magnesium-Based Nanoflowers Synergize Immunomodulation and Cartilage Regeneration in Tendon-Bone Healing. *Bioactive Materials*, **36**, 62-82. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.02.024>
- [11] Fan, F., Su, B., Kolodychak, A., Ekwueme, E., Alderfer, L., Saha, S., *et al.* (2023) Hyaluronic Acid Hydrogels with Phototunable Supramolecular Cross-Linking for Spatially Controlled Lymphatic Tube Formation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 58181-58195. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c12514>
- [12] Yang, L., Jing, F., Wei, D., Zhao, X., Tao, Y., Liu, T., *et al.* (2025) Assembled Granular Hydrogels Loaded with Growth Factors for Enhanced Mesenchymal Stem Cell Therapy in Abdominal Wall Defect Repair. *Journal of Controlled Release*, **381**, Article ID: 113630. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113630>
- [13] Chen, X., Liu, C., McDaniel, G., Zeng, O., Ali, J., Zhou, Y., *et al.* (2024) Viscoelasticity of Hyaluronic Acid Hydrogels Regulates Human Pluripotent Stem Cell-Derived Spinal Cord Organoid Patterning and Vascularization. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, Article ID: 2402199. <https://doi.org/10.1002/adhm.202402199>
- [14] Wang, L., Zhang, D., Ren, Y., Guo, S., Li, J., Ma, S., *et al.* (2022) Injectable Hyaluronic Acid Hydrogel Loaded with BMSC and NGF for Traumatic Brain Injury Treatment. *Materials Today Bio*, **13**, Article ID: 100201. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100201>
- [15] Raia, N.R., Partlow, B.P., McGill, M., Kimmerling, E.P., Ghezzi, C.E. and Kaplan, D.L. (2017) Enzymatically Cross-linked Silk-Hyaluronic Acid Hydrogels. *Biomaterials*, **131**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.03.046>
- [16] Tam, R.Y., Smith, L.J. and Shoichet, M.S. (2017) Engineering Cellular Microenvironments with Photo- and Enzymatically Responsive Hydrogels: Toward Biomimetic 3D Cell Culture Models. *Accounts of Chemical Research*, **50**, 703-713. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00543>
- [17] Tao, T., Liu, H., Gan, Z., He, J., Zhang, X., Li, X., *et al.* (2025) A Synthetic Hydrogel with Tunable Stiffness for Engineering Pancreatic Cancer Organoids and Drug Testing. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **11**, 5000-5011. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.5c00705>
- [18] Zhao, Y., Gong, J., Liu, H., Huang, H., Tan, W. and Cai, H. (2024) A Chemically Defined, Mechanically Tunable, and Bioactive Hyaluronic Acid/Alginate Double-Network Hydrogel for Liver Cancer Organoid Construction. *International Journal of Biological Macromolecules*, **282**, Article ID: 136707. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136707>
- [19] Yang, K., Yang, J., Chen, R., Dong, Q. and Zhou, Y. (2024) Fast Self-Healing Hyaluronic Acid Hydrogel with a Double-Dynamic Network for Skin Wound Repair. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 37569-37580. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c06156>
- [20] Mohan, N., Mohanan, P., Sabareeswaran, A. and Nair, P. (2017) Chitosan-Hyaluronic Acid Hydrogel for Cartilage Repair. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 1936-1945. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.142>
- [21] Yavitt, F.M., Kirkpatrick, B.E., Blatchley, M.R., Speckl, K.F., Mohagheghian, E., Moldovan, R., *et al.* (2023) *In Situ* Modulation of Intestinal Organoid Epithelial Curvature through Photoinduced Viscoelasticity Directs Crypt Morphogenesis. *Science Advances*, **9**, eadd5668. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add5668>
- [22] Cho, Y., You, J. and Lee, J.H. (2025) Natural Polymer-Based Hydrogel Platforms for Organoid and Microphysiological Systems: Mechanistic Insights and Translational Perspectives. *Polymers*, **17**, Article No. 2109. <https://doi.org/10.3390/polym17152109>
- [23] Hunt, D.R., Klett, K.C., Mascharak, S., Wang, H., Gong, D., Lou, J., *et al.* (2021) Engineered Matrices Enable the Culture of Human Patient-Derived Intestinal Organoids. *Advanced Science*, **8**, Article ID: 2004705. <https://doi.org/10.1002/advs.202004705>
- [24] Roudaut, M., Caillaud, A., Souguir, Z., Bray, L., Girardeau, A., Rimbart, A., *et al.* (2024) Human Induced Pluripotent Stem Cells-Derived Liver Organoids Grown on a Biomimesys® Hyaluronic Acid-Based Hydro scaffold as a New Model for Studying Human Lipoprotein Metabolism. *Bioengineering & Translational Medicine*, **9**, e10659. <https://doi.org/10.1002/btm2.10659>
- [25] Zimmermann, D.R. and Dours-Zimmermann, M.T. (2008) Extracellular Matrix of the Central Nervous System: From Neglect to Challenge. *Histochemistry and Cell Biology*, **130**, 635-653. <https://doi.org/10.1007/s00418-008-0485-9>
- [26] Madl, C.M., LeSavage, B.L., Dewi, R.E., Dinh, C.B., Stowers, R.S., Khariton, M., *et al.* (2017) Maintenance of Neural Progenitor Cell Stemness in 3D Hydrogels Requires Matrix Remodelling. *Nature Materials*, **16**, 1233-1242.

