



PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DO INFILTRADO MACROFÁGICO NA PSORÍASE PUSTULOSA E DITRA

Aluna: Maria Luiza Camprigher Witzler

Orientadora: Profa. Maria Letícia Cintra

Departamento de Anatomia Patológica, FCM, Unicamp

Vigência: Agosto de 2019 a Agosto de 2020

Introdução

A psoríase pustulosa generalizada (GPP, do inglês Generalized Pustular Psoriasis) é uma rara e grave forma de psoríase, por vezes de curso letal, caracterizada clinicamente por episódios recidivantes e súbitos de mal-estar, febre, eventualmente artrite e colangite neutrofílica e, sobretudo, pústulas estéreis generalizadas na pele, que se apresentam eritematosas e brilhantes [1,2,3]. Calafrios, rigidez articular e distúrbios circulatórios ou respiratórios ocasionais também são sintomas da doença, além de achados laboratoriais como neutrofilia [1,3].

A psoríase manifesta-se à histopatologia por: espessamento da epiderme com alongamento das cristas epiteliais, paraceratose e infiltração de diversos tipos de leucócitos na epiderme e na derme. O infiltrado leucocitário inclui células do sistema imunológico inato e adaptativo, numa interação complexa, durante a progressão da doença [16].

Em 2011, Marrakchi et al. identificaram, num subgrupo de pacientes portadores de psoríase pustulosa generalizada, um tipo de mutação genética que compromete a codificação do antagonista do receptor da interleucina-36 (IL-36Ra) [1,4]. A perda do controle sobre a codificação do IL-36Ra resulta em inflamação autoimune, comprometendo a epiderme pela desregulação da sinalização mediada pela IL-36 [3]. Os membros da família da IL-36 atuam no ambiente inflamatório da pele acometida por lesão psoriática. O aumento da expressão dessa interleucina pelas células residentes da pele induz a ativação de outras citocinas e quimiocinas. Estas, por sua vez, agem sobre diversas células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, culminando na inflamação psoriática [5].

A deficiência do antagonista de receptor da interleucina-36, ou DITRA (do inglês Deficiency of Interleukin Thirty-six–Receptor Antagonist), é uma forma de GPP que resulta de um distúrbio autossômico recessivo causado por mutações homozigóticas ou heterozigóticas no gene IL36RN, localizado no cromossomo 2q13 [4,6]. A DITRA é caracterizada por surtos recidivantes de erupção cutânea eritematosa e pustulosa generalizada, associada a episódios recidivantes de febre (40-42°C) e astenia [7]. À histologia, foram encontradas pústulas espongiiformes intracórneas, paraceratose e acantose, além de infiltração da derme superficial por macrófagos CD68+, linfócitos e neutrófilos. Fatores desencadeantes para as erupções na pele incluem infecções virais e bacterianas, menstruação, gravidez, diarreia, essa com hipernatremia e desidratação, seguidas de falhas na alimentação principalmente em crianças pequenas [6,7,8]. Febre alta, mal estar geral e manifestação precoce (no período neonatal ou na infância) são características relevantes para o diagnóstico clínico da DITRA [8].

Tratamentos semelhantes foram aplicados àqueles que possuíam as mesmas mutações genéticas em IL36RN e diferentes desfechos foram encontrados, ilustrando a complexidade da doença e das suas possibilidades de conduta terapêutica. Além disso, pacientes portadores de DITRA podem perder a resposta aos diversos tratamentos, mesmo após uso prolongado [1]. Respostas não satisfatórias a intervenções farmacológicas são típicas de doenças autoimunes, incluindo a psoríase [9].

A etiopatogenia da psoríase ainda não foi completamente elucidada, sendo multifatorial, com participação do sistema imunológico, predisposição genética e fatores ambientais associados. Ocorre uma desregulação do sistema imunológico, com ativação de linfócitos, com resposta Th1, Th17 e Th22 que desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Estas aceleram o ciclo germinativo epidérmico e aumentam o *turnover* dos queratinócitos, com hiperproliferação, levando à formação de lesões [6,7,17].

