

Received: 14.07.2017
Accepted: 24.01.2018
Published: 07.05.2018

Grzyby z rodzaju *Malassezia* jako oportuniści ludzi i zwierząt*

Fungi of the genus *Malassezia* as opportunists of humans and animals

Urszula Czyżewska^{1,3}, Magdalena Siemieniuk^{1,3}, Marek Bartoszewicz^{2,3}, Adam Tylicki¹

¹Zakład Cytochemii, Instytut Biologii, Wydział Biologiczno-Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku

²Zakład Mikrobiologii, Instytut Biologii, Wydział Biologiczno-Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku

³Laboratorium Kultur Tkankowych In Vitro, Instytut Biologii, Wydział Biologiczno-Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku

Streszczenia

Drożdżaki z rodzaju *Malassezia* to zazwyczaj komensale i patogeny ludzi oraz zwierząt odpowiedzialne za grzybicę. Ze względu na swoją budowę komórek, mogą być odporne na działanie czynników zewnętrznych i trudne do zwalczania przez układ odpornościowy gospodarza. Mimo wielu znanych czynników wirulencji, chorobotwórczość *Malassezia* sp. oraz ich interakcje z organizmami żywicielskimi nadal budzą ogromne zainteresowanie.

W ostatnich latach zsekwencjonowano genomy pojedynczych przedstawicieli większości gatunków z rodzaju *Malassezia*. Podjęto też próby rekonstrukcji filogenezy w oparciu o sekwencje fragmentów ITS oraz IGS. Analizy biochemiczne pozwoliły lepiej zrozumieć ekologię i wirulencję tych grzybów. Opisanie właściwości profilu lipidowych i białkowych, aktywności fosfolipaz i enzymów zewnątrzkomórkowych rzuciło nowe światło na genetykę i przebieg różnorodnych chorób, w tym łupieżu pstrego, łojotokowego zapalenia skóry, atopowego zapalenia skóry, zapalenia mieszków włosowych, łuszczycy oraz grzybic systemowych. Na szczególną uwagę zasługuje *M. pachydermatis* - potencjalny model organizmu uznawanego za typowo zoofilny, który coraz częściej jednak powoduje grzybicę u ludzi. Ponadto badania *in vitro* wskazują na możliwą lekooporność tego gatunku.

Przedstawiciele rodzaju *Malassezia* to poważne wyzwanie medyczne i terapeutyczne. Trudności w ocenie ich patogenności, zróżnicowanie genetyczne i biochemiczne, a także skomplikowana ewolucja wymagają dalszych badań. Zastosowanie analiz genomowych i proteomicznych, wspartych właściwościami biochemicznymi i danymi epidemiologicznymi, zapewne przyczyni się w niedalekiej przyszłości do pełniejszego poznania biologii i zjawiska oportunistyki wśród grzybów.

Keywords: drożdżaki • komensal • patogen • czynniki wirulencji

Summary

Yeasts from the genus *Malassezia* are common commensals and pathogens found in humans and animals, and are responsible for tinea cases. Due to their specific cell structure, they may be resistant to environmental stresses and difficult to eliminate by the host's immune system.

*Artykuł częściowo sfinansowany z grantu NCN - DEC-2013/11/N//NZ6/02567.

Praca naukowa współfinansowana ze środków MNiSW w ramach dotacji na utrzymanie potencjału badawczego Wydziału Biologiczno-Chemicznego Uniwersytetu w Białymstoku (BST-167).

In spite of several virulence factors, the pathogenicity of *Malassezia* spp. and their interactions with hosts still arouse great interest.

Genomes of particular isolates, representing the majority of species from the *Malassezia* genus, have been sequenced in recent years. Moreover, reconstruction of the phylogeny, by the usage of ITS and IGS sequences, has been attempted as well. Biochemical analyzes led to a better understanding of those fungi's ecology and virulence. Lipid and protein profiling, the assessment of phospholipases and extracellular enzymes activities, brought new insight into the genesis and courses of diverse illnesses, including *pityriasis versicolor*, *seborrheic dermatitis*, *atopic dermatitis*, *Malassezia folliculitis*, *psoriasis* and systemic fungemia. Special attention should be paid to *Malassezia pachydermatis*, which is a potential model of zoophilic species with an increasing frequency of tinea cases caused in humans. Furthermore, *in vitro* experiments suggest its possible drug resistance.

The members of *Malassezia* genus are a serious medical and therapeutic challenge. Because of difficulties in the assessment of their virulence, high genetic and biochemical diversity and, finally, complicated evolutionary traits, they require further research. Genomic and proteomic analyses, supported with biochemical profiling and epidemiological data, will contribute to a better understanding of the biology of the yeasts, especially the issue of opportunism among fungi.

Słowa kluczowe:

yeast • commensal • pathogen • virulence factors

GICID	01.3001.0011.8256
DOI:	10.5604/01.3001.0011.8256
Word count:	9171
Tables:	8
Figures:	–
References:	116

Adres autorki:

dr Urszula Czyżewska, Zakład Cytobiochemii, Instytut Biologii, Wydział Biologiczno-Chemiczny, Uniwersytet w Białymstoku, ul. Ciołkowskiego 1J, 15-245 Białystok; e-mail: urszula.czyzewska@uwb.edu.pl

WSTĘP

Grzyby, mimo powszechnego występowania w środowisku, są jedną z najmniej poznanych grup organizmów żywych. Ze względu na zasiedlanie różnych nisz ekologicznych jest to grupa bardzo zróżnicowana, wśród której znajdują się zarówno jednokomórkowe mikroorganizmy, jak i organizmy o złożonej budowie, których plechy osiągają pokaźne rozmiary. Według szacunków Ziemię zasiedla około 1,5 mln gatunków grzybów, z których sklasyfikowano około 5% [46]. Z klinicznego punktu widzenia, grzyby - ze względu na cechy związane głównie ze zdolnością do wytwarzania enzymów, takich jak lipazy i proteazy wydzielane do środowiska, jak też mikotoksyny - są poważnym problemem. Organizmy te wykorzystując naturalne predyspozycje mogą wywołać wiele chorób u zwierząt i ludzi, począwszy od niegroźnych zakażeń powierzchniowych, poprzez zapalenia płuc, układu moczowo-płciowego, na śmiertelnych w skutkach zakażeniach ogólnoustrojowych i zatruciach kończąc. Spośród znanych 70 tys. gatunków grzybów jedynie około 200 uznaje się za potencjalnie niebezpieczne dla zdrowia ludzi. Wśród nich jedynie kilkana-

ście gatunków odpowiada za 90% grzybic. Z klinicznego punktu widzenia patogeny grzybowe dzieli się na dermatofity odpowiedzialne przede wszystkim za choroby skóry, grzyby pleśniowe, które oprócz dermatoz mogą być odpowiedzialne za choroby płuc i zatrucia mikotoksynami, dimorficzne endemity występujące w niektórych rejonach świata odpowiedzialne za choroby skóry i układu oddechowego oraz drożdżaki powodujące różnego rodzaju infekcje oportunistyczne. Do tej ostatniej grupy zalicza się grzyby z rodzaju *Malassezia* [34, 81, 93].

Drożdżaki te już od ponad 170 lat znane są jako składnik mikroflory skóry ludzi i zwierząt. Historia dotycząca obserwacji oraz odkryć nowych gatunków z rodzaju *Malassezia* rozpoczęła się w połowie XIX w. (tabela 1). Należy podkreślić, że systematyka tego rodzaju jest nadal obiektem intensywnych badań, a jej aktualny stan przedstawiono w tabeli 2.

Poszczególne gatunki z rodzaju *Malassezia* różnią się od siebie pod względem morfologicznym, fizjologicznym, jak również biochemicznym (tabela 3). Jedną z cech charakterystycznych tego rodzaju jest lipofilność. Inną cechą jest nietypowa, wielowarstwowa, gruba (około

Tabela 1. Historia odkryć związanych z poznawaniem rodzaju *Malassezia*

Rok	Wydarzenie
1846	Eichstedt po raz pierwszy obserwuje komórki, które określa jako <i>Pityrosporium</i>
1874	Malassez potwierdza obserwacje Eichstedta; nadanie rodzajowi tych grzybów nazwy: <i>Malassezia</i>
1913	Castellani i Chalmers opisują gatunek <i>Pityrosporium ovale</i>
1951	Gordon izoluje od pacjentów z łupieżem pstrym oraz od osób zdrowych drożdżki, które nazywa <i>Pityrosporium orbiculare</i>
1977	stwierdzono, że <i>P. ovale</i> i <i>P. orbiculare</i> to odrębne formy morfologiczne tego samego gatunku
1984	zatwierdzenie gatunku <i>Malassezia furfur</i>
1925	Weidmann opisuje nowy gatunek: <i>Malassezia pachydermatis</i>
1995	Guillot i Gueho za pomocą technik biologii molekularnej wyodrębniają 7 gatunków w rodzaju <i>Malassezia</i> (<i>M. furfur</i> , <i>M. pachydermatis</i> , <i>Malassezia sympodialis</i> , <i>Malassezia globosa</i> , <i>Malassezia obtusa</i> , <i>Malassezia restricta</i> , <i>Malassezia slooffiae</i>)
2002	Sugita opisuje <i>Malassezia dermatis</i> , a Nell - <i>Malassezia equine</i>
2003	Sugita opisuje <i>Malassezia japonica</i>
2004	Sugita opisuje <i>Malassezia nana</i> , a następnie <i>Malassezia yamatoensis</i>
2007	Cabañes wyodrębnia <i>Malassezia caprae</i> uzyskano sekwencje nukleotydowe genomów <i>Malassezia globosa</i> i <i>Malassezia restricta</i>
2011	Cabañes opisuje <i>Malassezia cuniculi</i>
2013	uzyskano sekwencje nukleotydowe genomu <i>Malassezia sympodialis</i>
2015	zsekwencjonowano genom <i>Malassezia pachydermatis</i> Wu i wsp. publikują pracę prezentującą porównanie 14 gatunków z rodzaju <i>Malassezia</i>
2016	Cabañes odkrywa <i>Malassezia brasiliensis</i> , <i>Malassezia psittaci</i> , z kolei Honnavar - <i>Malassezia arunalokei</i>

Na podstawie [13, 14, 15, 37, 40, 43, 47, 48, 68, 87, 88, 89, 94, 105, 108, 110, 111, 115].

Tabela 2. Systematyka grzybów z rodzaju *Malassezia*

Jednostka systematyczna	Nazwa łacińska jednostki		
Królestwo:	Fungi		
Typ:	Basidiomycota		
Podtyp:	Ustilaginomycotina		
Klasa:	Malasseziomycetes		
Rząd:	Malasseziales		
Rodzina:	Malasseziaceae		
Rodzaj:	Malassezia		
Gatunki:	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> antropofilne: <i>M. dermatis</i> <i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i> <i>M. japonica</i> <i>M. obtusa</i> <i>M. restricta</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. yamatoensis</i> <i>M. arunalokei</i> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> zoofilne: <i>M. caprae</i> <i>M. equina</i> <i>M. nana</i> <i>M. pachydermatis</i> <i>M. slooffiae</i> <i>M. cuniculi</i> <i>M. brasiliensis</i> <i>M. psittaci</i> </td> </tr> </table>	antropofilne: <i>M. dermatis</i> <i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i> <i>M. japonica</i> <i>M. obtusa</i> <i>M. restricta</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. yamatoensis</i> <i>M. arunalokei</i>	zoofilne: <i>M. caprae</i> <i>M. equina</i> <i>M. nana</i> <i>M. pachydermatis</i> <i>M. slooffiae</i> <i>M. cuniculi</i> <i>M. brasiliensis</i> <i>M. psittaci</i>
antropofilne: <i>M. dermatis</i> <i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i> <i>M. japonica</i> <i>M. obtusa</i> <i>M. restricta</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. yamatoensis</i> <i>M. arunalokei</i>	zoofilne: <i>M. caprae</i> <i>M. equina</i> <i>M. nana</i> <i>M. pachydermatis</i> <i>M. slooffiae</i> <i>M. cuniculi</i> <i>M. brasiliensis</i> <i>M. psittaci</i>		

Na podstawie [13, 48, 103, 108].

