



Cymbopogon citratus

* Margherita Ciani,
** Cristiana Sacco,
* Anna Rita Bilia

Introduzione

Malassezia spp. è un fungo commensale dell'uomo, e di molti animali a sangue caldo, che colonizza la nostra pelle fin dai primi mesi di vita. La maggior parte degli studi sulla flora microbica evidenziano soltanto la diversità delle specie batteriche, mentre sull'epidermide dell'uomo sono presenti anche funghi, virus e acari che contribuiscono alla facies microbica (White *et al.*, 2014). *Malassezia* spp. rappresenta circa il 50-80% della popolazione fungina, è un lievito che ha un ruolo fondamentale nel modulare la risposta infiammatoria e la protezione da parte di agenti patogeni (Donato *et al.*, 2020). Alcuni fattori quali gli ormoni, l'età, l'iperidrosi, le elevate temperature e l'umidità possono influenzare alcune specie di *Malassezia*, che possono sviluppare meccanismi patogenetici per infettare l'uomo (Santomauro *et al.*, 2017). Infatti è stata evidenziata la sua associazione in alcune affezioni dermatologiche, come la pitiriasi versicolore, la dermatite seborroica, la forfora, la dermatite atopica e la rosacea. In particolare, la dermatite seborroica e la forfora, che sono tra i principali disturbi causati da *Malassezia* spp., hanno una prevalenza pari all'1-3% della popolazione mondiale e al 34-83% dei soggetti immunodepressi (Clark *et al.*, 2015). Le terapie attualmente impiegate in queste patologie utilizzano principalmente antimicotici presenti

INFEZIONI DA MALASSEZIA IL POSSIBILE RUOLO DELLE SOSTANZE NATURALI NELLA PROFILASSI E TERAPIA

Tra le miriadi di microrganismi che vivono sulla nostra cute, le diverse specie del lievito Malassezia rappresentano circa l'80% della popolazione fungina. In alcune di esse vari fattori possono innescare meccanismi patogeni, i quali causano disturbi come le dermatiti e la forfora. Alcuni oli essenziali e altri prodotti di origine vegetale rappresentano un valido strumento per contrastare queste patologie e i fenomeni di resistenza collegati.

in commercio sia in trattamenti topici che sistemici. Le numerose recidive e la cronicità di alcune di queste patologie hanno aumentato i fenomeni di resistenza e importanti eventi avversi e oggi è urgente trovare terapie alternative per il trattamento di queste patologie. Negli ultimi anni sono apparsi studi sul possibile utilizzo di alcuni oli essenziali e altri prodotti di origine vegetale come terapie alternative o integrative ai farmaci antifungini.

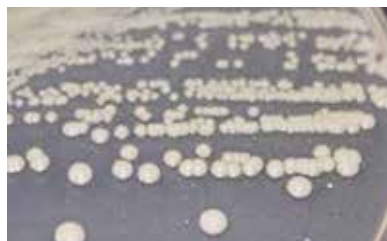


Figura 1. *Malassezia*.

creciute su terreni specifici sono caratterizzate da diversi colori, da crema a giallastre, sono globose, oblunghe-ellissoidali o cilindriche (Donato *et al.*, 2020),

Specie	Data della scoperta	Principale ospite
<i>M. furfur</i>	1889	Uomo/mucca, elefante, maiale, scimmia, pellicano
<i>M. pachydermatis</i>	1925	Cane, gatto/carnivori, uccelli
<i>M. sympodialis</i>	1990	Uomo/cavallo, maiale, pecora
<i>M. globosa</i>	1996	Uomo/ scimmia, mucca
<i>M. obtusa</i>	1996	Uomo
<i>M. restricta</i>	1996	Uomo
<i>M. slooffiae</i>	1996	Uomo, maiale/capra, pecora
<i>M. dermatis</i>	2002	Uomo
<i>M. japonica</i>	2003	Uomo
<i>M. nana</i>	2004	Gatto, mucca/cane
<i>M. yamatoensis</i>	2004	Uomo
<i>M. caprae</i>	2007	Capra/cavallo
<i>M. equina</i>	2007	Cavallo/mucca
<i>M. cuniculi</i>	2011	Coniglio
<i>M. brasiliensis</i>	2016	Pappagallo
<i>M. psittaci</i>	2016	Pappagallo

Tabella 1. Specie di *Malassezia* attualmente descritte, autori, anno della descrizione e loro principali fonti (Böhmová *et al.*, 2018).

Il genere *Malassezia*

Attualmente il genere *Malassezia* comprende 17 specie (Tabella 1) che colonizzano la cute dell'uomo e di molti animali e numerosi studi molecolari sono ancora in corso al fine di chiarire definitivamente la tassonomia di questo genere microbico (Böhmová *et al.*, 2018).

Gli studi molecolari sono strumenti utili non solo per diagnosticare e differenziare le specie di *Malassezia*, ma anche per comprendere meglio l'epidemiologia della *Malassezia* e la connessione tra il lievito e i vari disturbi. Inoltre, hanno superato i limiti delle tecniche colturali che non sempre hanno consentito la crescita di questo lievito, l'identificazione e la tipizzazione.

Le colonie di *Malassezia* spp.,

come riportato in Figura 1.

Le specie del genere *Malassezia* iniziano a colonizzare il microbiota della nostra pelle alla nascita e aumentano fino a 6-12 mesi d'età. È stato dimostrato che la colonizzazione da parte di *Malassezia* aumenta in modo significativo passando dal 5% nella prima settimana al 30% a 2-4 settimane dalla nascita (Prohic *et al.*, 2016).