O perfil imunológico desregulado dos leucócitos de linhagem mieloide, que se encontram numericamente elevados (neutrófilos e monócitos/macrófagos) parece ser um fator importante na imunopatogênese da psoríase pustulosa generalizada [9]. Macrófagos teciduais e monócitos estão presentes principalmente ao redor dos vasos sanguíneos, em todos os tipos de psoríase. Os monócitos foram reconhecidos por serem os primeiros leucócitos a alcançar o tecido nos primeiros estágios da doença [10].



A função dos macrófagos nas doenças inflamatórias da pele ainda não é completamente entendida. Sabe-se que a elevação da densidade de macrófagos dérmicos na psoríase é evidente, quando em comparação com a pele normal [11]. O uso de biomarcadores nestas lesões, caracterizando funções diversificadas, pode auxiliar a entender melhor a patogenia da doença.

Apesar de o CD68 ser o principal biomarcador macrófágico estudado nos trabalhos publicados, esse não é tão específico para macrófagos cutâneos [12]. Como exemplo, foi encontrado que o número de células imunomarcadas pelo CD163 aumenta cerca de três vezes na lesão psoriática da pele em relação ao valor após tratamento efetivo com Etanercept (Zaba et al., 2007). Os níveis de outros biomarcadores também se mostraram aumentados na pele psoriática em comparação à pele normal e co-expressos com CD163 [11].

Por meio de biomarcadores, é possível estudar a participação dos macrófagos na patogênese de numerosas doenças, incluindo a psoríase. Nesta, foi observada a co-localização da IL-17 em células CD68+, por meio da técnica de imunofluorescência, indicando que, na inflamação da pele humana, macrófagos e células dendríticas podem produzir IL-17 [13]. A IL-17 é uma citocina que, pelos seus efeitos pleiotrópicos em células imunes, queratinócitos e fibroblastos, tem papel central na indução da psoríase [14].

Os macrófagos, junto com os neutrófilos, também são responsáveis pela produção das proteínas de ligação de cálcio (S100A8/A9), cujos níveis séricos são elevados em pacientes portadores de psoríase pustulosa. Tal elevação está intimamente associada à presença de sintomas articulares [15].

Como uma forma de psoríase pustulosa generalizada, a deficiência do antagonista de receptor da interleucina-36, ou DITRA, possui base histopatológica semelhante à encontrada na psoríase. Estudar os macrófagos é, portanto, elucidar os diferentes e possíveis rumos que a doença pode tomar e, conseqüentemente, encontrar novas propostas terapêuticas que sejam eficientes, principalmente a longo prazo, para o tratamento desta enfermidade de patogênese complexa.

Objetivos

Objetivo geral

Estudar, com o uso de marcadores imunoistoquímicos, o perfil fenotípico do infiltrado macrófágico, nas lesões de pacientes acometidos pela psoríase pustulosa e DITRA.

Objetivos específicos

Identificar os subtipos de macrófagos e quantificar sua densidade nas lesões de pacientes acometidos pela psoríase pustulosa e DITRA;

Avaliar, à histologia, as características morfológicas e a distribuição de cada subtipo macrófágico nas lesões;

Correlacionar os achados com as características clínicas, evolução e resposta ao tratamento.

Materiais e Métodos

Foram utilizadas, para detectar o perfil imunofenotípico do infiltrado macrófágico, amostras do tecido cutâneo de um total de 13 pacientes que foram acompanhados no Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. Nove são portadores de psoríase pustulosa generalizada (sem mutação), 3 têm DITRA (com mutação homocigótica ou heterocigótica) e, em 1 paciente, não foi possível a realização da pesquisa da mutação.