0,12 µm), zawierająca dużo lipidów ściana komórkowa, stanowiąca aż 26-37% całkowitej objętości komórki. Jej składnikami poza wspomnianymi lipidami (20%) są również wielocukry (70%) oraz białka (10%). Charakterystyczna budowa oraz skład ściany komórkowej *Malassezia* są przyczyną dużej odporności tych drożdżaków

na działanie różnego rodzaju czynników fizycznych i chemicznych [2, 42, 86]. Ściana komórkowa ułatwia im także adhezję do komórek gospodarza, utrudnia fagocytozę komórek grzyba, hamuje odpowiedź zapalną, dzięki czemu może być uznana za niezwykle istotny czynnik wirulencji *Malassezia* [56, 66].

Tabela 3. Charakterystyka pięciu wybranych gatunków *Malassezia*

Cecha	Gatunek				
	<i>M. furfur</i>	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. pachydermatis</i>	<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>
morfologia kolonii	gładkie, miękkie, kruche	gładkie, płaskie, miękkie	gładkie, miękkie kruche, wypukłe	szorstkie, serowate, kruche	gładkie, nieregularne, kruche
barwa kolonii	kremowa	kremowa do beżowej	kremowa	kremowa do beżowej	kremowa
kształt komórki	wydłużone, owalne, sferyczne	jajowate, kuliste	cyldryczne	sferyczne	sferyczne, owalne
długość komórki	ok. 6 µm	2,5-5 µm	2,5-5 µm	6-8 µm	2-4 µm
typ pączkowania	szeroła podstawa	sympodialne	szeroła podstawa	wąska podstawa	wąska podstawa
% G+C	66,4	62,2	55,6	53,5	59,9
synteza katalazy	+	+	zmiennie	+	-
redukcja DBB	+	+	+	+	+
synteza ureazy	+	+	+	+	+
wzrost 37° C	dobry	dobry	dobry	słaby	słaby
maksymalna temperatura wzrostu °C	40-41	40-41	40-41	38	38
wzrost na podłożu bez lipidów	-	-	+	-	-
asymilacja Tween 20	+	-	+	-	-
asymilacja Tween 40 lub Tween 60	+	+	+	-	-
asymilacja Tween 80	+	+	+	-	-
hydroliza eskuliny	-	+	zmiennie	-	-

‘+’ – obecność cechy, ‘-’ – brak cechy, DBB – diazonium blue B – związek wykorzystywany w wykrywaniu podstawczaków, G+C – sumaryczna zawartość guaniny i cytozyny; wg [51] - zmodyfikowano.

Stwierdzono, że drożdżaki z rodzaju *Malassezia* nie fermentują cukrów (jednak wykorzystują je w procesach tlenowych [97]), preferują lipidy jako źródło energii, metioninę jako źródło siarki (mogą także korzystać z cystyny i cysteiny), a do wzrostu i rozwoju nie wymagają obecności witamin w podłożu. Mimo iż preferują warunki tlenowe, tolerują warunki mikroaerofilne [25]. Drożdżaki *Malassezia* należą do naturalnej mikroflory skóry ludzi i niektórych zwierząt (za typowo zoofilię uznaje się m.in. *M. pachydermatis*, *M. nana* i *M. cuniculi*; tabela 2). Grzyby z rodzaju *Malassezia* są uważane za typowych oportunistów. Izolowane ze skóry różnych gatunków zdrowych ssaków, również człowieka, nie wywołują przy tym żadnych objawów choroby. Wystąpienie objawów chorób kojarzonych z infekcją *Malassezia* korelowane jest głównie z zaburzeniami metabolicznymi, hormonalnymi lub immunologicznymi gospodarza. W takich korzystnych dla tych drożdżaków

warunkach, mogą być przyczyną lub czynnikiem etiologicznym wielu schorzeń, w tym nawet fungemii [1, 19, 34, 41, 93]. Przykładem może być gatunek *M. pachydermatis*, który jest stwierdzany w 30-80% przypadków zapalenia ucha zewnętrznego, a w 30% przypadków łojotokowego i atopowego zapalenia skóry u psów [61, 64]. Badania wskazują również, że gatunek ten jest obecny na skórze 20-80% zdrowych zwierząt [38, 67]. *M. globosa* i *M. restricta* są przyczyną natomiast prawie 60% przypadków atopowego zapalenia skóry u ludzi [34]. Wiele problemów z wczesną diagnozą grzybic wywołanych przez *Malassezia* wiąże się z tym, że grzyby te występują również na skórze zdrowych ludzi jako komensale [76].

Wobec zwiększającej się liczby różnych dermatoz, jak również problemów w diagnostyce i leczeniu zyskują na znaczeniu badania wyjaśniające, czy wśród oportunistów są szczepy typowo patogenne i jakie są możliwości

ich identyfikacji. Dotyczy to także gatunków z rodzaju *Malassezia*. Jest to szczególnie ważne z powodu wzrastającej liczby przypadków grzybic, trudności w ich leczeniu i nawrotowości [115]. Coraz częściej obserwuje się także zmniejszenie wrażliwości grzybów na dotychczas stosowane leki [16, 104]. Zaobserwowano również, że gatunki, które do niedawna uznawano za typowo zoofilne, pojawiają się w izolatach pobranych od chorych i zdrowych ludzi [19, 76].

Na podstawie wyników najnowszych badań znaczenia nabiera pytanie, czy patogenność uwarunkowana jest wyłącznie czynnikami zależnymi od gospodarza, czy też szczepy patogenne mają niezależne mechanizmy wirulencji, a inne czynniki jedynie wyzwalają ich ekspresję. Pojawia się coraz więcej doniesień o różnicach między szczepami w zależności od źródła pochodzenia [18, 69, 70]. Identyfikacja takich różnic może mieć znaczenie w diagnostyce i leczeniu chorych. W związku z tym poszukiwanie cech charakterystycznych dla poszczególnych grup szczepów jest uzasadnione zarówno z czysto poznawczego, jak i utylnego punktu widzenia.

W artykule podsumowano dane o różnorodności wśród grzybów z rodzaju *Malassezia* ze szczególnym uwzględnieniem *M. pachydermatis* na poziomie biologii molekularnej i biochemii wskazując na istotne różnice między

szczepami izolowanymi od chorych i zdrowych zwierząt i ludzi dotyczące również wrażliwości na powszechnie stosowane leki przeciwgrzybiczne. Zebrane informacje mogą być użyteczne w wytyczaniu kierunków badań służących sprawniejszej diagnostyce i zwalczaniu chorób spowodowanych przez grzyby z rodzaju *Malassezia*.

GENETYCZNE ZRÓŻNICOWANIE GRZYBÓW Z RODZAJU *MALASSEZIA*

Mimo że przedstawiciele rodzaju *Malassezia* budzą nieustanne zainteresowanie lekarzy, weterynarzy i biologów, do niedawna wiedza na temat organizacji ich genomów oraz pokrewieństwa filogenetycznego była bardzo ograniczona. Dopiero na początku XXI w. uzyskano sekwencje nukleotydowe genomów *M. globosa*, *M. restricta* i *M. sympodialis* [37, 110]. Następnie zsekwencjonowano genom *M. pachydermatis* [94], a w 2015 r. opublikowano obszerną pracę, w której przeprowadzono porównanie genomów pozostałych przedstawicieli rodzaju *Malassezia* [108]. Niemniej jednak dane, którymi dysponujemy, nadal mają często charakter prowizoryczny, bowiem dla większości gatunków opierają się na pojedynczych szczepach, dla których ponadto nie zidentyfikowano wszystkich genomów bądź nie przypisano ich do określonych chromosomów. Informacje dotyczące porównania właściwości genomów drożdżaków

Tabela 4. Wybrane cechy molekularne gatunków z rodzaju *Malassezia* w porównaniu z drożdżakami *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans*

Gatunek	Wielkość genomu (Mbp)	Zawartość G+C (%)	Liczba genów	Liczba chromosomów	Zsekwencjonowane genomy
<i>M. caprae</i>	7,58	59,8	3925	(-)	CBS10434 ¹
<i>M. cuniculi</i>	7,46	59,0	4112	(-)	CBS11721 ¹
<i>M. dermatitis</i>	7,55	59,1	3890	(-)	JCM11348 ¹ , CBS9169 ¹
<i>M. equine</i>	7,66	58,0	4109	(-)	CBS9969 ¹
<i>M. furfur</i>	7,7-14,8	64,1	5357-10980	7-11	CBS7982 ¹ , CBS7710 ¹ , CBS7019 ² , CBS4172 ¹ , CBS1878 ¹ , JPLK23 ²
<i>M. globosa</i>	8,84	52,1	4207-4598	8	CBS7966 ¹ , CBS7990 ¹ , CBS7874 ¹
<i>M. japonica</i>	8,35	62,4	4715	(-)	JCM11963 ¹ , CBS9431 ¹
<i>M. nana</i>	7,58	58,0	4242	(-)	JCM12085 ¹ , CBS9557 ¹
<i>M. obtusa</i>	7,84	62,2	5028	6	CBS7876 ¹
<i>M. pachydermatis</i>	8,15	55,1	4202-4328	5	CBS1879 ¹
<i>M. restricta</i>	7,25	55,8	4001-4122	9	CBS8742 ¹ , CBS7877 ¹
<i>M. slooffiae</i>	8,43	65,9	5617	7	CBS7956 ¹
<i>M. sympodialis</i>	7,73	59,6	3507-4663	8	ATCC42132 ² , KS292 ² , KS024 ² , KS327 ² , KS004 ² , ATCC96806 ¹ , ATCC44340 ¹ , ATCC42132 ¹
<i>M. yamatoensis</i>	8,11	49,7	4361	(-)	MY9725 ¹
<i>C. albicans</i>	14,8-16,0	33,7	6101-6679	8	36 sekwencji ¹
<i>S. cerevisiae</i>	12,12	38,4	5409	16	481 sekwencji, w tym 2 kompletne

¹szczepy, dla których uzyskane sekwencje mają charakter częściowy, ²szczepy, dla których uzyskane sekwencje mają charakter całkowity; (rodzaj *Malassezia* - [37, 41, 51, 94, 108, 110]; *C. albicans* i *S. cerevisiae* - [9, 55], www.yeastgenome.org, www.candidagenome.org, www.ncbi.nlm.nih.gov).

z rodzaju *Malassezia* w stosunku do *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans* przedstawia tabela 4.

Należy zauważyć, że wielkość genomów wśród przedstawicieli rodzaju *Malassezia* jest stosunkowo niewielka i waha się przeważnie w zakresie 6,4-8,5 Mpz. Wyjątkiem są niektóre szczepy *M. furfur* (m.in. CBS 7710, CBS 7019, CBS 4172 oraz CBS 1878), u których stwierdzono genom osiagający nawet 15,23 Mpz. Niemniej genomy tych grzybów są stosunkowo niewielkie, porównywalne z wielkością genomów bakteryjnych, z których najmniejszy opisany dotychczas miał wielkość 0,13 Mpz (*Candidatus Pelagibacter ubique*), zaś największy (u *Sorangium cellulosum*) aż 13 Mpz [27]. Co więcej, są też małe w porównaniu z innymi przedstawicielami drożdżaków i innych grzybów, zawierają stosunkowo niewiele genów i większy odsetek regionów kodujących białka (tabela 4). Małe rozmiary genomu, ograniczona wielkość sekwencji niekodujących i liczba genów mogą wynikać ze skrajnego przystosowania tych grzybów do zajmowania przez nie wąskiej niszy ekologicznej rozumianej jako skóra organizmów stałocielnych.

Najmniejszą liczbę genów stwierdzono u *M. caprae* (prawie 4000), co stanowi około 70% liczby genów stwierdzanych u *S. cerevisiae* i *C. albicans*. Najliczniejsze geny, około 11000 opisano zaś u niektórych szczepów *M. furfur*. Należy podkreślić, że wartość ta przekracza liczbę genów notowanych u dobrze poznanych drożdżaków *S. cerevisiae* oraz *C. albicans*. Średnia liczba genów u gatunków *Malassezia* wynosi około 4700 [108].