Negli ultimi anni il genere *Malassezia* è diventato importante nell'eziologia di una serie di disturbi della pelle (Prohic *et al.*, 2018) perché sebbene giochi un ruolo fondamentale nel modulare la risposta infiammatoria e la protezione da agenti patogeni, al tempo stesso, può essere anche implicata nello sviluppo di severi disturbi della pelle (Paulino,

2017).

Ci sono molte evidenze riguardo l'associazione tra alcune specie di *Malassezia* e alcuni disordini dermatologici, anche se non è ancora chiaro se questo lievito abbia un ruolo di patogeno primario o se abbia solo un ruolo secondario (Gupta *et al.*, 2004). Fattori genetici, ambientali e disturbi alimentari contribuiscono a generare situazioni di stress che facilitano il cambiamento di *Malassezia* spp. da commensale a patogeno.

Malassezia risulta essere sicuramente responsabile della pitiriasi versicolore e della follicolite, mentre nella dermatite seborroica e nella forfora il ruolo di *Malassezia* spp. è stato dimostrato ma non è stato ancora chiarito il ruolo delle singole specie in queste patologie (Gupta *et al.*, 2004). Altri autori hanno evidenziato un ruolo anche in alcune infezioni sistemiche, confermando e ampliando le associazioni dimostrate dai precedenti studi (Gaitanis *et al.*, 2012).

Patologie associate a *Malassezia*

L'esatto ruolo patogeno del genere *Malassezia* nelle malattie della pelle non è ancora del tutto compreso (Vest and Krauland, 2020). Sappiamo che nella forma di lievito la specie risiede sulla cute ma, una volta passata alla fase miceliale, può invadere lo strato corneo, inducendo lesioni cutanee (Prohic *et al.*, 2018).

Queste malattie probabilmente si verificano con un processo multifattoriale che coinvolge l'azione enzimatica del lievito sulla pelle, l'interazione con il sistema immunitario dell'ospite e i fattori ambientali e genetici (Vest and Krauland, 2020).

A oggi, non sono ancora certe le cause per cui un soggetto sia colpito da affezioni dermatologiche causate da *Malassezia* spp., i dati, comunque, dimostrano che un sistema immunitario deficitario e

una predisposizione genetica siano situazioni che predispongono maggiormente all'instaurarsi di queste patologie (Saunte *et al.*, 2020).

Le specie *M. globosa* e *M. restricta* sono spesso associate a forfora, dermatite seborroica e dermatite atopica (Theelen *et al.*, 2018). *M. sympodialis* è stata rilevata nella pitiriasi versicolore, nella dermatite atopica, sulla cute di malati di AIDS e anche in alcuni animali. Occasionalmente, questo lievito è stato messo in relazione con infezioni sistemiche (Theelen *et al.*, 2018). *M. furfur* è stata, fin dai primi studi, associata alla forfora e successivamente questa associazione è stata confermata grazie ai collegamenti tra dati sperimentali ed evidenze cliniche (Gaitanis *et al.*, 2012).

La specie *M. pachydermatis*, invece, non è comunemente associata a malattie nell'uomo, tuttavia è stata isolata in neonati prematuri affetti da infezioni sistemiche e in ferite infette. Si tratta, tuttavia, di un importante agente patogeno per molte specie animali, nei quali causa dermatiti e otiti esterne (Ashbee and Evans, 2002).

Le patologie più diffuse sono la pitiriasi versicolore, la dermatite seborroica e la forfora.

Pitiriasi versicolore

La pitiriasi versicolore rientra nelle micosi superficiali che, generalmente, sono dovute a lieviti che colonizzano gli strati più esterni della pelle e gli annessi cutanei, inducono poca o nessuna reazione immunitaria perché non scatenano reazione infiammatoria. L'agente eziologico di questa infezione fungina, diffusa in tutto il mondo, è *Malassezia furfur* (Mondello, 2008). Più recentemente, oltre a *M. furfur*, sono state isolate nelle lesioni di pitiriasi versicolore anche le specie *M. globosa* e *M. sympodialis* (Saunte *et al.*, 2020); ma la ca-



Syzygium aromaticum



Cymbopogon citratus



Artemisia



Castanea crenata

pacità di *M. furfur* di crescere a temperature più elevate, da 37 °C fino a 41 °C, spiega il perché essa sia la specie più frequentemente isolata da pitiriasi versicolore rispetto a *M. globosa*, che, come le altre specie, ha una crescita ottimale a temperature più basse, intorno ai 34 °C (White *et al.*, 2014).

I fattori predisponenti della pitiriasi versicolore sono: la suscettibilità genetica, le malattie pregresse, la malnutrizione, l'aumento del livello di cortisolo nel sangue, la temperatura e l'umidità elevate dell'ambiente (Ashbee and Evans, 2002), ma anche l'uso di contraccettivi orali, di corticosteroidi sistemici o immunosoppressori e iperidrosi, favoriscono l'insorgenza di questa micosi. Inoltre, è da sottolineare che la pitiriasi versicolore è meno diffusa nei malati di AIDS, rispetto alle altre micosi associate a *Malassezia* spp. (Gupta *et al.*, 2004; Saunte *et al.*, 2020). Non si tratta di una malattia contagiosa e i fattori ereditari contribuiscono alla sua comparsa; nel 20% dei pazienti è stata trovata,

infatti, una storia familiare positiva di pitiriasi versicolore (Hafez *et al.*, 1985). L'incidenza annuale di questa micosi si valuta tra il 5,2% e l'8,3% (Gaitanis *et al.*, 2012). L'incidenza nei mesi estivi e nelle aree tropicali con alti tassi di umidità, è di circa il 40%, a dimostrazione del fatto che le alte temperature e l'umidità favoriscono l'instaurarsi di questa patologia poiché queste condizioni ambientali provocano la sudorazione e la produzione di sebo, fattori che favoriscono la crescita del lievito (Vest and Krauland, 2020).