As informações sobre o perfil demográfico, evolução clínica, alterações laboratoriais e resposta terapêutica dos pacientes foram obtidas da revisão dos prontuários. As seguintes variáveis foram pesquisadas: gênero, idade no momento do trabalho, idade de início dos sintomas, extensão do tegumento afetado, histórico de lesões prévias de psoríase vulgar, presença de fatores desencadeantes para a pustulose, modalidades terapêuticas empregadas previamente e, no momento da pustulose, resposta terapêutica, velocidade de hemossedimentação, valores dos neutrófilos no sangue periférico, dosagem de cálcio no soro e a presença ou ausência de mutação no gene IL36RN obtida por estudo prévio já mencionado acima. Posteriormente, foi realizada análise estatística das variáveis quantitativas e qualitativas, para comparação entre os aspectos clínicos e histológicos de ambas as doenças.

As seções histológicas foram utilizadas para coleta das seguintes variáveis (qualitativa e quantitativa): distribuição e densidade de subtipos macrófágicos e tipo de marcação (citoplasmática, nuclear, de membrana ou mista).

Por meio de método imunoistoquímico, utilizamos anticorpos para a identificação de proteínas e outras moléculas em uma célula-alvo que, neste estudo, trata-se dos macrófagos e seus subtipos, a partir de um mecanismo "anticorpo-antígeno". Os anticorpos abaixo discriminados foram selecionados.



Anticorpo	Clone	Polímero	Referência
CD163	Leica: 10D6	NovoLinkPolymer DSLeica	[18]
CD204	Transgenic-cosmo bio	Signal Stain boost e antígeno	[19]
CD68	Dako: clone KP1	EnvFlex Dako e proteinase K	[20]
MAC387	SantaCruz	EnvFlex Dako	[21]
HAM56	Dako ou GenWay	NovolinkLeica	[16]

Resultados

Dos treze pacientes, 9 eram do sexo feminino (69,23%) e 4 do sexo masculino (30,77%). Somente um paciente (7,69%) não se apresentava completamente eritrodérmico à abertura do quadro de pustulose, embora também com apresentação clínica exuberante. Nove tinham antecedente de psoríase vulgar (69,23%), com lesões em placas. Dos 4 (30,77%) pacientes sem este antecedente, 3 apresentavam mutação relacionada à DITRA, em homocigose ou heterocigose. Ou seja, todos os pacientes que apresentavam mutação da IL36RN não relatavam psoríase prévia. Dessa forma, a análise estatística das variáveis clínicas associadas mostrou, por meio do teste exato de Fisher, associação entre a presença da mutação no gene IL36RN e ausência de antecedente de lesões de psoríase vulgar ($p=0,0182$).

Em relação aos achados laboratoriais, 6 pacientes (46,15%) apresentavam alteração nos níveis de cálcio, todos eles com hipocalcemia, enquanto em sete pacientes (53,85%), os níveis eram normais. Dez pacientes (76,92%) apresentavam alteração no valor sanguíneo de neutrófilos, todos eles com neutrofilia, mas, em 3 (23,08%), o número era normal. Sete pacientes (53,85%) apresentavam altos valores da VHS, enquanto seis pacientes (46,15%) apresentavam níveis normais. Fatores desencadeantes foram identificados em oito pacientes (61,54%) e consistiam no uso de corticoide tópico e/ou sistêmico e suspensão abrupta após infecção. Após instituição da terapêutica, 8 pacientes (61,54%) apresentaram resposta satisfatória, enquanto em 5 (38,46%), houve pouca ou nenhuma resposta ao tratamento proposto. As terapêuticas empregadas foram: acitretina, anti-TNF, ciclosporina e metotrexato. Dos 3 pacientes com DITRA, apenas em 2 foi observada resposta ao tratamento.

Não foi possível analisar a atuação dos macrófagos MAC387+, pois só foram encontradas células imunomarcadas nas amostras de 3 pacientes. As médias das células marcadas, quando se consideravam apenas as amostras com inflamação mais exuberante, por paciente, foram de 53,71% para o CD68, 61,54% para o CD163, 26,03% para o CD204 e 62,52% para o HAM56. A contagem das células imunomarcadas de todas as amostras, de todos os pacientes, revelou médias de: CD68 em 48,21%, CD163 em 58,66%, CD204 em 24,58%, HAM56 em 60,7%.