Obserwacje dotyczące horyzontalnego transferu genów oraz różnorodnych delecji dostarczają istotnych informacji, które pozwalają lepiej zrozumieć biologię i ewolucję rodzaju *Malassezia*. Na podstawie zestawienia zsekwencjonowanych genomów ustalono, że rodzaj *Malassezia* nabył prawdopodobnie co najmniej 64 różne geny związane ze skutecznym wykorzystywaniem dostępnego środowiska. Jeden ze wspomnianych genów (domena PFam PF06742, hydrolaza o nieznannej funkcji) jest obecny u wszystkich gatunków z rodzaju *Malassezia* w 1-2 kopiach. Co ważne, wspomnianego genu nie odnotowano u żadnego innego przedstawiciela podstawczaków, natomiast homologiczne sekwencje opisano u patogenicznych bakterii i grzybów, co może świadczyć o horyzontalnym transferze genów między odległymi filogenetycznie organizmami. Choć rola wspomnianej hydrolazy nie jest dokładnie poznana, może mieć ona znaczenie w adaptacji do zajmowanej niszy ekologicznej, gdyż stwierdzono podwyższoną ekspresję kodującego ją genu w warunkach niedoboru składników odżywczych w środowisku. Zjawisko horyzontalnego transferu genów od *Blastomonas* i *Sphingomonas* tłumaczy także obecność genu kodującego katalazę (PFam, domena PF00199) u wszystkich *Malassezia* oprócz *M. restricta* i *M. pachydermatis* [54]. Biorąc pod uwagę to, że oba wspomniane gatunki drożdżaków żyją w środowisku tlenowym bytując na powierzchni skóry, muszą więc dysponować innymi mechanizmami obronnymi

przeciw reaktywnym formom tlenu. I tak u *M. pachydermatis* potwierdzono aktywność katalazy, lecz jej właściwości okazały się odmienne w stosunku do pozostałych przedstawicieli rodzaju *Malassezia* [54]. U *M. slooffiae* zanotowano obecność genu kodującego katalazę, który wykazuje bardzo dużą homologię w stosunku do genów bakteryjnych. Grzyby te zawierają także gen katalazy o sekwencji wykazującej wiele podobieństw do genów stwierdzanych u innych grzybów. Dowodzi to, poza możliwością horyzontalnego transferu genów, pośrednio także dużego znaczenia aktywności katalazy w adaptacji do warunków środowiska.

Inne ważne informacje uzyskano o genach warunkujących biosyntezę charakterystycznych dla *Malassezia* proteaz (PFam, domena PF13367). Ich obecność wykazano w genomach wszystkich gatunków znajdujących na skórze ludzi. Co zaskakujące, u zoofilnych przedstawicieli wspomnianego rodzaju, jak i pozostałych podstawczaków sekwencji takich nie stwierdzono. Stąd przypuszcza się, że może występować swoisty pod względem niszowym horyzontalny transfer genów do gatunków antropofilnych [108].

Inne istotne obserwacje wynikające z porównania genomów *Malassezia* dotyczą 741 genów, które zostały zapewne utracone w trakcie różnicowania się i ewolucji przedstawicieli całego rodzaju. Wśród utraconych genów, dominowały przede wszystkim odpowiedzialne za metabolizm węglowodanów. Jest to prawdopodobnie związane z adaptacją do uboższego w tę grupę związków organicznych siedliska, jakim jest skóra homeotermów. Jednak bardzo duże jest znaczenie przystosowawcze genów warunkujących biosyntezę lipaz i fosfolipaz, a także proteaz aspartylowych i innych peptydaz [108]. W związku z tym szczególnie ciekawie wypada jedyny w całym rodzaju lipidniezależny gatunek *M. pachydermatis*, u którego stwierdzono obecność 50 genów kodujących enzymy degradujące lipidy (35 lipaz i 15 esteraz). Nie stwierdzono natomiast u tego gatunku właściwej grzybom syntazy kwasów tłuszczowych przy jednoczesnej obecności syntazy poliketydowej [94] powiązanej z syntezą lipidów. Droga, na której *M. pachydermatis* syntetyzuje kwas mirystynowy, będący prekursorem innych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, jest nadal niewyjaśniona.

Ze względu na to, że sekwencjonowanie całych genomów jest czasochłonne i kosztowne, wiele wcześniejszych prac dotyczących właściwości genetycznych *Malassezia* opierało się na sekwencjonowaniu nukleotydowym pojedynczych genów oraz na analizach struktury populacyjnej techniką RAPD-PCR (random amplification of polymorphic DNA). Analizy szczepów *M. pachydermatis* wyizolowanych od psów zdrowych i ze zmianami skórnymi ujawniły stosunkowo niewielkie zróżnicowanie genetyczne na poziomie sekwencji *chs-2* (gen kodujący syntazę chityny 2) i ITS-1 (internal transcribed spacer 1). Zidentyfikowano 3 typy sekwencyjne względem *chs-2* i 8 typów względem ITS-1 w populacji 180 przeba-

danych szczepów. Jeden z opisanych genotypów grupował szczepy od zdrowych zwierząt charakteryzujące się obniżoną aktywnością fosfolipaz [18]. Natomiast grzyby pozyskane od zwierząt chorych charakteryzowały się podwyższoną aktywnością fosfolipaz. Analizy polimorfizmu sekwencji nukleotydowych odcinka IGS-1 (intergenic spacer 1) pozwoliły na wyróżnienie 3 głównych grup genotypów *M. pachydermatis*, podzielonych dodatkowo na 10 podtypów [90]. Zaobserwowano także korelację między profilami genetycznymi grzybów, a ich pochodzeniem od zwierząt cierpiących na atopowe zapalenie skóry (dominujące podtypy 3C i 3D) bądź zdrowych (pozostałe podtypy). Może to wskazywać na różnicowanie się *M. pachydermatis* na izolaty o naturze komensalnej i patogennej pod wpływem działania doboru oczyszczającego pod postacią presji środowiskowej. Wykazano ponadto, że podtypy charakterystyczne dla psów chorych efektywniej proliferowały w pożywkach o wyższym pH (8,0), podczas gdy pozostałe szczepy najlepiej rosły w pożywce o pH w zakresie 6,0-7,0. To także może być wynikiem odpowiednich przystosowań, bowiem w przypadkach atopowego zapalenia skóry u psów obserwuje się podwyższone pH skóry do wartości 8,2-9,0 [59]. Wyniki analiz różnicowania genetycznego oraz filogenezy szczepów *M. pachydermatis* oraz ich korelacja ze stanem zdrowia zwierząt, od których zostały wyizolowane sugerują istnienie cech dziedzicznych, które mogą warunkować patogenność szczepów. Ich wykrycie oraz precyzyjne opisanie mogłoby stworzyć fundamenty pod opracowanie szybkich i skutecznych molekularnych testów diagnostycznych do badań przesiewowych w kierunku schorzeń wywoływanych przed drożdżaki z rodzaju *Malassezia* także u ludzi.

BIOCHEMICZNE ZRÓŻNICOWANIE GRZYBÓW Z RODZAJU MALASSEZIA

Znaczącą rolę w procesie patogenyzy grzybów odgrywają enzymy związane z metabolizmem wewnątrzkomórkowym. Już w 2001 r. Lorenz i Fink wskazywali na bardzo istotną rolę cyklu glioksalanowego w procesie infekcji wywoływanych przez *C. albicans*. Później zespół ten, również na przykładzie *C. albicans*, wykazał wzrost ekspresji genów kodujących enzymów związanych z procesem β -oksydacji kwasów tłuszczowych, cyklem glioksalanowym, glukoneogenezą i glikolizą. Wzrost ekspresji tych genów następował po wnikięciu komórek grzyba do makrofagów [62]. W literaturze można znaleźć nieliczne doniesienia dotyczące badań nad enzymami metabolizmu wewnątrzkomórkowego u grzybów z rodzaju *Malassezia*. Jedyнным do tej pory badanym enzymem u *M. pachydermatis* jest dehydrogenaza jabłczanowa [85, 97]. Wyniki tych badań wskazały na dużą aktywność tego enzymu u *M. pachydermatis* w porównaniu do *S. cerevisiae* i *C. albicans*. Dodatkowo stwierdzono brak aktywności dekarboksylazy pirogronianowej u *M. pachydermatis*, a następnie elektroforetycznie potwierdzono brak obecności tego białka. Wspomniane różnice w ekspresji genów i aktywnościach enzymów podczas infekcji, jak również wśród różnych gatunków drożdżaków, sugerują

istnienie pewnych przystosowań metabolicznych ułatwiających proces infekcji z pominięciem uwarunkowań ze strony gospodarza.

Białka syntetyzowane przez mikroorganizmy, m.in. enzymy, antygeny, wiążą się z ich patogennością. Za główny czynnik wirulencji uznaje się sekrecję enzymów zewnątrzkomórkowych [83]. Coutinho w 2005 r. porównał sekrecję sulfatazy chondroityny i hialuronidazy u szczepów *M. pachydermatis* pochodzących od psów zdrowych i chorych [23]. Nie stwierdził żadnych różnic ani w aktywnościach, ani w sekrecji wspomnianych enzymów. Inni badacze również podejmowali próby poszukiwania czynników patogenności *M. pachydermatis*. W 2013 r. Nowakiewicz i Ziółkowska porównały profile białkowe szczepów *M. pachydermatis* różnego pochodzenia, tzn. od psów zdrowych oraz chorych na otitis externa [69]. Wyniki, które uzyskały wykazały istotne różnice między badanymi grupami szczepów. Wskazały 8 białek, których obecność była charakterystyczna tylko dla szczepów *M. pachydermatis* izolowanych od psów chorych. Otrzymane dane mogą świadczyć o różnicach w ekspresji informacji genetycznej bądź też różnicach genotypów badanych grup szczepów. Skutkiem tego może być zróżnicowanie struktury antygenowej w obrębie szczepów różnych gatunków z rodzaju *Malassezia* [45, 113]. Chen i wsp. w 2002 r. stwierdzili u *M. pachydermatis* obecność białka wywołującego reakcję immunologiczną u ponad 50% psów z atopowym zapaleniem skóry [20]. Natomiast u psów zdrowych reakcja nie była aż tak silna. Podobnych obserwacji dotyczących reakcji immunologicznej u psów spowodowanej swoistymi białkami *M. pachydermatis* dokonali Bond i Lloyd w 2002 r. [8], jak również Kim i wsp. w 2010 r. [58].

Metabolizm lipidów jest bardzo ważny dla gatunków z rodzaju *Malassezia*, które charakteryzują się bardzo wieloma i różnorodnymi enzymami lipolitycznymi. W szczególności gatunki lipidozależne wykazują znaczną zmienność metabolizmu lipidów [74]. Na przykład *M. sympodialis* do wzrostu wykorzystuje wyłącznie wolne kwasy tłuszczowe, podczas gdy *M. furfur* asymiluje triacyloglicerole [65]. Mimo że *M. pachydermatis* jest mikroorganizmem lipofilnym, w przeciwieństwie do innych gatunków z rodzaju *Malassezia* charakteryzuje się zdolnością syntezy *de novo* kwasu mirystynowego [53]. Cecha ta pozwala mu wzrastać na pożywce bez suplementacji długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi. Jednak wielu autorów wykazuje, że suplementacja pożywki lipidami (oliwa z oliwek, Tween 40, 60, 80) ma stymulujący wpływ na proliferację *M. pachydermatis* [7, 60]. Powyższe obserwacje wskazują, że metabolizm lipidów ma zasadnicze znaczenie dla grzybów z rodzaju *Malassezia*, a profile lipidowe tych gatunków mogą się różnić w zależności od właściwości szczepów. W 2012 r. określono profil lipidowy *M. pachydermatis*, jednak badania dotyczyły jedynie szczepu referencyjnego [96]. Profile lipidowe były dotychczas wykorzystywane do rozróżniania różnych gatunków grzybów lub szczepów. W 1991 r. Bendová i wsp. podjęli próbę scharakteryzowania profilu

kwasów tłuszczowych laboratoryjnych i przemysłowych szczepów *S. cerevisiae* [4]. Określono również profile lipidowe m.in. *C. neoformans*, *Trichosporon* spp., *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum* oraz wielu gatunków z rodzaju *Candida*, które mogą być wykorzystywane w celach diagnostycznych [29, 71, 72, 114].