- <https://doi.org/10.1038/nmat5020>
- [27] Chaudhuri, O., Gu, L., Klumpers, D., Darnell, M., Bencherif, S.A., Weaver, J.C., *et al.* (2015) Hydrogels with Tunable Stress Relaxation Regulate Stem Cell Fate and Activity. *Nature Materials*, **15**, 326-334. <https://doi.org/10.1038/nmat4489>
- [28] Knudson, C.B. and Knudson, W. (1993) Hyaluronan-Binding Proteins in Development, Tissue Homeostasis, and Disease. *The FASEB Journal*, **7**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.13.7691670>
- [29] Hu, M., Liu, T., Huang, H., Ogi, D., Tan, Y., Ye, K., *et al.* (2025) Extracellular Matrix Proteins Refine Microenvironments for Pancreatic Organogenesis from Induced Pluripotent Stem Cell Differentiation. *Theranostics*, **15**, 2229-2249. <https://doi.org/10.7150/thno.104883>
- [30] Misra, S., Hascall, V.C., Markwald, R.R. and Ghatak, S. (2015) Interactions between Hyaluronan and Its Receptors (CD44, RHAMM) Regulate the Activities of Inflammation and Cancer. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article No. 201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00201>
- [31] Scheibner, K.A., Lutz, M.A., Boodoo, S., Fenton, M.J., Powell, J.D. and Horton, M.R. (2006) Hyaluronan Fragments Act as an Endogenous Danger Signal by Engaging TLR2. *The Journal of Immunology*, **177**, 1272-1281. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.2.1272>
- [32] Taylor, K.R., Trowbridge, J.M., Rudisill, J.A., Termeer, C.C., Simon, J.C. and Gallo, R.L. (2004) Hyaluronan Fragments Stimulate Endothelial Recognition of Injury through TLR4. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 17079-17084. <https://doi.org/10.1074/jbc.m310859200>
- [33] Berdiaki, A., Neagu, M., Spyridaki, I., Kuskov, A., Perez, S. and Nikitovic, D. (2023) Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling—Novel Cues from the Matrix? *Antioxidants*, **12**, Article No. 824. <https://doi.org/10.3390/antiox12040824>
- [34] Carvalho, A.M., Reis, R.L. and Pashkuleva, I. (2022) Hyaluronan Receptors as Mediators and Modulators of the Tumor Microenvironment. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, Article ID: 2202118. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202118>
- [35] Guan, A.Y., Chen, Y., Tseng, S.C. and Lin, Q. (2025) CD44 Signaling in Skin Wound Healing and Regeneration. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 880. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06913-5>
- [36] Córdoba, L., Cueto, F.J., Cantero-Cid, R., Abad-Moret, R., Díaz, E., Álvarez-Benayas, J., *et al.* (2025) Colorectal Air-Liquid Interface Organoids Preserve Tumour-Immune Architecture and Reveal Local Treg Expansion after PD-1 Blockade. *Cancers*, **18**, Article No. 132. <https://doi.org/10.3390/cancers18010132>
- [37] Wang, J., Tao, X., Zhu, J., Dai, Z., Du, Y., Xie, Y., *et al.* (2025) Tumor Organoid-Immune Co-Culture Models: Exploring a New Perspective of Tumor Immunity. *Cell Death Discovery*, **11**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02407-x>
- [38] Pangjantuk, A., Kaokaen, P., Kunhorm, P., Chaicharoenadomrung, N. and Noisa, P. (2024) 3D Culture of Alginate-Hyaluronic Acid Hydrogel Supports the Stemness of Human Mesenchymal Stem Cells. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 4436. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54912-1>
- [39] Karalis, T. and Skandalis, S.S. (2022) Hyaluronan Network: A Driving Force in Cancer Progression. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **323**, C145-C158. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2022>
- [40] Cirillo, N. (2023) The Hyaluronan/cd44 Axis: A Double-Edged Sword in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 15812. <https://doi.org/10.3390/ijms242115812>
- [41] Di, X., Gao, X., Peng, L., Ai, J., Jin, X., Qi, S., *et al.* (2023) Cellular Mechanotransduction in Health and Diseases: From Molecular Mechanism to Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01501-9>
- [42] Piya, S., Yang, Y., Bhattacharya, S., Sharma, P., Ma, H., Mu, H., *et al.* (2022) Targeting the NOTCH1-MYC-CD44 Axis in Leukemia-Initiating Cells in T-all. *Leukemia*, **36**, 1261-1273. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01516-1>
- [43] Silva, A.L., Babo, P.S., Rodrigues, M.T., Gonçalves, A.I., Novoa-Carballal, R., Pires, R.A., *et al.* (2021) Hyaluronic Acid Oligomer Immobilization as an Angiogenic Trigger for the Neovascularization of TE Constructs. *ACS Applied Bio Materials*, **4**, 6023-6035. <https://doi.org/10.1021/acsabm.1c00291>
- [44] Luo, Y., Liang, F., Wan, X., Liu, S., Fu, L., Mo, J., *et al.* (2022) Hyaluronic Acid Facilitates Angiogenesis of Endothelial Colony Forming Cell Combining with Mesenchymal Stem Cell via CD44/microRNA-139-5p Pathway. *Frontiers in Biotechnology and Biotechnology*, **10**, Article ID: 794037. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.794037>
- [45] Queisser, K.A., Mellema, R.A. and Petrey, A.C. (2020) Hyaluronan and Its Receptors as Regulatory Molecules of the Endothelial Interface. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, **69**, 25-34. <https://doi.org/10.1369/0022155420954296>