A análise comparativa entre os grupos (pacientes com e sem a mutação da DITRA, excluído aquele em que não havia sido feita a análise da mutação) por meio do teste Mann-Whitney, revelou os seguintes resultados: 1- no grupo não-DITRA, a média de idade foi de 32,78, a mediana de 30 e desvio padrão de 13,90; a média da densidade dos macrófagos foi de 53,96% (CD68), 58,58% (CD163), 22,73% (CD204) e 57,39% (HAM56); 2- no grupo DITRA, a média de idade foi de 27,33, a mediana de 26 e desvio padrão de 5,13; a média da densidade dos macrófagos foi 43,56% (CD68), 57,14% (CD163), 23,53% (CD204) e 64,91% (HAM56). Não houve diferenças significativas nos valores da densidade de cada marcador entre os grupos. Mas houve diferença significativa entre os valores da densidade média do macrófago CD204+ e dos demais, entre os grupos e quando se compararam as densidades de todos os pacientes da amostra estudada.

Nenhuma diferença foi detectada quando comparados a densidade dos subtipos macrofágicos, os dados clínicos dos pacientes e as características histológicas das biópsias coletadas. Porém, observamos que a correlação entre o HAM56 e neutrofilia foi limítrofe ($P=0,0502$).



Discussão

Recentemente, foi proposto um paradigma alternativo para a classificação dos macrófagos, o qual sugere que os macrófagos podem reter características originais e adquirir novas habilidades em resposta a mudanças ambientais, como por exemplo durante a inflamação, em neoplasias ou remodelação de tecidos. Assim, existem macrófagos em trânsito que podem ter características de mais de um subgrupo. De fato, neste estudo, identificamos superposição de frequência entre alguns dos subtipos macrófagos estudados, como o CD163 e o HAM56.

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele que resulta da interação complexa entre células T, células dendríticas (DCs, do inglês dendritic cells) e queratinócitos [22]. Recentemente, o conhecimento de que se dispunha sobre a patogênese da psoríase evoluiu de uma doença puramente clássica do tipo 1 (Th1), ativada por $IFN\gamma$, para incluir um novo subconjunto de células T, as células T helper 17 (Th17) [23]. Entretanto, apesar dos avanços na pesquisa da patogênese, a função dos macrófagos ainda não está totalmente esclarecida.

Análises recentes de expressão gênica demonstraram que a psoríase pustulosa compartilha características em comum com a psoríase em placas, mas está mais vinculada à reação imune inata (ou seja, respostas imediatas e inespecíficas ao antígeno), enquanto respostas imunes adaptativas (ou seja, específicas ao antígeno) parece ter um papel mais importante na psoríase em placas [24,25].

Na DITRA ocorre a mutação na IL36RN, levando à ativação não controlada da via inflamatória da IL-36, com participação de outras citocinas e quimiocinas, as quais agem sobre outras células, como neutrófilos e macrófagos, desencadeando a cascata da inflamação. O presente estudo demonstrou a associação significativa entre DITRA e a ausência de antecedente pessoal de psoríase em placas. Porém não houve diferença ao se compararem as alterações histológicas entre os pacientes com e sem a mutação.

O marcador CD68 é considerado pan-macrófágico, ou seja, de grande sensibilidade na identificação de macrófagos, porém não tão específico na marcação de macrófagos cutâneos [26]. Dessa forma, embora não significativa, houve imunomarcagem macrófágica de menor densidade com o uso do CD68, em relação ao CD163. Na pele normal, identifica-se o CD163 como o marcador mais útil de macrófagos [11,27]. As células CD163+ mostram um aumento de três vezes na pele lesional psoriática e retornam a níveis de pele não lesional com o tratamento [27]. Estudos mais antigos classificavam o CD163 como marcador de macrófagos alternativamente ativados. Porém em estudo de Fuentes-Ducalan et al de 2010, demonstrou-se aumento de CD163 nas lesões de psoríase em placas, em comparação com a pele normal, e que os macrófagos produziam moléculas inflamatórias IL-23p19 e IL-12 / 23p40, além de TNF e iNOS [11]. Assim, o CD163 é um marcador superior de macrófagos, identifica uma subpopulação de macrófagos “ativados classicamente” na psoríase e contribuem para a inflamação patogênica na psoríase, um protótipo de Th1 e Th17 [13,14]. Em nosso estudo, como empregamos a técnica da imunistoquímica, este resultado é importante, porque detecta a sua densidade e, portanto, seu papel, *in loco* (no próprio tecido afetado) e não no sangue periférico.