Lipolityczne zdolności *Malassezia* zaobserwowano zarówno w warunkach *in vitro* jak i *in vivo*. Grzyby te mają zdolność syntetyzowania fosfolipaz, wskutek aktywności których z komórek uwalniany jest kwas arachidonowy. Sądzi się, że jego metabolity mają związek z procesami zapalnymi skóry jako czynniki inicjujące proces zapalenia [12]. Lipoperoksydaza jest enzymem, który również może być wydzielany przez *Malassezia*, skutkiem czego są uszkodzane błony komórkowe gospodarza i następnie rozwój infekcji. Zmiany w pigmentacji skóry są jednym z objawów działania tego enzymu [24]. Teramoto i wsp. prowadzili badania dotyczące genotypowania z wykorzystaniem sekwencji ITS-1 i IGS-1 [92]. W tym celu wykorzystali 27 szczepów *M. pachydermatis* izolowanych od psów zdrowych i 32 szczepy pochodzące od psów chorych na *otitis externa*. Jednak uzyskane przez nich wyniki nie wykazały istotnego zróżnicowania. Zaobserwowali również, że aktywność lipaz w obu badanych grupach szczepów była zbliżona, natomiast u szczepów pochodzących od psów chorych stwierdzili podwyższoną aktywność fosfolipaz. Natomiast Park i wsp. wykazali większą aktywność wydzielanych pozakomórkowo fosfolipaz u szczepów *M. pachydermatis* uzyskanych od psów zdrowych w porównaniu ze szczepami uzyskanymi ze skóry ludzi [70]. Potwierdzili także, że *otitis externa* wywoływane przez *M. pachydermatis* koreluje z podwyższoną sekrecją fosfolipaz przez tego drożdżaka. Związek fosfolipazy D z procesem patogenezy chorób wywoływanych przez te drożdżaki wykazano z wykorzystaniem swoistych inhibitorów poszczególnych rodzajów fosfolipaz [92]. Rola fosfolipazy D stwierdzono również w procesach chorobowych powodowanych przez *C. albi-*

cans [49]. Mutanty pozbawione aktywności fosfolipazy D wykazywały ograniczoną wirulencję wobec myszy infekowanych doustnie.

CHOROBY ZWIĄZANE Z ZAKAŻENIEM GRZYBAMI Z RODZAJU MALASSEZIA U LUDZI I ZWIERZĄT

Grzyby z rodzaju *Malassezia* to lipofilni oportuniści izolowani najczęściej od ludzi i zwierząt stałocieplnych, gdzie są składnikiem komensalnej bioty skóry [77]. Wśród ludzi zdrowych stwierdza się gatunki z rodzaju *Malassezia* u przeszło połowy przebadanych. Najczęściej izolowane są *M. globosa* i *M. sympodialis* [34]. W razie istotnego obniżenia sprawności układu immunologicznego grzyby te mogą być przyczyną wielu chorób dermatologicznych, jak i zakażeń ogólnoustrojowych. Mogą być zarówno czynnikiem etiologicznym infekcji, jak również nasilać zmiany powstałe z powodu innych mechanizmów [51]. Najczęstszymi chorobami skóry związanymi z gatunkami *Malassezia* u ludzi są łupież pstry (gdzie najczęściej wykrywa się *M. globosa* i *M. furfur*), łojotokowe zapalenie skóry (z przewagą *M. globosa*, w mniejszej liczbie przypadków *M. restricta* i *M. sympodialis*), atopowe zapalenie skóry (najczęściej izoluje się *M. sympodialis* i *M. globosa*), a także łuszczyca z przewagą izolacji *M. globosa*, a w mniejszej liczbie przypadków także *M. sympodialis* i *M. furfur* [34, 107]. Dane dotyczące epidemiologii chorób skóry wywoływanych przez gatunki z rodzaju *Malassezia* u ludzi przedstawia tabela 5. Najwięcej doniesień o chorobach wywoływanych przez *Malassezia* sp. pochodzi z obszarów Azji, co zapewne jest uwarunkowane panującym tam klimatem. Natomiast analiza dostępnych w literaturze danych pozwala stwierdzić, że najczęściej izolowanym gatunkiem z rodzaju *Malassezia* w Ameryce Północnej i Południowej jest *M. sympodialis*, natomiast w Europie, Azji i Afryce – *M. globosa* (tabela 6).

Stwierdzono, że miejscami najczęstszego występowa-

Tabela 5. Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia gatunków *Malassezia* wśród ludzi zdrowych i chorych na wybrane grzybice skóry (według [34])

	Liczba pacjentów	% pozytywnych izolacji średnia (zakres)	% poszczególnych gatunków wśród pozytywnych izolacji średnia (zakres)						
			<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. furfur</i>	<i>M. slooffiae</i>	<i>M. obtusa</i>	<i>M. dermatis</i>
Ludzie zdrowi	907	70,1 (31-95)	36,4 (0-78)	6,5 (0-32)	30,5 (0-69)	10,5 (0-23)	7,2 (0-50)	1,5 (0-15)	0,4 (0-4)
Łupież pstry	1843	74,5 (45-100)	51,3 (14-97)	1,6 (0-9)	23,0 (0-63)	19,3 (0-41)	4,4 (0-16)	1,9 (0-8)	0,04 (0-0,5)
Łojotokowe zapalenie skóry	331	78,5 (52-87)	36,6 (17-58)	17,5 (0-48)	19,4 (1-43)	13,1 (2-32)	6,3 (0-15)	6,1 (0-43)	1,6 (0-8)
Atopowe zapalenie skóry	215	56,7 (51-71)	20,7 (18-28)	11,0 (3-22)	43,0 (32-51)	11,7 (4-21)	4,3 (3-7)	13,3 (0-30)	2,2 (0-6)
Łuszczyca	138	63,7 (63-68)	51,5 (45-58)	5,5 (0-11)	21,0 (11-31)	19,0 (0-38)	5,8 (0-11)	(-)	(-)

Tabela 6. Udział poszczególnych gatunków z rodzaju *Malassezia* w dermatozach w różnych rejonach świata

Kontynent	Kraj	Choroba	% pacjentów	Najczęściej izolowane gatunki (%)
Europa	Hiszpania	PV, SD, P	9,39	67 <i>M. globosa</i> 13 <i>M. restricta</i>
	Bośnia i Hercegowina	PV, SD, P	4,76	43 <i>M. globosa</i> 6 <i>M. restricta</i>
	Polska	AD, P	0,31	33 <i>M. furfur</i> 33 <i>M. sympodialis</i>
	Szwecja	SD, AD	3,60	41 <i>M. sympodialis</i> 5 <i>M. obtusa</i>
	Grecja	PV, SD	2,80	64 <i>M. globosa</i>
	Włochy	PV	1,90	60 <i>M. globosa</i>
	Serbia	SD	2,03	32 <i>M. globosa</i>
Azja	Indie	PV, P	17,52	55 <i>M. globosa</i> 5 <i>M. furfur</i>
	Japonia	PV, MF, SD, AD, P	5,89	47 <i>M. globosa</i> 17 <i>M. restricta</i> 7 <i>M. furfur</i>
	Korea Pd.	MF, SD, AD	4,12	19 <i>M. restricta</i> 6 <i>M. sympodialis</i>
	Iran	PV, SD, P	9,59	46 <i>M. globosa</i>
	Chiny	PV, SD	4,37	88 <i>M. globosa</i>
	Turcja	PV, MF	5,02	66 <i>M. globosa</i>
	Indonezja	PV	2,52	43 <i>M. furfur</i>
Afryka	Tunezja	PV	4,06	58 <i>M. globosa</i>
Ameryka Północna	Kanada	PV, SD, AD, P	6,15	45 <i>M. sympodialis</i> 12 <i>M. globosa</i>
	USA	SD	1,80	41 <i>M. restricta</i>
	Meksyk	P	0,51	38 <i>M. sympodialis</i>
Ameryka Południowa	Brazylia	PV	2,24	30 <i>M. sympodialis</i>
	Argentyna	PV, SD	11,42	22 <i>M. globosa</i> 18 <i>M. sympodialis</i>

PV – łupież pstry (*pityriasis versicolor*), SD – łojotokowe zapalenie skóry (*seborrhoeic*), P – łuszczyca (*psoriasis*), AD – atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis*), MF – zapalenie mieszków włosowych (*Malassezia folliculitis*); badania dotyczą 3888 pacjentów; na podstawie [75].

nia gatunków z rodzaju *Malassezia* są: skóra klatki piersiowej, okolice międzyopatkowe, włosy, uszy, czoło i policzki. U mężczyzn grzyby te częściej występują w dolnej części tułowia i na górnej części ud. Ustalono także, że obecność *Malassezia* spada wraz z wiekiem, co wiąże się z redukcją zawartości lipidów w skórze. Grzyby te mogą w różny sposób oddziaływać na układ immunologiczny gospodarza. W niektórych warunkach wspomagają aktywację dopełniacza nasilając komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną. Mogą jednak obniżać sprawność układu immunologicznego [25]. Wśród chorób z potwierdzoną i domniemaną etiologią związaną z *Malassezia* wyróżnia się dwie grupy: pierwszą, w której wzrost grzyba bezpośrednio powoduje rozwój zmian skórnych (np. łupież pstry oraz zapalenie mieszków włosowych) i drugą, do której należą atopowe zapa-

lenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry i łuszczyca, gdzie zmiany skórne są jedynie nasilane w wyniku obecności tych grzybów [115].

Na skórze zdrowych psów stwierdza się najczęściej występowanie *M. pachydermatis* nawet do 80% przypadków [17, 67]. Gatunek ten jest również stwierdzany, najczęściej spośród *Malassezia*, w chorobach skóry u tych zwierząt (30-80% przypadków zapalenia ucha zewnętrznego i około 30% przypadków atopowego i łojotokowego zapalenia skóry [61]).

Łupież pstry (*pityriasis versicolor*)

Związek drożdżaków *Malassezia* z łupieżem pстрыm jest bezsprzeczny. Ich szybki wzrost na powierzchni skóry

oraz przechodzenie z fazy drożdżopodobnej do fazy strzępkowej obserwuje się w klinicznym przebiegu choroby. Zwykle, mimo intensywnej kolonizacji skóry przez grzyby, chorobie nie towarzyszą stany zapalne lub są minimalne. Do czynników zewnętrznych prowadzących do rozwoju łupieżu pstrego zalicza się wysoką temperaturę i wilgotność powietrza (schorzenie najczęściej diagnozowane w klimacie tropikalnym), natomiast do czynników endogennych zalicza się nadmierną czynność gruczołów łojowych, nadmierne pocenie się, wrodzone predyspozycje, niedobory odporności i stosowanie kortykosteroidów (w klimacie umiarkowanym). Najczęściej występującymi objawami łupieżu pstrego są zmiany pigmentacji skóry. *M. globosa* odgrywa ważną rolę w patogenezie tej choroby, gdyż jest izolowana od pacjentów w 14-97% przypadków [34]. Wśród wielu opisywanych metod leczenia łupieżu pstrego dużą skuteczność wykazuje miejscowe lub doustne stosowanie ketokonazolu. Niestety problemem pozostaje wysoki odsetek nawrotów sięgający 60-80% [32, 115].

Łojotokowe zapalenie skóry (*seborrheic dermatitis*)

Łojotokowe zapalenie skóry jest stanem zapalnym, który może występować u niemowląt, nastolatków i dorosłych, u wszystkich grup etnicznych i ras. Zachorowalność jest najwyższa w okresie neonatalnym oraz podczas piątej i szóstej dekady życia [57]. Jest to schorzenie ograniczone do miejsc charakteryzujących się dużą liczbą gruczołów łojowych, np. klatka piersiowa, plecy czy skóra głowy. Jednym z dowodów na związek drożdżaków *Malassezia* z łojotokowym zapaleniem skóry jest synteza przez te grzyby bioaktywnych indoli, lipaz oraz indukcja syntezy cytokin przez keratynocyty [35]. Patogeneza łojotokowego zapalenia skóry nie jest w pełni poznana, ale związek między chorobą a proliferacją drożdżaków z rodzaju *Malassezia* oraz odpowiedź kliniczna na leki przeciwgrzybicze (m.in. ketokonazol i cyklopiroks) wskazuje na ich ważną rolę w tym procesie chorobowym. W łojotokowym zapaleniu skóry stosowanie preparatów przeciwgrzybiczych znacznie ogranicza objawy kliniczne; skuteczność leczenia ocenia się na 75% [32, 115]. Najczęściej izolowanym gatunkiem z rodzaju *Malassezia* od chorych na łojotokowe zapalenie skóry jest *M. globosa*, rzadziej *M. sympodialis*, *M. furfur* i *M. restricta* [34].

Atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis*)

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą zapalną ludzi, której towarzyszy świąd. Najczęściej występuje u dzieci, ale może pojawiać się także u dorosłych [11]. Jest chorobą wieloczynnikową, w której istotną rolę odgrywają bakterie [75], a podaje się coraz więcej dowodów potwierdzających udział drożdżaków z rodzaju *Malassezia* w patogenezie tej choroby, np. stymulacja syntezy swoistych przeciwciał u gospodarza [35]. Innym dowodem na dużą rolę gatunków z rodzaju *Malassezia* w tej chorobie jest liczba stwierdzanych izolacji sięgająca 50-70% przypadków klinicznych z przewagą *M. sympodialis*, *M. globosa* i *M. obtusa* (tabela 5). Ponieważ

drożdżaki stanowią fizjologiczny składnik skóry, wysunięto hipotezę, że działają one jako alergeny u pacjentów wrażliwych, a nie jako czynniki zakaźne [3].

Zapalenie mieszków włosowych (*Malassezia folliculitis*)

Zmiany skórne w przebiegu zapalenia mieszków włosowych u ludzi są związane ze wzrostem drożdżaków z rodzaju *Malassezia* w skórze, a także z kolonizacją przez te drożdżaki mieszków włosowych, co objawia się rumieniowymi grudkami i krostami, zwłaszcza na tułowiu i ramionach [79]. Powodem wystąpienia zapalenia mieszków włosowych może być niedrożność gruczołów łojowych lub immunosupresja. Badania histologiczne wykazały przewagę grzybów z rodzaju *Malassezia* w zniszczonych jednostkach łojowych. Z powodu wielu podobieństw objawów tego rodzaju stanów zapalnych z innymi, choroba ta stwarza problemy przy właściwej diagnozie i leczeniu [35]. Najczęściej izolowanym gatunkiem *Malassezia* ze zmian skórnych związanych z zapaleniem mieszków włosowych jest *M. furfur* [78].

Łuszczyca (*psoriasis*)

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, na którą cierpi 1-5% Europejczyków. Infekcja paciorkowcami beta-hemolizującymi oraz grzybami z rodzaju *Candida* są częstym czynnikiem etiologicznym tej choroby. Poza wyżej wymienionymi czynnikami wielu badaczy potwierdza wpływ drożdżaków z rodzaju *Malassezia* na rozwój zmian łuszczycowych, szczególnie w przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy i okolic narządów płciowych. W eksperymentach na zwierzętach zaobserwowano pojawienie się grudek łuszczycowych w miejscach, w których zaaplikowano ekstrakt z komórkami *Malassezia*, a także zmniejszenie objawów łuszczycy po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych stosowanych do zwalczania tych drożdżaków (ketokonazol, bifonazol). Gatunkami z rodzaju *Malassezia* najczęściej izolowanymi ze zmian łuszczycowych są *M. sympodialis*, rzadziej *M. globosa* i *M. furfur* [34, 79].

Grzybice systemowe

Grzybice systemowe są heterogenną grupą infekcji spowodowanych przez różne gatunki grzybów u pacjentów z pierwotnymi lub wtórnymi zmianami odporności [36]. Bardzo ważne jest szybkie rozpoznanie i leczenie tego rodzaju grzybic, ze względu na znaczną śmiertelność zbyt późno zdiagnozowanych przypadków [30]. Wciąż wzrasta liczba doniesień o systemowych zakażeniach grzybiczych, w których rolę odgrywają grzyby z rodzaju *Malassezia*. Grzybicze infekcje układowe mogą występować u pacjentów dializowanych otrzewnowo, pacjentów po immunosupresji, chorych odżywianych pozajelitowo, noworodków z cewnikami dożylnymi [1, 19, 41, 98]. Możliwe, że bogate w lipidy odżywki podawane pozajelitowo powodują zmianę struktury ściany komórkowej grzy-

bów, tym samym zwiększając ich adhezyjność, przez co ułatwiają kolonizację cewników wprowadzanych do organizmu żywiciela [3].

Po raz pierwszy przypadek infekcji systemowej spowodowanej przez grzyby z rodzaju *Malassezia* opisano w 1979 r. Dotyczył pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek dializowanego otrzewnowo w warunkach ambulatoryjnych [102]. Natomiast przypadek pierwszego chorego noworodka opisano w 1981 r. Dziecko urodziło się w 28 tygodniu ciąży, miało bardzo małą masę i było odżywiane wyłącznie pozajelitowo. Wspólnymi cechami charakterystycznymi ogólnoustrojowych zakażeń wywołanych przez *Malassezia* u ludzi dorosłych są założony centralny cewnik żylny i całkowite żywienie pozajelitowe [5, 82, 84]. Objawami towarzyszącymi infekcjom są zapalenia: mięśnia sercowego, płuc, kości i szpiku oraz opon mózgowych [22, 82, 84, 109]. Zaobserwowano również przypadki posocznicy i fungemii wywołanych przez grzyby z rodzaju *Malassezia* u pacjentów ze znacznie obniżoną odpornością [31].

CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ MALASSEZIA PACHYDERMATIS

M. pachydermatis jest powszechnie występującym komensalem skóry i błon śluzowych zwierząt, głównie psów. Jest izolowany z 30-80% przypadków zapalenia ucha zewnętrznego u psów oraz z 30% przypadków łojotokowego i atopowego zapalenia skóry u tych zwierząt [61, 64, 116]. Badania przesiewowe wskazują, że gatunek ten zasiedla również skórę 20-80% zdrowych zwierząt [38, 67].

Zapalenie ucha zewnętrznego (*otitis externa*) jest chorobą występującą często, szczególnie u młodych kotów oraz psów w każdym wieku. Objawia się patologicznymi zmianami skórnyymi w zewnętrznym przewodzie słuchowym, co może być spowodowane przez różne czynniki etiologiczne, wśród których *M. pachydermatis* zajmuje ważne miejsce [91]. Do najczęściej występujących objawów zapalenia ucha zewnętrznego zalicza się: wysięk charakteryzujący się często nieprzyjemnym zapachem, świąd oraz ból ucha. Niektóre rasy psów są bardziej podatne na wystąpienie tej choroby, co może być spowodowane m.in. budową anatomiczną uszu – wąskie przewody słuchowe, obfite owłosienie czy duża liczba gruczołów łojowych [80]. Dodatkowym czynnikiem związanym z objawami zapalenia ucha zewnętrznego może być reakcja na alergeny wytwarzane przez grzyby z rodzaju *Malassezia* [100]. Obecność *M. pachydermatis* u człowieka jest raczej przemijająca, a ze zdrowej ludzkiej skóry jest rzadko izolowany. Tym niemniej *M. pachydermatis* może być przykładem zoofilnego oportunisty, który coraz częściej jest wiązany z przypadkami chorób u ludzi. U ludzi poza zmianami skórnyymi może być przyczyną układowych infekcji, gdy odporność gospodarza jest upośledzona oraz u noworodków hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii, odżywianych pozajelitowo [1, 19, 26, 39, 41]. Pierwszy przypadek grzybiczy

systemowej, której przyczyną był *M. pachydermatis*, opisał Fine i wsp. w 1983 r. u pacjenta chorego na cukrzycę typu 1 ambulatoryjnie dializowanego otrzewnowo [33]. W literaturze wskazuje się, że zdrowi ludzie (np. personel medyczny posiadający psy) mogą być wektorami przenoszącymi *M. pachydermatis* na pacjentów szpitali. Grupą szczególnie narażoną na takie zakażenia są osoby leczone immunosupresyjnie i noworodki [19, 41].

Mimo stosowania bardzo silnie działających farmaceutyków, nie zawsze uzyskuje się pozytywne wyniki leczenia grzybic skóry. Przeszkody w zwalczaniu infekcji grzybiczych mogą wynikać z utrudnionego przenikania leku do miejsca rozwoju drożdżaków, gdzie zalegająca wydzielina lub nabłonek będący w fazie przerostowej utrudniają dostęp leku do głębszych warstw skóry. Istnieją również problemy w odpowiednio wczesnej diagnozie choroby i stwierdzeniu jej czynników etiologicznych. Stan ten może być spowodowany powszechnym występowaniem grzybów *Malassezia* również wśród zdrowych ludzi i zwierząt, co znacząco utrudnia ustalenie przyczyn choroby i podjęcie właściwego leczenia. Być może skutkiem takiego stanu jest duży procent nawrotowości notowany wśród chorych na grzybicę związanej z *Malassezia* wśród zwierząt i ludzi. Z powodu zwiększającej się liczby różnych dermatoz, problemów w diagnostyce i leczeniu zyskują na znaczeniu badania służące opracowaniu metod identyfikacji potencjalnie patogennych szczepów wśród organizmów oportunistycznych, takich jak gatunki z rodzaju *Malassezia*.

PROBLEM ZRÓŻNICOWANEJ ODPOWIEDZI NA ANTYBIOTYKI WŚRÓD SZCZEPÓW MALASSEZIA PACHYDERMATIS

Obecnie arsenał leków przeciwgrzybiczych składa się z pięciu głównych grup, do których zalicza się: polieny, azole, echinokandyny, antymetabolity i alliloaminy.

Polieny (np. amfoterycyna B) zbudowane z dużego pierścienia laktonowego, lipofilnego łańcucha zawierającego 3-7 wiązań podwójnych i fragmentu hydrofilowego z grupami hydroksylowymi. Do tej grupy należą leki o szerokim zakresie działania, stosowane w ciężkich grzybicach zagrażających życiu. Uszkadzają błony komórek grzybów i przyspieszają generowanie wolnych rodników [44, 50].

Azole dzielą się na imidazole (dwa atomy azotu w pierścieniu azolowym, np. ketokonazol) i triazole (trzy atomy azotu w pierścieniu azolowym np. flukonazol). Leki tej grupy działają na poziomie hamowania syntezy ergosterolu, który jest ważnym składnikiem błony komórkowej grzybów. Azole są stosowane głównie w zakażeniach wywołanych przez drożdżaki. Echinokandyny (np. kaspofungina) są wysoce selektywnymi lipopeptydami hamującymi syntezę glukanów ściany komórkowej grzybów. Stosowane są dożylnie głównie przeciwko *Candida* i *Aspergillus*.

Inną grupą związków o znaczeniu klinicznym są antymetabolity, wśród których jako lek przeciwgrzybiczy

zastosowanie znalazła 5-fluorocytozyna (flucytozyna), będąca analogiem cytozyny. Jest przekształcana w komórkach do 5-fluorouracylu i kwasu 5-fluorourydylowego wbudowywanych w strukturę RNA. Powstający nieprawidłowy RNA zawierający fluorowe pochodne nukleotydów hamuje syntezę białek. Flucytozyna jest skuteczna przeciwko *Candida*, *Cryptococcus* i *Rhodotulula*. Powoduje supresję szpiku i jest hepatotoksyczna dla ludzi. W praktyce klinicznej lek ten często podaje się z innymi farmaceutykami o działaniu grzybobójczym (flukonazol, amfoterycyna B).

Alliloaminy (np. terbinafina) hamują syntezę ergosterolu i podwyższają stężenie skwalenu w błonach. Są to leki o szerokim działaniu przeciwgrzybicznym, zwalczające dermatofity, drożdżaki i grzyby pleśniowe. Są stosowane głównie w grzybicach skóry i paznokci, są stosunkowo mało toksyczne dla ludzi [6].

W literaturze pojawia się coraz więcej informacji na temat różnic we wrażliwości na leki szczepów *M. pachydermatis* izolowanych od zdrowych i chorych zwierząt (tabela 7).