Si tratta di una dermatosi desquamativa con lesioni rappresentate da piccole macchie irregolari ipopigmentate (bianche) o iperpigmentate (rosa, marrone chiaro, marrone o nero) che solitamente si trovano nelle aree ricche di sebo come busto, schiena e spalle (Marcon and Powell, 1992; Ashbee and Evans, 2002; Mondello, 2008; Gaitanis *et al.*, 2012). Le macule possono anche estendersi al collo, all'addome, o in altri siti ma, in generale, le parti periferiche sono risparmiata-



Foto di Südarth Machado

*L'olio essenziale
di Boswellia
serrata ha
un'attività
sinergica con
alcuni farmaci
nei confronti dei
disturbi cutanei*

te. Le lesioni primarie sono macule ben marcate che possono essere leggermente eritematose e coperte da scaglie sottili, visibili soltanto se si gratta la regione lesionata e, spesso, si fondono a formare macchie sparse iper o ipo-pigmentate (Saunte *et al.*, 2020).

La pitiriasi versicolore, in genere, non altera in maniera permanente la struttura della pelle lesionata anche se, in alcuni casi, è stata segnalata atrofia cutanea indotta irreversibile (Gaitanis *et al.*, 2012). Generalmente, la pitiriasi versicolore è ritenuta un disturbo “cosmetico” ma spesso può risultare recidivo e, quindi, necessita di un trattamento frequente e ripetuto (Gupta *et al.*, 2004). Bisogna però fare attenzione poiché può cronicizzare, soprattutto, se non trattata adeguatamente (Saunte *et al.*, 2020). Il meccanismo con cui avvengono questi cambiamenti della pelle dei soggetti con pitiriasi versicolore non è ancora del tutto compreso, anche se la microscopia elettronica mostra dei melanosomi più grandi del normale in corrispondenza delle lesioni iperpigmentate, mentre, mostra dei melanosomi più piccoli del normale in corrispondenza delle lesioni ipopigmentate (Saunte *et al.*, 2020).

Dermatite seborroica e forfora

La dermatite seborroica e la forfora sono i disturbi più comunemente associati al lievito *Malassezia*, con una prevalenza del 1-3% della popolazione e del 34-83% nei soggetti immunodepressi. L'incidenza di dermatite seborroica e forfora è molto più alta in pazienti con un sistema immunitario compromesso (Gupta *et al.*, 2004) e la malattia risulta più grave e può sviluppare resistenza alla terapia, nel Parkinson iatrogeno, cioè indotto da farmaci neurolettici e nei pazienti con HIV (Gaitanis *et al.*, 2012).



Foto di Andreas Rockstein

Origanum vulgare

Thymus vulgaris



Foto di Hans Braxmeier

La dermatite seborroica è un disturbo dermatologico infiammatorio cronico della pelle che riguarda le aree ricche di ghiandole sebacee come il cuoio capelluto, il viso, il petto, la schiena, le ascelle, l'inguine, e le pieghe nasolabiali (Clark *et al.*, 2015), ed è caratterizzata da eritema e desquamazione oleosa ricorrenti nelle aree del corpo ricche di sebo sopra elencate (Hay, 2011; Gaitanis *et al.*, 2012). È, generalmente, più comune nell'uomo che nella donna e durante i momenti di maggiore stress e nei periodi freddi e asciutti dell'anno le lesioni peggiorano, dimostrando di essere influenzate dalla stagione, infatti, la luce solare induce una sebo regolazione che migliora il quadro clinico (Gupta *et al.*, 2004; Clark *et al.*, 2015). L'esatto meccanismo con il quale il lievito causa l'infiammazione non è ancora del tutto chiaro (Prohic *et al.*, 2016).

Nei pazienti HIV positivi la dermatite seborroica è più grave, resistente ai trattamenti e peggiora con il progredire della malattia, con una prevalenza compresa tra il 20 e il 40% nei pazienti sieropositivi all'HIV-1 e tra il 40 e 80% in quelli con AIDS (Gaitanis *et al.*, 2012).

L'elevata prevalenza di dermatite seborroica negli ospiti immunodepressi suggerisce che l'alterazione immunitaria svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia (Tragiannidis *et al.*, 2010). Nei soggetti immunodepressi può espandersi a tutto il corpo (Tragiannidis *et al.*, 2010). Esiste anche una dermatite seborroica infantile che è caratterizzata da un'eruzione eczematosa, solitamente senza prurito, che compare tra la seconda settimana e il sesto mese di vita e può coinvolgere il volto, il cuoio capelluto, il tronco e il petto (Gaitanis *et al.*, 2012).

La forfora, invece, è una malattia frequente limitata al cuoio capelluto, caratterizzata da desquama-

zione e infiammazione minima o assente (Hay, 2011; Gaitanis *et al.*, 2012). Sebbene la forfora sia un'infiammazione meno grave rispetto alla dermatite seborroica, anch'essa è caratterizzata dalla formazione di scaglie oleose spesso accompagnate da prurito, circoscritta al cuoio capelluto (Gupta *et al.*, 2004).

Attuali terapie farmacologiche

L'eradicazione delle infezioni della pelle, del cuoio capelluto e delle unghie rimane ancora una sfida soprattutto perché si manifestano in modo ricorrente; per prevenire ricadute sono necessari, quindi, schemi di trattamento che prevedano una terapia antifungina a lungo termine, che spesso coinvolge diversi farmaci (Pedrosa *et al.*, 2019; Sadhasivam *et al.*, 2016). Questi trattamenti ripetuti hanno portato alla comparsa di ceppi resistenti agli antifungini, che sono stati largamente impiegati soprattutto per la crescente minaccia delle infezioni sistemiche da *Malassezia* spp. (Pedrosa *et al.*, 2019).