O CD204 identifica um subtipo especial de células dendríticas, que inteirou a muito expressiva fração de 25% (em relação a todos os demais componentes do infiltrado) nas amostras, revelando a sua importância neste processo nosológico. Diversos estudos têm demonstrado, também, a participação dos macrófagos CD204+ na patogênese de diversas doenças, principalmente nas neoplasias. Os mesmos fazem parte dos chamados TAMs (do inglês tumor-associated macrophages), promovendo condições favoráveis e um microambiente ideal para a proliferação de células tumorais, invasão e inclusive ocorrência de metástases. As neoplasias em que isso foi observado, até o momento foram as de mama, pulmão, adenocarcinoma de colo uterino, carcinoma epidermoide de cavidade oral e de esôfago, glioma, carcinoma hepatocelular, melanoma cutâneo, carcinoma urotelial de bexiga, carcinoma ductal de pâncreas, leucemia e linfoma. Foi associado a pior prognóstico, ocorrência de metástases e também transformação de lesões precursoras em malignas, como por exemplo a transformação do adenoma colorretal [28-39]. Pouco ainda se sabe sobre esse marcador em outros processos não neoplásicos, mas acredita-se que desempenhe um papel no metabolismo dos lipídeos e na aterogênese, aumentando o risco cardiovascular. Frente aos nossos achados e à conhecida associação entre doenças cardiovasculares e psoríase, acreditamos que o macrófago CD204+ também atue na patogenia da psoríase.



Pelos nossos resultados, concluímos que os macrófagos HAM56+ também atuam na psoríase pustulosa generalizada, inclusive identificados na espessura da epiderme. Nós encontramos correlação entre a densidade de macrófagos HAM56+ e neutrofilia, embora de significância limítrofe ($p=0,0502$) e este dado nos indica o seu papel nas formas pustulosas da psoríase. O marcador MAC387 identifica macrófagos recém infiltrados. Neste trabalho eles só foram identificados nas lesões de 3 pacientes, porém estas amostras não apresentavam pústulas e/ou microabscessos de Munro, achados estes característicos da fase aguda da doença.

Não nos foi possível demonstrar diferenças significativas entre os grupos (PPG e DITRA) quanto à densidade das subpopulações macrófágicas e nem correlação entre esta e os achados clínico-laboratoriais e histológicos, mas a nossa casuística é pequena e esta é uma limitação deste trabalho. De qualquer forma, foi possível demonstrar a participação destas linhagens em todas as lesões, nos dois grupos. Estudos com amostragem maior e emprego de outros marcadores podem colaborar para o melhor entendimento dessas enfermidades e dessa forma, desenvolvimento de novas propostas terapêuticas.