Analizując wyniki badań zestawionych w tabeli 7 wyraźnie widać tendencję do obniżenia wrażliwości na powszechnie stosowane antymikotyki wśród szczepów izolowanych od chorych zwierząt. Wartości MIC (minimal inhibitory concentration) wyznaczone dla

tych szczepów są w przypadku niektórych antybiotyków od kilku do nawet 100 razy wyższe niż oznaczone dla szczepów uzyskanych od zwierząt zdrowych. Dane te mogą świadczyć o nasilającym się zjawisku lekooporności wśród tych grzybów. Stwierdzono oporność na flucytozynę szczepów *M. pachydermatis* uzyskanych zarówno od chorych, jak i od zdrowych psów [112], podczas gdy szczepy izolowane od psów chorych wykazywały podwyższoną oporność na terbinafinę, ketokonazol i itrakonazol. Badania przeprowadzone na materiale wyizolowanym od chorych i zdrowych psów z Japonii, Korei i Tajwanu wykazały nawet 10-krotnie wyższą wartość MIC dla ketokonazolu u szczepów izolowanych od psów chorych w porównaniu ze szczepami od psów zdrowych. Jeszcze większą oporność wykazano dla itrakonazolu [104]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach oporności *M. pachydermatis* na azole przeprowadzanych wśród psów we Włoszech [16]. Dane te mogą wskazywać, że obserwowane zjawisko ma zasięg ogólnosiwiatowy, a powszechne stosowanie środków przeciwgrzybiczych w dużych stężeniach sprzyja nabywaniu oporności działając jako swoisty czynnik selekcyjny. W badaniach *in vitro* wyindukowano oporność na flukonazol wskazując, że *M. pachydermatis* mogą nabywać oporność w wyniku wydłużonej terapii z wykorzystaniem tego leku [52]. Podobny efekt uzyskali Nakano i wsp. w 2005r. po 30 pasażach *M. pachydermatis* na pożywkach zawierających nystatynę, ketokonazol i terbinafinę [67]. W tych badaniach nie stwierdzono nabywania oporności na

Tabela 7. Porównanie wartości MIC (minimal inhibitory concentration) dla wybranych antybiotyków w stosunku do szczepów *Malassezia pachydermatis* izolowanych od psów zdrowych i chorych na różne grzybice skóry (według [16, 21, 67, 104, 106,112])

Antybiotyk	Wartość MIC (µg/ml)		
	Szczepy od psów zdrowych Średnia (zakres)	Szczepy od psów chorych Średnia (zakres)	Wartość średnia dla obu grup szczepów
Amfoterycyna B	0,08	0,18	0,13
Clotrimazol	0,07	2,08 (0,21 - 4,0)	1,41
Flukonazol	0,07	7,05 (0,22 - 13,9)	8,76
Itrakonazol	0,04 (0,03 - 0,06)	0,95 (0,03 - 3,12)	0,73
Ketokonazol	0,05 (0,03 - 0,09)	0,47 (0,02 - 1,35)	0,18
Mikonazol	0,22 (0,06 - 0,37)	0,92 (0,12 - 2,0)	0,57
Nystatyna	0,08	1,62 (0,18 - 3,13)	1,24
Posakonazol	0,02	0,02	0,02
Terbinafina	0,99	0,82 (0,11 - 1,56)	0,86
Vorikonazol	0,31 (0,03 - 0,60)	0,10 (0,04 - 0,15)	0,21

β -tujaplicynę, gdzie średnia wartość MIC nie uległa zmianie po 30 pasażach na pożywce zawierającej ten antybiotyk. Interesujące wyniki uzyskano porównując wrażliwość szczepów *M. pachydermatis* na mikonazol i klotrimazol od psów chorych na ostre i chroniczne zapalenie ucha zewnętrznego. Okazało się, że szczepy od psów z chronicznym zapaleniem ucha wykazywały dwukrotnie wyższe wartości MIC w stosunku do obu antybiotyków w porównaniu ze szczepami od psów z ostrym zapaleniem ucha [21]. Wynik ten może świadczyć o ewolucji oporności grzybów na antybiotyki, gdzie czynnikiem selekcyjnym jest proces długotrwałej terapii antybiotykowej. Istotne byłyby badania przesiewowe szczepów innych gatunków z rodzaju *Malassezia* pochodzących od zdrowych i chorych ludzi, w celu sprawdzenia, czy w takim układzie wystąpią podobne efekty.

W badaniach klinicznych stwierdzono również inne zjawisko oporności krzyżowej wśród szczepów *M. pachydermatis*. Szczepy odporne na flukonazol były również odporne na inne azole [16]. Podobne zjawisko stwierdzono wcześniej u *Candida glabrata* [101]. Oporność *M. pachydermatis* na flukonazol wśród przeszło 4% badanych szczepów wykazali również Lyskova i wsp. w 2007 r. [63], a wcześniej Eichenberg i wsp. dla 2,4% wyizolowanych szczepów [28]. Wśród szczepów *M. pachydermatis* izolowanych od psów stwierdzono również oporność na amfoterycynę B wśród ponad 30% izolatów. Szczepy wrażliwe charakteryzowały się wartością MFC (minimal fungicidal concentration) rzędu 0,1-0,5 $\mu\text{g/ml}$ podczas, gdy MFC dla szczepów opornych wynosił 2-8 $\mu\text{g/ml}$ [10]. Podobnie wartości MFC rzędu 8-32 $\mu\text{g/ml}$ dla amfoterycyny B stwierdzano u różnych gatunków *Malassezia* izolowanych od ludzi i zwierząt [99]. Powyższe wyniki wskazują, że zjawisko lekooporności wśród *Malassezia* nie dotyczy tylko powszechnie stosowanych antybiotyków, takich jak np. ketokonazol, ale również środków stosowanych rzadziej, głównie przy leczeniu szpitalnym w przypadkach zakażeń ogólnoustrojowych, takich jak amfoterycyna B. Porównanie danych dotyczących wrażliwości szczepów *M. pachydermatis* uzyskanych od ludzi i zwierząt w stosunku do niektórych antybiotyków (tabela 8) wskazuje, że ludzkie szczepy wykazywały dużą

oporność na flucytozynę, flukonazol i kaspofunginę. Amfoterycyna B, posakonazol i vorikonazol wykazywały porównywalną aktywność w stosunku do szczepów od ludzi i zwierząt.

Wyżej przytoczone dane na przykładzie *M. pachydermatis* wskazują, że zjawisko lekooporności lub obniżającej się podatności na leki dotyczy również grzybów z rodzaju *Malassezia*. W nasilaniu tego zjawiska ogromne znaczenie ma powszechne stosowanie antybiotyków, co jest swego rodzaju czynnikiem selekcyjnym faworyzującym odporne genotypy. Zjawisko to obecnie nie ma zasadniczego znaczenia klinicznego, gdyż terapeutyczne dawki antybiotyków są nawet 1000 razy wyższe niż wartości MIC dla poszczególnych antybiotyków [21]. Tym niemniej zjawisko rozwoju lekooporności wśród grzybów powinno być stale monitorowane.

Ważne jest to, że szczepy izolowane od zwierząt zdrowych i chorych wykazywały różną wrażliwość na stosowane leki. Wartości MIC dla szczepów *M. pachydermatis* pochodzących od psów chorych były wyższe niż dla szczepów od psów zdrowych w większości stosowanych antybiotyków. Taka sytuacja może świadczyć o możliwości występowania cech charakterystycznych dla różnych szczepów grzybów (w zależności od źródła pochodzenia) na poziomie genetycznym i biochemicznym. Biorąc to pod uwagę, wyodrębnienie takich cech może być ważne w postawieniu właściwej diagnozy, a następnie terapii. Odpowiednio wcześniej postawiona prawidłowa diagnoza może wyeliminować nadmierne i nie zawsze do końca uzasadnione stosowanie antybiotyków, a co za tym idzie przyczynić się do ograniczenia lekooporności.

Prócz monitorowania zjawiska i badań nad genezą lekooporności należy prowadzić prace nad nowymi farmaceutykami o aktywności przeciwgrzybiczej. Przykładem takiego działania mogą być badania β -tujaplicyny jako środka przeciwgrzybicznego. Innym sposobem walki z grzybami w obliczu nasilającej się lekooporności mogą być próby wykorzystywania addytywnego lub synergistycznego działania różnych środków. Przykładem może być wykazana wcześniej skuteczniejsza kombinacja poli-

Tabela 8. Porównanie wartości MIC (minimal inhibitory concentration) dla wybranych antybiotyków w stosunku do szczepów *Malassezia pachydermatis* izolowanych od zwierząt [16, 21, 67, 104, 106, 112] i ludzi chorych na grzybicę [1]

Antybiotyk	Wartość MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	szczepy izolowane od ludzi	szczepy izolowane od zwierząt
Amfoterycyna B	0,22	0,18
Flucytozyna	≥ 32	-
Flukonazol	≥ 256	7,05
Kaspofungina	≥ 32	-
Posakonazol	0,02	0,02
Vorikonazol	0,10	0,10

miksyny B i mikonazolu w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *M. pachydermatis* [73]. W formułowaniu nowych leków przeciwgrzybiczych można również wykorzystywać kombinacje znanych antymikotyków z antymetabolitami hamującymi rozwój grzybów, które wcześniej nie były wykorzystywane w praktyce klinicznej jak np. antywitaminy. Kombinacje takie mogą być równie skuteczne jak pojedynczo stosowane substancje, ale w niższych stężeniach, co nie jest bez znaczenia zarówno z powodu lekooporności jak również zapobiegania działaniom niepożądanym leków stosowanych w dużych dawkach. Nadzieje wiąże się także z przeciwgrzybiczą synergistyczną aktywnością ketokonazolu i oksytiaminy, co stało się przedmiotem patentu złożonego w 2016 [95]. Opublikowano także wyniki badań dotyczące hamującego wpływu samej oksytiaminy (antymetabolit tiaminy) na komórki grzybów *M. pachydermatis*, *S. cerevisiae* i *C. albicans* [85].

PODSUMOWANIE

Grzyby z rodzaju *Malassezia* są poważnym wyzwaniem diagnostycznym, jak i terapeutycznym, ponieważ nie ma jednoznacznych kryteriów oceny patogenności tych grzybów. Nie wiadomo również, czy patogenność uwarunkowana jest wyłącznie czynnikami zależnymi od