Tra i trattamenti più comuni si ritrovano i sali di zinco e i sali di selenio ma in numerosi casi devono essere impiegati antimicotici (Gupta *et al.*, 2004). Queste sostanze danno un evidente miglioramento delle lesioni cutanee da dermatite seborroica, forfora e pitiriasi versicolore che è accompagnato da una riduzione dei livelli di *Malassezia* a livello della cute e del cuoio capelluto (Gupta *et al.*, 2004).

I farmaci antifungini includono amfotericina B, vari derivati azolici, echinocandine, flucitosina. Amfotericina B è nefrotossica e sopprime inoltre la funzione del midollo osseo che si manifesta soprattutto con anemia. Gli azoli includono clotrimazolo, ketocanazolo, quest'ultimo soppiantato dai più efficaci, meno tossici derivati triazolici, quali il fluconazolo, l'isavuconazolo, l'itracon-

azolo, il posaconazolo e il voriconazolo. Gli effetti avversi delle echinocandine comprendono epatite e rash. I principali effetti avversi della flucitosina sono soppressione del midollo osseo (trombocitopenia e leucopenia), epatotossicità ed enterocoliti; il grado di soppressione del midollo osseo è proporzionale ai livelli sierici.

Amfotericina B, un farmaco efficace ma relativamente tossico, è stato a lungo il cardine della terapia antifungina per micosi invasive e gravi. Tuttavia, nuovi triazoli, più efficaci e meno tossici, e le echinocandine sono ora spesso consigliati come farmaci di prima linea per molte infezioni fungine invasive. Questi farmaci hanno notevolmente cambiato l'approccio alla terapia antifungina, a volte consentendo anche il trattamento orale delle micosi croniche.

Di solito, come primo trattamento, sono utilizzate preparazioni a base di sali di zinco, sali di selenio, glicol propilenico e composti con solfuro, che spesso risultano efficaci. Il trattamento topico prevede anche l'utilizzo di specifici antifungini, inclusi gli azoli e la terbinafina. Un disturbo più severo e diffuso necessita di un trattamento con antifungini per via orale (Gupta *et al.*, 2004; Vest and Krauland, 2020). Le infezioni sistemiche sono solitamente trattate per via endovenosa con amfotericina B, mentre fluconazolo, voriconazolo e posaconazolo non sono in grado di curare le infezioni sistemiche da *Malassezia*. La durata del trattamento non è definita, solitamente si fa un ciclo di 14 giorni di terapia antimicotica efficace dopo l'ultima emocoltura positiva (Theelen *et al.*, 2017).

M. sympodialis e *M. pachydermatis* sono le specie più sensibili ad amfotericina B, mentre *M. furfur* e *M. globosa* quelle meno sensibili. Itraconazolo e ketoconazolo risultano più attivi contro tutte

le specie di *Malassezia* mentre fluconazolo, voriconazolo e amfotericina B sono i meno attivi. La suscettibilità di voriconazolo è molto variabile tra i ceppi di *M. furfur* e i valori di MIC possono essere più alti di quelli riportati per altri funghi (ad esempio *Candida* spp. e/o *Aspergillus* spp.), mostrando così una minor efficacia per *M. furfur* (Cafarchia et al., 2015; Rojas et al., 2017). L'amfotericina B è molto attiva contro *M. pachydermatis* ma meno contro i ceppi di *M. furfur*, tra le specie maggiormente responsabili della fungemia. Una maggior efficacia di amfotericina B è stata trovata per i ceppi di *M. furfur* provenienti da pazienti già in terapia con fluconazolo, molto probabilmente grazie all'effetto sinergico degli azoli insieme ad AmB (Cafarchia et al., 2015). Per terbinafina le variazioni di attività contro le singole specie sono maggiori rispetto agli azoli; *M. furfur* è meno sensibile a terbinafina rispetto a *M. sympodialis* e a *M. pachydermatis* (Rojas et al., 2017). Per le echinocandine ci sono dati limitati e i valori di MIC per *M. furfur* devono ancora essere confermati in quanto le specie di *Malassezia* vengono considerate resistenti a questi farmaci (Arendrup et al., 2014; Fera et al., 2009).

La maggior parte delle patologie da *Malassezia* sono croniche e ricorrenti, quindi è spesso necessario una terapia di mantenimento, e che gli effetti collaterali del trattamento a lungo termine devono essere valutati rispetto ai potenziali benefici (Saunte et al., 2020), spesso infatti oltre agli antimicotici si deve ricorrere a corticosteroidi per via topica, che, però, a lungo termine portano ad effetti collaterali.

Diversi studi hanno dimostrato che l'uso off-label di inibitori della calcineurina per via topica è efficace come trattamento della dermatite seborroica, per esempio pimecerolimus e tacrolimus

che rappresentano la seconda scelta per il trattamento della dermatite seborroica oppure possono essere usati in caso di ricadute (Clark et al., 2015).

In generale queste ricadute favoriscono l'instaurarsi della resistenza agli antifungini (Theelen et al., 2018) e molte sono le evidenze di resistenza a certi farmaci. In particolare, è stata mostrata la resistenza di *M. pachydermatis* al fluconazolo, il fallimento della terapia con terbinafina per pitiriasi versicolore oppure il fallimento di posaconazolo e fluconazolo nel trattamento di infezioni da *M. furfur* suggerendo l'instaurarsi della resistenza (Latta et al., 2014; Choudhury et al., 2014).

Sostanze naturali, nuovi possibili trattamenti anti-*Malassezia*

Recenti studi hanno messo in evidenza come sia oli essenziali che sostanze isolate che estratti vegetali possano avere un ruolo importante nella cura di patologie dovute a *Malassezia*.