Referências

- Cuperus E, Koevoets R, van der Smagt JJ, et al. Juvenile interleukin-36 receptor antagonist deficiency (DITRA) with c.80T>C (p.Leu27Pro) mutation successfully treated with etanercept and acitretin. *JAAD Case Rep.* 2018;4(2):192–195. Published 2018 Feb. doi:10.1016/j.jidcr.2017.08.019.
- Akitaka Shibata, Kazumitsu Sugiura, Yasuhide Furuta, Yoshiko Mukumoto, Osamu Kaminuma, Masashi Akiyama. Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *Journal of Autoimmunity.* 2017;80:28–38.
- Koike, Y., Okubo, M., Kiyohara, T., Fukuchi, R., Sato, Y., Kuwatsuka, S., Takeichi, T., Akiyama, M., Sugiura, K. and Utani, A. (2017). Granulocyte and monocyte apheresis can control juvenile generalized pustular psoriasis with mutation of IL36RN. *Br J Dermatol*, 177: 1732–1736. doi:10.1111/bjd.15509.
- Renert-Yuvail, Y., Horev, L., Babay, S., Tams, S., Ramot, Y., Zlotogorski, A. and Molho-Pessach, V. (2014). IL36RN mutation causing generalized pustular psoriasis in a Palestinian patient. *Int J Dermatol*, 53: 866868. doi:10.1111/ijd.12525.
- Walsh, P. T. and Fallon, P. G. (2018). The emergence of the IL-36 cytokine family as novel targets for inflammatory diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1417: 23–34. doi:10.1111/nyas.13280.
- Shwin KW, Lee CR, Goldbach-Mansky R. Dermatologic Manifestations of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):21–38. doi:10.1016/j.det.2016.07.005
- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013;147(3):155–174. doi:10.1016/j.clim.2013.03.016
- S. Hernández-Ostiz, L. Prieto-Torres, G. Xirotagoras, L. Noguera-Morel, Á. Hernández-Martín, A. Torrelo. Autoinflammatory Diseases in Pediatric Dermatology-Part 1: Urticaria-like Syndromes, Pustular Syndromes, and Mucocutaneous Ulceration Syndromes. *Actas Dermo-Sifiligráficas (English Edition)*, 2017;108(7):609–619.
- Shigaku Ikeda, Hidetoshi Takahashi, Yasushi Suga, Hikaru Eto, Takafumi Etoh, Keiko Okuma, Kazuo Takahashi, Takeshi Kanbara, Mariko Seishima, Akimichi Morita, Yasutomo Imai, Takuro Kanekura. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013;68(4):609–617.
- Christophers E, Mrowietz U. The Inflammatory Infiltrate in Psoriasis. *Clinics in Dermatology*, 1995; 13:13113.
- Judilyn Fuentes-Duculan, Mayte Suárez-Fariñas, Lisa C. Zaba, Kristine E. Nograles, Katherine C. Pierson, Hiroshi Mitsui, Cara A. Pensabene, Julia Kzyshkowska, James G. Krueger, Michelle A. Lowes. A Subpopulation of CD163-Positive Macrophages Is Classically Activated in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010;130(10):2412–2422.
- Michelle A. Lowes, Mayte Suárez-Fariñas, and James G. Krueger. *Immunology of Psoriasis. Annual Review of Immunology*, 2014;32:227–255.
- Kakeda M, Schlapbach C, Danelon G, Tang MM, Cecchinato V, Yawalkar N, Ugucioni M. Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematouspustulosis and generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2014 Dec;306(10):933–8.
- Michelle A. Lowes, Chris B. Russell, David A. Martin, Jennifer E. Towne, James G. Krueger. The IL23/Th17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends in Immunology*, 2013;34(4):174–181.
- Seiko Aochi, Kazuhide Tsuji, Masakiyo Sakaguchi, Namho Huh, Tatsuya Tsuda, Kiyofumi Yamanishi, Mayumi Komine, Keiji Iwatsuki. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in psoriatic arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011;64(5):879–887.
- Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis – A model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *ExpDermatol*2018;27(10):1067–1077.
- E. Alpsy et al. Internalized stigma in psoriasis: A multicenter study. *Journal of Dermatology* 2017;1:1–7.
- de Sousa JR, de Sousa RP, Aarão TL, Dias LB Jr, Carneiro FR, Fuzii HT, Quresma JA. In situ expression of M2 macrophage subpopulation in leprosy skin lesions. *Acta Trop.* 2016 May; 157:108–114.
- Falleni M, Savi F, Tosi D, Agape E, Cerri A, Moneghini L, Bulfamante GP. M1 and M2 macrophages: clinicopathological significance in cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2017 Jun;27(3):200–210.