gospodarza, czy też szczepy patogenne mają niezależne mechanizmy wirulencji, a inne czynniki jedynie wywołują ich ekspresję. Brak również precyzyjnych informacji o cechach, z wykorzystaniem których można rozróżnić formę komensalną i patogenną. Przytoczone przykłady mogą świadczyć o tym, że wśród grzybów z rodzaju *Malassezia* widać wyraźne zróżnicowanie w obrębie szczepów tego samego gatunku izolowanych od pacjentów zdrowych i chorych. Występuje również odmienność genetyczna gatunków z tego rodzaju, która może być skutkiem horyzontalnego transferu genów, a także eliminacji pewnych sekwencji, które są charakterystyczne dla innych podstawczaków, na drodze ewolucji i adaptacji do specyficznej niszy ekologicznej zajmowanej przez te drożdżaki. Znajduje to odzwierciedlenie w swoistych cechach biochemicznych (np. strukturze antygenowej czy aktywności fosfolipaz), które różnią obie grupy szczepów. Może to świadczyć o tym, że wśród gatunków z rodzaju *Malassezia* istnieją szczepy komensalne i potencjalnie patogenne. Jeśli taka hipoteza zostałaby potwierdzona badaniami, mogłoby to spowodować weryfikację dotychczas uznawanej definicji oportunisty wśród grzybów. W związku z tym zasadne jest poszukiwanie różnic między szczepami *Malassezia*, które można by wykorzystywać jako potencjalne markery patogenności tych grzybów.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Al-Sweih N., Ahmad S., Joseph L., Khan S., Khan Z.: *Malassezia pachydermatis* fungemia in a preterm neonate resistant to fluconazole and flucytosine. *Med. Mycol. Case Rep.*, 2014; 5: 9-11
- [2] Ashbee H.R.: Recent development in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006; 47: 14-23
- [3] Ashbee H.R., Evans E.G.: Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002; 15: 21-57
- [4] Bendová O., Richter V., Janderová B., Häusler J.: Identification of industrial yeast strains of *Saccharomyces cerevisiae* by fatty acid profiles. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 1991; 35: 810-812
- [5] Bhargava P., Longhi L.P.: Images in clinical medicine. Peripheral smear with *Malassezia furfur*. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: e25
- [6] Biliński P., Seferyńska I., Warzocha K.: Diagnostyka i leczenie układowych zakażeń grzybiczych w onkologichemii. *Onkol. Prak. Klin.*, 2008; 4: 15-24
- [7] Blanco J.L., Guedeja-Marrón J., Blanco I., Garcia M.E.: Optimum incubation conditions for the isolation of yeasts from canine otitis externa. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health*, 2000; 47: 599-605
- [8] Bond R., Lloyd D.H.: Immunoglobulin G responses to *Malassezia pachydermatis* in healthy dogs and dogs with *Malassezia* dermatitis. *Vet Rec.*, 2002; 150: 509-512
- [9] Braun B.R., van het Hoog M., d'Enfert C., Martchenko M., Dungan J., Kuo A., Inglis D.O., Uhl M.A., Hogues H., Berriman M., Lorenz M., Levitin A., Oberholzer U., Bachewich C., Hancus D. i wsp.: A human-curated annotation of the *Candida albicans* genome. *PLoS Genet.*, 2005; 1: 36-57
- [10] Brito E.H., Fontenelle R.O., Brihante R.S., Cordeiro R.A., Soares Junior F.A., Monteiro A.J., Sidrim J.J., Rocha M.F.: Phenotypic characterization and *in vitro* antifungal sensitivity of *Candida* spp. and *Malassezia pachydermatis* strains from dogs. *Vet. J.*, 2007; 174: 147-153
- [11] Brucka-Stempkowska A., Kubik D., Lesiak A., Narbutt J.: Atopowe zapalenie skóry – diagnostyka różnicowa zmian chorobowych. *Alergia Astma Immunologia*, 2009; 14: 223-229
- [12] Buommino E., Nocera F.P., Parisi A., Rizzo A., Donnarumma G., Mallardo K., Fiorito F., Baroni A., De Martino L.: Correlation between genetic variability and virulence factors in clinical strains of *Malassezia pachydermatis* of animal origin. *New Microbiol.*, 2016; 39: 216-223
- [13] Cabañes F.J., Coutinho S.D., Puig L., Bragulat M.R., Castellá G.: New lipid-dependent *Malassezia* species from parrots. *Rev. Iberoam. Microbiol.*, 2016; 33: 92-99
- [14] Cabañes F.J., Theelen B., Castellá G., Boekhout T.: Two new lipid-dependent *Malassezia* species from domestic animals. *FEMS Yeast Res.*, 2007; 7: 1064-1076
- [15] Cabañes F.J., Vega S., Castellá G.: *Malassezia cuniculi* sp. nov. a novel yeast species isolated from rabbit skin. *Med. Mycol.*, 2011; 49: 40-48
- [16] Cafarchia C., Figueredo L.A., Iatta R., Montagna M.T., Otranto D.: *In vitro* antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* from dogs with and without skin lesions. *Vet. Microbiol.*, 2012; 155: 395-398
- [17] Cafarchia C., Gallo S., Romito D., Capelli G., Chermette R., Guillot J., Otranto D.: Frequency, body distribution, and population size of *Malassezia* species in healthy dogs and in dogs with localized cutaneous lesions. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2005; 17: 316-322
- [18] Cafarchia C., Gasser R.B., Latrofa M.S., Parisi A., Campbell B.E., Otranto D.: Genetic variants of *Malassezia pachydermatis* from canine skin: body distribution and phospholipase activity. *FEMS Yeast Res.*, 2008; 8: 451-459
- [19] Chang H.J., Miller H.L., Watkins N., Arduino M.J., Ashford D.A., Midgley G., Aguero S.M., Pinto-Powell R., von Reyn C.F., Edwards W., Mc Neil M.M., Jarvis W.R.: An epidemic of *Malassezia pachydermatis* in an intensive care nursery associated with colonization of health care workers' pet dogs. *N. Eng. J. Med.*, 1998; 338: 706-711
- [20] Chen T.A., Halliwaell R.E., Hill P.B.: IgG responses to *Malassezia pachydermatis* antigens in atopic and normal dogs. W: *Advances in Veterinary Dermatology* t. 4, red.: K.L. Thoday, C.S. Foil, R. Bond. Blackwell Science Ltd., Oxford, 2002, 202-209

- [21] Chiavassa E., Tizzani P., Peano A.: *In vitro* antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* strains isolated from dogs with chronic and acute otitis externa. *Mycopathologia*, 2014; 178: 315-319
- [22] Chu C.M., Lai R.W.: *Malassezia furfur* fungaemia in a ventilator-dependent patient without known risk factors. *Hong Kong Med. J.*, 2002; 8: 212-214
- [23] Coutinho S.D.A.: *Malassezia pachydermatis*: enzymes production in isolates from external ear canal of dogs with and without otitis. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 2005; 57: 149-153
- [24] De Luca C., Picardo M., Breathnach A., Passi S.: Lipoperoxidase activity of *Pityrosporum*: characterisation of by-products and possible role in *pityriasis versicolor*. *Exp. Dermatol.*, 1996; 5: 49-56
- [25] Dworecka-Kaszak B.: *Malassezia* infections. *Mikologia Lek.*, 2004; 11: 323-327
- [26] Dworecka-Kaszak B., Adamski Z.: Zakażenia grzybami z rodzaju *Malassezia*. Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2005
- [27] Dziewit Ł., Bartosik D.: Genomy prokariotyczne w świetle analiz genomicznych. *Post. Microbiol.*, 2011; 50: 87-96
- [28] Eichenberg M.L., Appelt C.E., Berg V., Muschner A.C., Nobre M.O., Matta D., Alves S.H., Ferreira L.: Susceptibility of *Malassezia pachydermatis* to azole antifungal agents evaluated by a new broth microdilution method. *Acta Sci. Vet.*, 2003; 31: 75-80
- [29] El Menyawi I., Wögerbauer M., Sigmund H., Burgmann H., Graninger W.: Identification of yeast species by fatty acid profiling as measured by gas-liquid chromatography. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2000; 742: 13-24
- [30] Elgart G.W.: Subcutaneous (deep) fungal infections. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2014; 33: 146-150
- [31] Faergemann J.: *Pityrosporum* yeasts – what's new? *Mycoses*; 1997; 40: 29-32
- [32] Farr P. M., Shuster S.: Treatment of *seborrheic dermatitis* with topical ketoconazole. *Lancet*, 1984; 2: 1271-1272
- [33] Fine R.N., Salusky I.B., Hall T., Lucullo L., Jordan S.C., Ettenger R.B.: Peritonitis in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatrics*, 1983, 71: 806-809
- [34] Gaitanis G., Magiatis P., Hantschke M., Bassukas I.D., Velegraki A.: The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2012; 25: 106-141
- [35] Gaitanis G., Velegraki A., Maysers P., Bassukas I.D.: Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: facts and controversies. *Clin. Dermatol.*, 2013; 31: 455-463
- [36] Galimberti R., Torre A.C., Baztán M.C., Rodriguez-Chiappetta F.: Emerging systemic fungal infections. *Clin. Dermatol.*, 2012; 30: 633-650
- [37] Gioti A., Nystedt B., Li W., Xu J., Andersson A., Averette A.F., Münch K., Wang X., Kappauf C., Kingsbury J.M., Kraak B., Walker L.A., Johansson H.J., Holm T., Lehtiö J. i wsp.: Genomic insights into the atopic eczema-associated skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*. *mBio*, 2013; 4: e00572-12
- [38] Grono L.R., Frost A.J.: Otitis externa in the dog. The microbiology of the normal and affected external ear canal. *Aust. Vet. J.*, 1969; 45: 420-422
- [39] Gueho E., Boekhout T., Ashbee H. R., Guillot J., Van Belkum A., Faergemann J.: The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. *Med. Mycol.*, 1998; 36: 220-229
- [40] Guého E., Midgley G., Guillot J.: The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1996; 69: 337-355
- [41] Guého E., Simmons B., Pruitt W.R., Meyer S.A., Ahearn D.G.: Association of *Malassezia pachydermatis* with systemic infections of human. *J. Clin. Microbiol.*, 1987; 25: 1789-1790
- [42] Guillot J., Guého E.: The diversity of *Malassezia* yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. *Antonie van Leeuwenhoek*, 1995; 67: 297-314
- [43] Guillot J., Guého E., Prevost M.C.: The ultrastructure of dimorphic yeast *Malassezia furfur*. *J. Mycol. Med.*, 1995; 5: 86-91
- [44] Guirao-Abad J.P., Sánchez-Fresneda R., Alburquerque B., Hernández J.A., Argüelles J.C.: ROS formation is a differential contributory factor to the fungicidal action of Amphotericin B and Micafungin in *Candida albicans*. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2017; 307: 241-248
- [45] Habibah A., Catchpole B., Bond R.: Canine serum immunoreactivity to *M. pachydermatis in vitro* is influenced by the phase of yeast growth. *Vet. Dermatol.*, 2005; 16: 147-152
- [46] Hawksworth D.L., Rossman A.Y.: Where are all the undescribed fungi? *Phytopathology*, 1997; 87: 888-891
- [47] Hirai A., Kano R., Makimura K., Duarte E.R., Hamdan J.S., Lachance M.A., Yamaguchi H., Hasegawa A.: *Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2004; 54: 623-627
- [48] Honnavar P., Prasad G.S., Ghosh A., Dogra S., Handa S., Rudramurthy S.M.: *Malassezia erunalokei* sp. nov., a novel yeast species isolated from *seborrheic dermatitis* patients and healthy individuals from India. *J. Clin. Microbiol.*, 2016; 54: 1826-1834
- [49] Hube B., Hess D., Baker C.A., Schaller M., Schäfer W., Dolan J.W.: The role and relevance of phospholipase D1 during growth and dimorphism of *Candida albicans*. *Microbiology*, 2001; 147: 879-889
- [50] Iatta R., Immediato D., Montagna M.T., Otranto D., Cafarchia C.: *In vitro* of two amphotericin B formulations against *Malassezia furfur* strains recovered from patients with bloodstream infections. *Med. Mycol.*, 2015; 53: 269-274
- [51] Jagielski T., Rup E., Macura A.B., Bielecki J.: Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. I. Aspekty mikrobiologiczne i immunologiczne. *Post. Mikrobiol.*, 2013; 52: 295-305
- [52] Jesus F.P., Lautert C., Zanette R.A., Mahl D.L., Azevedo M.I., Machado M.L., Dutra V., Botton S.A., Alves S.H., Santurio J.M.: *In vitro* susceptibility of fluconazole-susceptible and -resistant isolates of *Malassezia pachydermatis* against azoles. *Vet. Microbiol.*, 2011; 152: 161-164
- [53] Juntachai W., Oura T., Murayama S.Y., Kajiwarra S.: The lipolytic enzymes activities of *Malassezia* species. *Med. Mycol.*, 2009; 47: 477-484
- [54] Kaneko T., Makimura K., Abe M., Shiota R., Nakamura Y., Kano R., Hasegawa A., Sugita T., Shibuya S., Watanabe S., Yamaguchi H., Abe S., Okamura N.: Revised culture-based system for identification of *Malassezia* species. *J. Clin. Microbiol.*, 2007; 45: 3737-3742
- [55] Kellis M., Patterson N., Endrizzi M., Birren B., Lander E.S.: Sequencing and comparison of yeast species to identify genes and regulatory elements. *Nature*, 2003; 423: 241-254
- [56] Kesavan S., Holland K.T., Cunliff W.J., Ingham E.: The effects of de-lipidisation on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species. *J. Invest. Dermatol.*, 1997; 108: 389
- [57] Kim G.K.: Seborrheic dermatitis and *Malassezia* species: how are they related? *J. Clin. Aesth. Dermatol.*, 2009; 2: 14-17
- [58] Kim H.J., Kim E.T., Lim C.Y., Park C., Kang B.T., Kim J.W., Yoo J.H., Park H.M.: The immunoglobulin G response to *Malassezia pachydermatis* extracts in atopic and non-atopic dogs. *Can. Vet. J.*, 2010; 51: 869-872
- [59] Koike A., Kano R., Nagata M., Chen C., Hwang C.Y., Hasegawa A., Kamata H.: Genotyping of *Malassezia pachydermatis* isolates from canine healthy skin and lesional skin of atopic dermatitis in Japan, Korea, and Taiwan. *J. Vet. Med. Sci.*, 2013; 75: 955-958
- [60] Król J., Staroniewicz Z.: Ocena aktywności enzymatycznej grzybów drożdżopodobnych *Malassezia pachydermatis* izolowanych od psów. *Mikol. Lek.*, 2000; 7: 7-12