In particolare, gli oli essenziali (OE), sono considerati come potenziali bersagli per lo sviluppo di antifungini naturali sicuri (Barac et al., 2018). Chimicamente, sono costituiti da complesse miscele di composti appartenenti a varie classi chimiche: la maggior parte sono terpeni, derivati con funzioni acide, alcoli, aldeidi, oltre a un numero più limitato di derivati non terpenici come l'eugenolo, l'aldeide cinnamica e il safrano, derivati con solfo e azoto.

Uno dei primi studi ha evidenziato come lo xantorizzolo ((R)-5-(1,5-dimetil-4-esenil)-o-cresolo (figura 2), un terpene isolato da diverse specie di curcuma edibili, in particolare da *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (Zingiberaceae) possa avere un ruolo importante nel combattere le patologie da *Malassezia*. Infatti questo sesquiterpene isolato dalla frazione vo-

latile della curcuma ha mostrato attività battericida, attività anti-Candida, e anche l'abilità di prevenire e rimuovere il biofilm creato da *Streptococcus mutans*. In particolare lo xantorizzolo è attivo nei confronti di *M. furfur* e *M. pachydermatis*. I test sono stati condotti *in vitro* usando il metodo di microdiluizione del brodo sono stati eseguiti per valutare la concentrazione minima inibente (MIC) e la concentrazione minima fungicida (MFC). La MIC trovata per le due specie di *Malassezia* era 1,25 µg/mL e 0,25 µg/mL, rispettivamente.

Erbe ed estratti
da agricoltura biologica

BIOPLANTA

una filiera controllata
per un BIO sicuro

www.bioplanta.it
Tel: 393 3547527 - 329 9211379

Inoltre gli stessi autori hanno anche calcolato la MFC, rispettivamente di 5 µg/mL e 2,5 µg/mL (Rukayadi *et al.*, 2007).

Diversi studi successivi hanno riportato l'azione *in vitro* di oli essenziali nei confronti di diverse specie di *Malassezia*, come riportato in tabella 2.

L'olio essenziale di chiodi di garofano è stato molto attivo nei confronti di *M. furfur* e *M. pachydermatis*, con azione fungistatica a una concentrazione pari 0,312 µL/mL mentre a concentrazioni più alte, riportate in tabella 2, è fungicida (0,625 µL/mL) (Shahi *et al.*, 2015).

L'olio essenziale di mirto è risultato meno attivo, ma interessante nel trattamento e profilassi

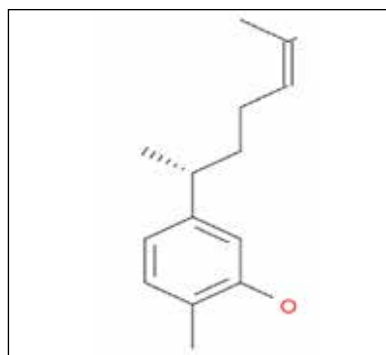


Figura 2. Struttura dello xantorizolo

della pitiriasi versicolore perché ha rappresentato un trattamento sicuro, meno costoso, non epatotossico e nefrotossico. Nello studio sono state valutate le attività su ceppi ottenuti da 41 pazienti

con diagnosi di pitiriasi versicolor che non utilizzavano alcun trattamento da due settimane. L'inibizione della crescita fungina con l'olio essenziale di mirto è risultata efficace nel 96% di *M. furfur* isolato, nel 83% di *M. sympodialis*, 78% di *M. slooffiae*, 78% di *M. globosa*, 75% di *M. obtusa*, 73% di *M. japonica* e 62% di *M. restricta* (Barac *et al.*, 2018).

Uno studio portato avanti da Santomauro e collaboratori ha valutato l'attività antimicotica sia in fase di vapore che con la tecnica della microdiluzione, contro alcune specie di *Malassezia* testando l'efficacia dell'olio essenziale di *Artemisia annua* L. L'olio essenziale era composto principalmente da monoterpene, che rappresentano circa l'88% della composizione totale, e i composti ossigenati (circa 74%) sono la canfora (25,2%), 1,8-cineolo (20%) e l'artemisia ketone (12%). Nella fase vapore, i monoterpene rappresentano oltre il 98% dei costituenti, di cui α-pinene è il principale costituente (22%), seguito da 1,8-cineolo e canfene. Nel complesso, i valori di MIC ottenuti dal saggio di diffusione del vapore sono stati inferiori a quelli ottenuti con il metodo liquido (Santomauro *et al.*, 2018).

Alcuni oli essenziali sono stati testati sull'uomo. In particolare sono state testate due formulazioni (uno shampoo e una crema) contro la pitiriasi versicolore contenenti l'olio essenziale di *Cymbopogon citratus*. Le indagini hanno rilevato che questo olio essenziale alla concentrazione di 1,25 µL/mL è in grado di inibire la crescita di *Malassezia* spp. del 100%, e che questa inibizione è dovuta a un'interazione tra l'olio e l'ergosterolo, componente essenziale della membrana fungina (Carmo *et al.*, 2013). Lo studio comprendeva 96 volontari con diagnosi di pitiriasi versicolore, di questi 20 hanno partecipato allo studio di fase I e 76 a quello