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol.* 2004 Dec;25(12):677–86.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958–69.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445:866–873.
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207–1211.
- Tauber M, Bai E, Pei X-Y, Madrange M, Kheili A, Sahel H, Zenati A, Makrelouf M, Boubridaa K, Chiall A, Smahi N, Otsmane F, Bouajar B, Marrakchi S, Turki H, Bourrat E, Viguer M, Hamel Y, Bachelez H, Smahi A. IL36RN mutations impact on protein expression and function: a basis for genotype-phenotype correlation in pustular diseases. *The Journal of Investigative Dermatology.* 2016.
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011;89:432–7.
- Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 620–628.
- Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Steinman RM, Krueger JG, Lowes MA. Normal human dermis contains distinct populations of CD11cB220-1 dendritic cells and CD163FMO10 macrophages. *J Clin Invest.* 2007b;117:2517–2525.
- He Y, Zhou S, Deng F, Zhao S, Chen W, Wang D, Chen X, Hou J, Zhang J, Zhang W, Ding L, Tang J, Zhou Z. Clinical and transcriptional signatures of human CD204 reveal an applicable marker for the protumor phenotype of tumor-associated macrophages in breast cancer. *Aging (Albany NY).* 2019 Dec 4;11(23):10883–10901.
- Post GR, Yuan Y, Holthoff ER, Quick CM, Post SR. Identification of a novel monocytic phenotype in Classic Hodgkin Lymphoma tumor microenvironment. *PLoS One.* 2019 Nov 12;14(11):e0224621.
- Nouno T, Okamoto M, Ohnishi K, Kaieda S, Tominaga M, Zaizen Y, Ichiki M, Motosaki S, Nakamura M, Fujimoto K, Fukuoka J, Shimizu S, Komohara Y, Hoshino Y. Elevation of pulmonary CD163+ and CD204+ macrophages is associated with the clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(9):4005–4017.
- Ding W, Tan Y, Qian Y, Xue W, Wang Y, Jiang P, Xu X. Clinicopathologic and prognostic significance of tumor-associated macrophages in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019 Oct 16;14(10):e0223971.
- Taniyama D, Taniyama K, Kuraoka K, Yamamoto H, Zaitou J, Saito A, Sakamoto N, Sentani K, Oue N, Yasui W. CD204-Positive Tumor-associated Macrophages Relate to Malignant Transformation of Colorectal Adenoma. *Anticancer Res.* 2019 Jun;39(6):2767–2775.
- Yuan Y, Zhao Q, Zhao S, Zhang P, Zhao H, Li Z, Du Y, Tian X, Lu J. Characterization of transcriptome profile and clinical features of a novel immunotherapy target CD204 in diffuse glioma. *Cancer Med.* 2019 Jul;8(8):3811–3821.
- Zeng XY, Xie H, Yuan J, Jiang XY, Yong JH, Zeng D, Dou YY, Xiao SS. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(7):956–966.
- Kouketsu A, Sato I, Oikawa M, Shimizu Y, Saito H, Tashiro K, Yamashita Y, Takahashi T, Kumamoto H. Regulatory T cells and M2-polarized tumour-associated macrophages are associated with the oncogenesis and progression of oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Oct;48(10):1279–1288.
- Chylikova J, Dvorackova J, Cizkova K, Lacey H, Kamarad V. Macrophages of the subcutaneous and omental fatty tissue in obese patients: Immunohistochemical phenotyping of M2 subtypes in relation to type 2 diabetes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Apr 9.
- Li Z, Maeda D, Yoshida M, Umakoshi M, Nanjo H, Shiraiishi K, Saito M, Kohno T, Konno H, Saito H, Minamiya Y, Goto A. The intratumoral distribution influences the prognostic impact of CD68- and CD204-positive macrophages in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018 Sep;123:127–135.
- Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, Oda Y. Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma. *Med Mol Morphol.* 2019 Mar;52(1):44–51.
- Sun Y, Xu S. Tumor-Associated CD204-Positive Macrophage Is a Prognostic Marker in Clinical Stage I Lung Adenocarcinoma. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 16;2018:8459193.