- [61] Kumar A., Singh K., Sharma A.: Prevalence of *Malassezia pachydermatis* and other organisms in health and infected dog ears. *Israel J. Vet. Med.*, 2002; 57: 145-148
- [62] Lorenz M.C., Bender J.A., Fink G.R.: Transcriptional response of *Candida albicans* upon internalization by macrophages. *Eukaryot. Cell*, 2004; 3: 1076-1087
- [63] Lyskova P., Vydralova M., Mazurova J.: Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria and yeast isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, 2007; 54: 559-563
- [64] Marshall M.J., Harris A.M., Horne J.E.: The bacteriological and clinical assessment of a new preparation for the treatment of otitis externa in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.*, 1974; 15: 401-410
- [65] Mayer P., Pickel M., Haze P., Erdmann F., Papavassilis C., Schmidt R.: Different utilization of neutral lipids by *Malassezia furfur* and *Malassezia sympodialis*. *Med. Mycol.*, 1998; 36: 7-14
- [66] Mittag H.: Fine structural investigations of *Malassezia furfur*. II. The envelope of the yeast cells. *Mycoses*, 1995; 38: 13-21
- [67] Nakano Y., Wada M., Tani H., Sasai K., Baba E.: Effect of β -thujaplicin on anti-*Malassezia pachydermatis* remedy for canine otitis externa. *J. Vet. Med. Sci.*, 2005; 67: 1243-1247
- [68] Nell A., James S.A., Bond C.J., Hunt B., Herrtage M.E.: Identification and distribution of a novel *Malassezia* species yeast on normal equine skin. *Vet. Res.*, 2002; 150: 395-398
- [69] Nowakiewicz A., Ziółkowska G.: Comparative analysis of protein profiles of *Malassezia pachydermatis* strains isolated from healthy dogs and dogs with otitis externa. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*, 2013; 57: 41-46
- [70] Park M., Do E., Jung W.H.: Lipolytic enzymes involved in the virulence of human pathogenic fungi. *Mycobiology*, 2013; 41: 67-72
- [71] Peltroche-Llacsahuanga H., Schmidt S., Lütticken R., Haase G.: Discriminative power of fatty acid methyl ester (FAME) analysis using the Microbial Identification System (MIS) for *Candida (Torulopsis) glabrata* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2000; 38: 213-221
- [72] Peltroche-Llacsahuanga H., Schmidt S., Seibold M., Lütticken R., Haase G.: Differentiation between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* by fatty methyl ester analysis using gas-liquid chromatography. *J. Clin. Microbiol.*, 2000; 38: 3696-3704
- [73] Pietschmann S., Hoffmann K., Voget M., Pison U.: Synergistic effect of miconazole and polymyxin B on microbial pathogens. *Vet. Res. Commun.*, 2009; 33: 489-505
- [74] Plotkin L.I., Squiquera L., Mathov I., Galimberti R., Leoni J.: Characterization of the lipase activity of *Malassezia furfur*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 1996; 34: 43-48
- [75] Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija-Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S.: *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int. J. Dermatol.*, 2016; 55: 494-504
- [76] Prohic A., Kasumagic-Halilovic E.: Identification of *Malassezia pachydermatis* from healthy and diseased human skin. *Med. Arh.*, 2009; 63: 317-319
- [77] Rojas F.D., Córdoba S.B., de los Angeles Sosa M., Zalazar L.C., Fernández M.S., Cattana M.E., Alegre L.R., Carrillo-Muñoz A.J., Giusiano G.E.: Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycoses*, 2017; 60: 104-111
- [78] Rubenstein R.M., Malerich S.A.: *Malassezia (Pityrosporum) folliculitis*. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 2014; 7: 37-41
- [79] Rup E., Jagielski T., Macura A., Bielecki J.: Charakterystyka grzybów z rodzaju *Malassezia*. II. Aspekty kliniczne. *Post. Mikrobiol.*, 2013; 52: 307-314
- [80] Sapieryński R.: Zapalenie ucha zewnętrznego u psów. *Med. Wet.*, 2009; 65: 552-556
- [81] Saunders C.W., Scheynius A., Heitman J.: *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema and other skin diseases. *PLoS Pathog.*, 2012; 8: e1002701
- [82] Schleman K.A., Tullis G., Blum R.: Intracardiac mass complicating *Malassezia furfur* fungemia. *Chest.*, 2000; 118: 1828-1829
- [83] Shaechter M., Medoff G., Eisenstein B.I.: Mechanisms of microbial disease. 2ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993
- [84] Shparago N.I., Bruno P.P., Bennett J.: Systemic *Malassezia furfur* infection in an adult receiving total parenteral nutrition. *J. Am. Osteopath. Assoc.*, 1995; 95: 375-377
- [85] Siemieniuk M., Czyżewska U., Strumiło S., Tylicki A.: Thiamine antivitamin – an opportunity of therapy of fungal infections caused by *Malassezia pachydermatis* and *Candida albicans*. *Mycoses*, 2016; 59: 108-116
- [86] Simmons R.B., Ahearn D.G.: Cell wall ultrastructure and diazonium blue B reaction of *Sporopachydermia quercuum*, *Bullera tsugae* and *Malassezia* spp. *Mycologia*, 1987; 79: 38-43
- [87] Sugita T., Tajima M., Takashima M., Amaya M., Saito M., Tsuboi R., Nishikawa A.: A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. *Microbiol. Immunol.*, 2004; 48: 579-583
- [88] Sugita T., Takashima M., Kodama M., Tsuboi R., Nishikawa A.: Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J. Clin. Microbiol.*, 2003; 41: 4695-4699
- [89] Sugita T., Takashima M., Shinoda T., Suto H., Unno T., Tsuboi R., Ogawa H., Nishikawa A.: New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J. Clin. Microbiol.*, 2002; 40: 1363-1367
- [90] Sugita T., Takeo K., Hama K., Virtudazo E., Takashima M., Nishikawa A., Kucsera J., Dorogi J., Komori S., Nakagaki K., Vollekova A., Slavikova E., Farkas V.: DNA sequence diversity of intergenic spacer I region in the non-lipid-dependent species *Malassezia pachydermatis* isolated from animals. *Med. Mycol.*, 2005; 43: 21-26
- [91] Świącicka N., Bernacka H., Zawislak J.: Prevalence and commonest causes for otitis externa in dogs from two Polish veterinary clinics. *Bulg. J. Vet. Med.*, 2015; 18: 65-73
- [92] Teramoto H., Kumeda Y., Yokoigawa K., Hosomi K., Kozaki S., Mukamoto M., Kohda T.: Genotyping and characterization of the secretory lipolytic enzymes of *Malassezia pachydermatis* isolates collected from dogs. *Vet. Rec. Open*, 2015; 2: e000124
- [93] Tragiannidis A., Bisping G., Koehler G., Groll A.H.: Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses*, 2010; 53: 187-195
- [94] Triana S., Ganzález A., Ohm R.A., Wösten H.A., de Cock H., Restrepo S., Celis A.: Draft genome sequence of the animal and human pathogen *Malassezia pachydermatis* strain CBS 1879. *Gen. Announc.*, 2015; 3: e01197-15
- [95] Tylicki A., Siemieniuk M., Czyżewska U., Winnicka K., Sosnowska K.: Mieszanina oksytiaminy i ketokonazolu, jej zastosowanie oraz kompozycja farmaceutyczna. Zgłoszenie patentowe nr P418515, Urząd Patentowy RP, złożone 31.08.2017 r.
- [96] Tylicki A., Siemieniuk M., Dobrzyń P., Ziółkowska G., Nowik M., Czyżewska U., Pyrkowska A.: Fatty acid profile and influence of oxythiamine on fatty acid content in *Malassezia pachydermatis*, *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Mycoses*, 2012; 55: e106-e113
- [97] Tylicki A., Ziółkowska G., Bołkun A., Siemieniuk M., Czerniecki J., Nowakiewicz A.: Comparative study of the activity and kinetic properties of malate dehydrogenase and pyruvate decarboxylase from *Candida albicans*, *Malassezia pachydermatis*, and *Saccharomyces cerevisiae*. *Can. J. Microbiol.*, 2008; 54: 734-741
- [98] van Belkum A., Boekhout T., Bosboom R.: Monitoring spread of *Malassezia* infections in a neonatal intensive care unit by PCR-mediated genetic typing. *J. Clin. Microbiol.*, 1994; 32: 2528-2532

- [99] Velegraki A., Alexopoulos E.C., Kritikou S., Gaitanis G.: Use of Fatty acid RPMI 1640 media for testing susceptibilities of eight *Malassezia* species to the new triazole posaconazol and to six established antifungal agents by a modified NCCLS M27-A2 microdilution method and Etest. *J. Clin. Microbiol.*, 2004; 42: 3589-3593
- [100] Velegraki A., Cafarchia C., Gaitanis G., Iatta R., Boekhout T.: *Malassezia* infections in humans and animals: Pathophysiology, detection and treatment. *PLoS Pathog.*, 2015; 11: e1004523
- [101] Vermitsky J.P., Edlind T.D.: Azole resistance in *Candida glabrata*: coordinate upregulation of multidrug transporters and evidence for a Pdr1-like transcription factor. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004; 48: 3773-3781
- [102] Wallace M., Bagnall H., Glen D., Averill S.: Isolation of lipophilic yeast in "sterile" peritonitis. *Lancet*, 1979; 2: 956
- [103] Wang Q.M., Theelen B., Groenewald M., Bai F.Y., Boekhout T.: *Moniliellomyces* and *Malasseziomyces*, two new classes in *Ustilaginomycotina*. *Persoonia*, 2014; 33: 41-47
- [104] Watanabe S., Koike A., Kano R., Nagata M., Chen C., Hwang C.Y., Hasegawa A., Kamata H.: *In vitro* susceptibility of *Malassezia pachydermatis* isolates from canine skin with atopic dermatitis to ketokonazole and intraconazole in East Asia. *J. Vet. Med. Sci.*, 2014; 76: 579-581
- [105] Weidman F.W.: Exfoliative *dermatitis* in the Indian rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*) with description of a new yeast species, *Pityrosporum pachydermatis*, In: Fox. H. (Ed.), 1925; *Report of the Zoological Society of Philadelphia Laboratory and Museum of Comparative pathology 2*
- [106] Weiler C.B., de Jesus F.P., Nardi G.H., Loreto E.S., Santurio J.M., Coutinho S.D., Alves S.H.: Susceptibility variation of *Malassezia pachydermatis* to antifungal agents according to isolate source. *Braz. J. Microbiol.*, 2013; 44: 174-178
- [107] Woźniak M., Nowicki R.: Rola grzybów *Malassezia spp.* w etiopatogenezie chorób skóry. *Mikologia lekarska*, 2007; 14: 265-269
- [108] Wu G., Zhao H., Li C., Rajapakse M.P., Wong W.C., Xu J., Saunders C.W., Reeder N.L., Reilman L.A., Scheynius A., Sun S., Billmyre B.R., Li W., Averette A.F., Mieczkowski P. i wsp.: Genus-wide comparative genomics of *Malassezia* delineates its phylogeny, physiology, and niche adaptation on human skin. *PLoS Genet.*, 2015; 11: e1005614
- [109] Wurtz R.M., Knospe W.N.: *Malassezia furfur* fungemia in a patient without the usual risk factors. *Ann. Intern. Med.*, 1988; 109: 432-433
- [110] Xu J., Saunders C.W., Hu P., Grant R.A., Boekhout T., Kuramae E.E., Kronstad J.W., DeAngelis Y.M., Reeder N.L., Johnstone K.R., Leland M., Fieno A.M., Begley W.M., Sun Y., Lacey M.P. i wsp.: Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 18730-18735
- [111] Yarrow D., Ahearn D.G.: *Malassezia* Baillon. W: The yeasts. A taxonomic study. 3ed, red.: K. van Rij. North Holland Publ. Co., Amsterdam, 1984; 882-885
- [112] Yurayart C., Nuchnoul N., Moolkum P., Jirasuksiri S., Niyomtham W., Chindamporn A., Kajiwara S., Prapasarakul N.: Antifungal agent susceptibilities and interpretation of *Malassezia pachydermatis* and *Candida parapsilosis* isolated from dogs with and without seborrheic dermatitis skin. *Med. Mycol.*, 2013; 51: 721-730
- [113] Zargari A., Midgley G., Bäck O., Johansson S.G., Scheynius A.: IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy*, 2003; 58: 306-311
- [114] Zarnowski R., Miyazaki M., Dobrzym A., Ntambi J.M., Woods J.P.: Typing of *Histoplasma capsulatum* strains by fatty acid profile analysis. *J. Med. Microbiol.*, 2007; 56: 788-797
- [115] Zawirska A., Adamski Z.: Grzyby z rodzaju *Malassezia*. Nowe informacje. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2004; 21: 97-103
- [116] Ziółkowska G., Nowakiewicz A.: Występowanie grzybów z rodzaju *Malassezia* w zewnętrznym kanale słuchowym u psów. *Med. Wet.*, 2004; 60: 310-313

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.