Autori e anno	Specie vegetale	Nome comune	Principali componenti	Specie di <i>Malassezia</i>	MIC
Carmo <i>et al.</i> , 2013	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf (Poaceae)	Lemon grass	Geraniolo, citronellolo	<i>M. sympodialis</i>	1,25 µL/mL
Sadhasivam <i>et al.</i> , 2016	<i>Boswellia serrata</i> Roxb. Ex Colebr (Burseraceae)	Incenso	α-thujene, α-cimene, sabinene	<i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i>	20 µL/mL 16 µL/mL
Shahi <i>et al.</i> , 2015	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae)	Chiodi di garofano	eugenolo, β-cariofillene	<i>M. furfur</i> <i>M. pachydermatis</i>	0,625 µL/mL 0,625 µL/mL
Barac <i>et al.</i> , 2018	<i>Myrtus communis</i> L. (Myrtaceae)	Mirto	acetato di geranile, 1,8-cineolo, α-terpineolo, acetato di mirtenile,	<i>M. furfur</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. slooffiae</i> <i>M. globosa</i> <i>M. obtusa</i> <i>M. japonica</i> <i>M. restricta</i>	31,25 µL/mL 62,5 µL/mL 31,25 µL/mL 31,25 µL/mL 31,25 µL/mL 62,5 µL/mL 31,25 µL/mL 125,0 µL/mL
Santomauro <i>et al.</i> , 2018	<i>Artemisia annua</i> L. (Asteraceae)	Assenzio cinese, dolce Anna	canfora, 1,8-cineolo, artemisia ketone	<i>M. furfur</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. slooffiae</i> <i>M. globosa</i>	1,3 µL/mL 1,1 µL/mL 0,52 µL/mL 0,392 µL/mL
Vinciguerra <i>et al.</i> , 2018	<i>Origanum vulgare</i> L. (Lamiaceae)	Origano	timolo, α-terpinene, α-cimene, carvacrolo	<i>M. furfur</i>	780 µL/mL
	<i>Thymus vulgaris</i> L. (Lamiaceae)	Timo	α-cimene, timolo, carvacrolo	<i>M. furfur</i>	920 µL/mL

Tabella 2. Attività MIC di alcuni oli essenziali contro *Malassezia* spp. (MIC= minima contrazione inibente)

di fase II. Al termine della fase I, volta a valutare la sicurezza delle formulazioni contenenti l'olio essenziale di *C. citratus*, è stato avviato uno studio randomizzato e comparativo di fase II. I pazienti erano stati istruiti a utilizzare entrambe le formulazioni, sia lo

shampoo che la crema contenenti entrambi 1,25 µg/mL di olio essenziale di *C. citratus*. Nella fase II c'è stato anche un gruppo di controllo, composto da 29 volontari, che ha usato le stesse formulazioni contenenti, però, il 2% di ketoconazolo. Nella fase II,

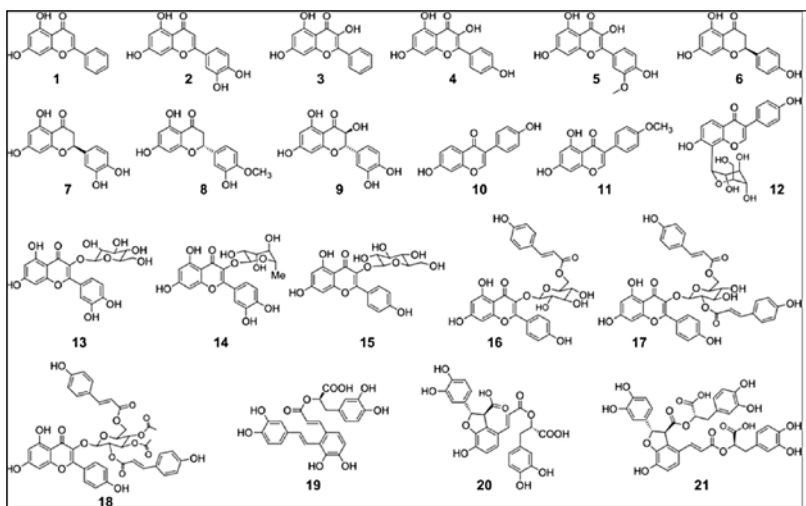
dopo il trattamento c'è stata una risposta terapeutica rilevante in entrambi i gruppi, anche se i dati hanno evidenziato differenze tra il gruppo che ha utilizzato le formulazioni contenenti l'olio essenziale e quello di controllo che utilizzava le formulazioni conten-

Autori	Specie vegetale	Porzioni della pianta	Costituenti identificati	Specie di <i>Malassezia</i>	MIC	MFC
Filip <i>et al.</i> , 2010	<i>Ilex paraguariensis</i> L. (mate, Aquifoliaceae)	Foglie	Acido clorogenico 3,4- DCQ 3,5-DCQ 4,5- DCQ Caffeina Teobromina	<i>M. furfur</i>	Non riportata	Non riportata
Onlom <i>et al.</i> , 2013	<i>Asparagus racemosus</i> L. (asparago racemoso, Asparagaceae)	Radici	Estratto etanologico sgrassato	<i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i>	25 µg/mL 25 µg/mL	25 µg/mL 25 µg/mL
		Radici	Estratto arricchito di saponine	<i>M. furfur</i> <i>M. globosa</i>	0,39 µg/mL 0,19 µg/mL	0,78 µg/mL 0,39 µg/mL
Simonetti <i>et al.</i> , 2016	<i>Vitis vinifera</i> L. (vite, Vitaceae)	Semi	Estratto MP annata 2012 in EtOH/H ₂ O (7.3 v/v)	<i>M. furfur</i>	64 µg/mL	
		Semi	Estratto ITA annata 2012 in EtOH/H ₂ O (7:3 v/v)	<i>M. furfur</i>	81 µg/mL	
Han <i>et al.</i> , 2017	<i>Castanea crenata</i> Siebold & Zucc. (castagno giapponese, Fagaceae)	Riccio	<i>Castanea crenata</i> estratto del riccio 3%	<i>M. restricta</i>	62,5~125 µg/mL	
				<i>M. globosa</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. slooffiae</i>	500~1,000 µg/mL NR NR	
	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (liquirizia, Fabaceae)	Radice	Estratto solubile in olio 1%	<i>M. restricta</i>	62,5~125 µg/mL	
				<i>M. globosa</i> <i>M. sympodialis</i> <i>M. slooffiae</i>	250~500 µg/mL 500 µg/mL 1,000 µg/mL	
Kulkarni <i>et al.</i> , 2020	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L. (fieno greco, Fabaceae)	Foglie	Formulazione in gel contenente il 30% dell'estratto	<i>M. furfur</i>	Non riportata	Non riportata

(MIC= minima contrazione inibente; MCF= minima concentrazione fungicida; DCQ= dicafeoylquinic acid; NR=non è stata rilevata attività antifungina)

Tabella 3. Attività di estratti vegetali contro *Malassezia* spp.

