

## **Ruolo dei monociti in medicina rigenerativa**

A cura di Luca Santoleri, [santoleri.luca@hsr.it](mailto:santoleri.luca@hsr.it)

I monociti e I macrofagi tissutali rivestono un ruolo chiave nella riparazione tissutale e nello sviluppo della fibrosi. A seguito di lesioni tissutali, i monociti e i macrofagi subiscono marcati cambiamenti fenotipici e funzionali per svolgere ruoli critici durante le fasi della riparazione dei tessuti.

Alterazioni nella funzione dei macrofagi possono portare a riparazioni aberranti, con incontrollata produzione di mediatori dell'infiammazione e di fattori di crescita, ridotta generazione di macrofagi anti-infiammatori, o mancata comunicazione tra macrofagi e cellule epiteliali, cellule endoteliali, fibroblasti e cellule progenitrici staminali o tissutali che contribuiscono a uno stato di lesione persistente, che può portare allo sviluppo di fibrosi patologica.

Pertanto, vi è un grande interesse nello sfruttamento di questa potente fonte di cellule endogene per la rigenerazione terapeutica, anche attraverso lo sviluppo di biomateriali immuno rigenerativi.

I fenotipi dei monociti e dei macrofagi svolgono ruoli diversi che vanno da quelli infiammatori (IM = monociti infiammatori, M1 = macrofagi infiammatori) a cellule anti-infiammatorie o pro-rigenerative (AM = monociti anti-infiammatori, M2 = macrofagi anti-infiammatori), e le loro funzioni eterogenee sono altamente dipendenti dai segnali microambientali.

Quando si verifica una lesione tissutale, dalla circolazione vengono richiamate popolazioni eterogenee di monociti (IM e AM), che possono persistere transitoriamente come monociti o rapidamente differenziarsi in macrofagi che variano nel fenotipo da tipo M1 a tipo M2.

All'interno della lesione, monociti e macrofagi possono guidare la riparazione del tessuto promuovendo l'angiogenesi e l'arteriogenesi, secernendo fattori di crescita che inducono la differenziazione e la proliferazione delle cellule progenitrici e rilasciando mediatori infiammatori che reclutano altre cellule immunitarie.

Tuttavia, l'impiego dei componenti del sangue arricchiti con monociti per scopi rigenerativi-terapeutici, ha ancora molte domande senza risposta.

Una review pubblicata su *Frontiers in Physiology* nel 2018 analizza le questioni ancora aperte e le controversie in letteratura riguardanti il ruolo dei macrofagi nella riparazione delle ferite:

Qual è il contributo dei macrofagi tissutali alla cicatrizzazione delle ferite?

I monociti sono pre-programmati per diventare macrofagi con un fenotipo specifico prima di entrare nella ferita e di conseguenza venire reclutati quando necessario?

Oppure, il microambiente della ferita guida il differenziamento dei monociti e il destino dei macrofagi?

I fenotipi dei macrofagi definiti sulla base di studi in vitro possono essere traslati in vivo?

I macrofagi possiedono fenotipi distinti con funzioni uniche o le loro caratteristiche formano uno spettro?

Tutti i macrofagi sono in grado di passare da un fenotipo all'altro?

Nella lesione tissutale, i macrofagi possono proliferare in situ o sono reintegrati da monociti appena reclutati?

Quanto sono traducibili i risultati ottenuti dai modelli murini alle ferite croniche umane?

Quali fenotipi o caratteristiche dei macrofagi sono richiesti e in quale momento, per ottenere una guarigione delle ferite efficace?

I macrofagi di tipo M2 sono la risposta per promuovere la guarigione delle ferite in tutte le situazioni?

Se sì, quali fenotipi o caratteristiche specifici?

Qual è il tempo di trattamento ideale per le ferite croniche al fine di promuovere la guarigione delle ferite?

È chiaro che monociti e macrofagi svolgono un ruolo importante nella riparazione tissutale, ma è necessaria una migliore comprensione dell'attività queste cellule chiave, in vivo, per portare a progressi nelle terapie di guarigione delle ferite.

Riferimenti:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29765329>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Non-classical+monocytes+are+biased>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Macrophages+play+an+essential+role+in+trauma-induced+sterile>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monocyte+andmacrophage+subsets+along+the+continuumto+heart+failure%3A>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murine+macrophage+chemokine+receptor+CCR2+plays+a>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Opposing+effects+of+in+vitro+differentiated+macrophages+sub-type>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Endothelial+repair+is+dependent+on+CD11c%2B+leukocytes>