Fig. 4 Strutture dei 21 polifenoli naturali testati.



ti ketoconazolo. La differenza è sorta sulla sicurezza e tollerabilità, poiché il gruppo di controllo ha riferito di avere mal di testa durante l'utilizzo dello shampoo e tale disturbo non ha permesso di terminare il trattamento (Carmo *et al.*, 2013). In conclusione, questo studio ha confermato l'attività dell'olio essenziali di *C. citratus* nelle due formulazioni che hanno presentato minori effetti collaterali minori, basso costo e maggiore sicurezza per la popolazione rispetto a ketoconazolo o amfotericina b. Le formulazioni di shampoo e crema di olio essenziale di *C. citratus* hanno mostrato un interessante rapporto costo/beneficio in quanto i valori erano compatibili con le formulazioni contenenti ketoconazolo (Carmo *et al.*, 2013).

In un secondo studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e condotto su 30 volontari thailandesi affetti da forfora. La lozione è stata formulata con l'olio essenziale di un'altra specie di *Cymbopogon*, il lemon grass dell'India orientale (*Cymbopogon flexuosus* (Nees ex Steud.) W. Watson). I pazienti hanno utilizzato la lozione per 2 volte al giorno e ne è stata valutata l'efficacia, attraverso la scala D-Squame, dopo 7 e 14 giorni di trattamento. Le lozioni di lemon grass al 5, 10 e 15% hanno ridotto significativamente la forfora dopo 7 giorni di trattamento, rispettivamente del 33,

75 e 52%; l'effetto è aumentato ulteriormente dopo 14 giorni di trattamento riportando la lozione al 10% come la più efficace (Chaisripipat *et al.*, 2015).

Oltre agli oli essenziali, anche alcuni estratti vegetali sono stati testati per l'attività nei confronti di specie di *Malassezia*, come riportato in tabella 3.

Un estratto acquoso secco di mate (DER 10: 3,22) ha mostrato un'attività inibitoria contro *M. furfur* ad una concentrazione pari a 1000 mg/mL. Questi risultati hanno mostrato che dopo nove giorni di trattamento, l'estratto di mate mostrava un'inibizione paragonabile a quella che si ottiene con ketoconazolo (Fig. 3) (Filip *et al.*, 2010).

Nello studio di Onlom *et al.* sono stati valutati estratti di radici di asparago racemoso contro *M. furfur* e *M. globosa*. In particolare sono stati testati due estratti, l'etanolico sgrassato e un estratto arricchito di saponine steroidee, denominate shatavarine

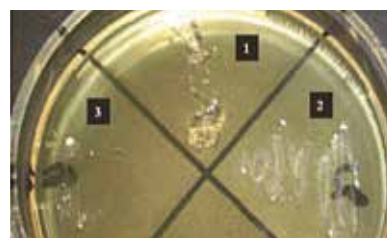


Fig. 3 Crescita di *M. furfur* dopo il trattamento con: (1) ketoconazolo 5,12 µg/mL, (2) un tampone fosfato salino e (3) Decotto di mate 1000mg/mL per 9 giorni. I risultati rappresentano de esperimenti separati (Filip *et al.*, 2010).

I-IV. Entrambi gli estratti che hanno mostrato attività antimicotica contro *M. furfur* e *M. globosa* (Onlom *et al.*, 2014).

In un altro studio Simonetti *et al.* sono stati testati estratti di semi d'uva provenienti da diverse coltivazioni di *Vitis vinifera* contro ceppi di *Trichophyton mentagrophytes*, di *Microsporum gypseum*, di *Microsporum canis* e di *Malassezia furfur*. I campioni utilizzati nello studio provengono da diverse cultivar di *V. vinifera*: Michele Palieri (MP), Italia (ITA), uva da tavola (Red Globe), Victoria, Negroamaro e Pinot (Simonetti *et al.*, 2016, Simonetti *et al.*, 2014).

Han *et al.*, ha studiato l'attività anti-*Malassezia* di diversi estratti vegetali commerciali. Nello studio di Han *et al.* è stata valutata la suscettibilità *in vitro* di *M. restricta* e *M. globosa* e in particolare due hanno presentato una azione interessante, quello ottenuto da *Castanea crenata* L. e l'estratto solubile in olio di *Glycyrrhiza glabra* (Han *et al.*, 2017).

Infine, lo studio di Kulkarni *et al.* riporta l'attività degli estratti acquosi ed etanolici di fieno greco, nei confronti di *M. furfur*. Le foglie di fieno greco sono state selezionate sulla base del loro contenuto di flavonoidi come la quercetina, la vitexina e il loro glicosidi, composti fenolici e acido ascorbico che hanno dimostrato, oltre ad azioni già conosciute come attività antimicrobica, antinfiammatoria e antiossidante, anche attività contro *M. furfur*. In particolare, l'estratto acquoso è stato selezionato per lo sviluppo della formulazione di gel al 10%, 20% e 30% di estratto e alginato di sodio come agente gelificante. Alle formulazioni sono state aggiunte metil e propil parabene come conservanti antibatterici, glicerina come umettante e olio di citronella come fragranza per mascherare l'odore caratteristico dell'estratto di foglie di fieno greco. Le for-

mulazioni con il 20% di estratto sono denominate formulazioni F1, F2 e F3, mentre quelle con il 30% sono state denominate F4, F5 e F6. La formulazione F5 ha mostrato un rilascio maggiore di estratto e un'attività antiforfora *in vitro* significativamente migliore per questo è stata poi utilizzata per test *in vivo* sulla cute dei conigli albini neozelandesi. L'applicazione della formulazione F5 sulla pelle di questi conigli non ha portato ad alcun eritema o edema rispetto all'applicazione del placebo e potrebbe rappresentare una buona alternativa alle formulazioni topiche di ketoconazolo al 2% attualmente disponibili sul mercato (Kulkarni *et al.*, 2020).

Infine, recentemente, alcuni composti polifenolici sono stati

Inhibition data of hCA I, hCA II, and MgCA with polyphenols 1-21 and the standard sulfonamide inhibitor acetazolamide (AAZ) from a stopped flow CO ₂ hydrase assay. ^[37]			
Compound	hCA I ^[38]		MgCA
	hCA I ^[38]	K _i [μM] ^[38] hCA II ^[38]	
1 Chrysin	>100	>100	8.7
2 Luteolin	>100	3.7	7.6
3 Galangin	>100	>100	8.5
4 Kaempferol	>100	9.5	8.6
5 Isorhamnetin	>100	>100	2.3
6 Naringenin	>100	>100	8.6
7 Eriodictyol	>100	>100	7.6
8 Hesperitin	>100	>100	4.1
9 Taxifolin	>100	>100	4.8
10 Daidzein	>100	>100	9.1
11 Biochanin A	>100	>100	8.9
12 Puerarin	>100	>100	3.7
13 Quercetin-3-O-glucoside	>100	6.2	3.7
14 Quercetin-3-O-rhamnoside	>100	6.4	7.7
15 Kaempferol-3-O-glucoside	>100	0.2	5.3
16 Tilioside	>100	>100	6.6
17 Kaempferol-3-O-(2",6"-di-E-p-coumaroyl)-β-glucopyranoside	>100	8.8	4.3
18 Kaempferol-3-O-(3",4"-diacetyl-2",6"-di-E-p-coumaroyl)-β-glucopyranoside	>100	6.9	4.2
19 Salvianolic acid A	>100	9.6	0.9
20 Lithospermic acid	>100	>100	3.3
21 Salvianolic acid B	>100	>100	2.6
Phenol	10.2	5.5	65.0
AAZ	0.25	0.01	74.0

Tab. 4. Risultati dell'inibizione dell'enzima anidrasi β-carbonica della *Malassezia* da parte dei polifenoli 1-21 riportati in Figura 4

BIO CHAMPION

PROBIOS
BIOLOGICO
dal 1978

TUTTA LA FORZA DELLA NATURA
Obiettivo equilibrio

WWW.PROBIOS.IT
SEGUICI SU [social media icons]

testati per l'azione anti-*Malassezia* impiegando l'enzima anidraasi β -carbonica della *Malassezia*. Ventuno polifenoli naturali (1-21) come flavoni, flavonoli sono stati "testati" come inibitori di questo enzima (Figura 4). I risultati ottenuti dall'inibizione dell'enzima sono riportati in tabella 4. Tutti i polifenoli testati si sono dimostrati attivi nell'inibire l'isoenzima del fungo con costanti di inibizione compresa tra 0,9 e 9,1 μ M. Inoltre, gli stessi hanno dimostrato un'elevata selettività per l'enzima (Nocentini *et al.*, 2018).

* **Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff", Università degli Studi di Firenze**

** **Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze**

Bibliografia

Arendrup, M., Boekhout, T., Akova, M., Meis, J., Cornely, O. and Lortholary, O., 2014. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 20:76-98.

Ashbee, H. and Evans, E., 2002. Immunology of Diseases Associated with *Malassezia* Species. *Clinical Microbiology Reviews*, 15:21-57.

Barac, A., Donadu, M., Usai, D., Spiric, V., Mazzarello, V., Zanetti, S., Aleksic, E., Stevanovic, G., Nikolic, N. and Rubino, S., 2018. Antifungal activity of *Myrtus communis* against *Malassezia* sp. isolated from the skin of patients with pityriasis versicolor. *Infection*, 46(2): 253-257.

Böhmová, E., Čonková, E., Sihelská, Z. and Harčárová, M., 2018. Diagnostics of *Malassezia* Species: A Review. *Folia Veterinaria*, 62:19-29

Cafarchia C, Iatta R, Immediato D, Puttili MR, Otranto D. Azole susceptibility of *Malassezia pachydermatis* and *Malassezia furfur* and tentative epidemiological cut-off values. 2015; *Med Mycol*. 53: 743-748.

Chaisripipat, W., Lourith, N. and Kanlayavatanakul, M., 2015. Anti-dandruff Hair Tonic Containing Lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*) Oil. *Complementary Medicine Research*, 22(4) :226-229.

Choudhury S, Marte RL. *Malassezia pachydermatis* fungaemia in an adult on posaconazole prophylaxis for acute myeloid leukaemia. *Pathology*. 2014; 46: 466-467.

Clark, W. G., Pope, M. S. and Jaboori, A. K., 2015. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. *American Family Physician*, 91:185-190.

Donato, R., Sacco, C., Pini, G. and Bilia, A., 2020. Antifungal activity of different es-

sential oils against *Malassezia* pathogenic species. *Journal of Ethnopharmacology*, 249:112376

Fera MT, La Camera E, De Sarro A. New triazoles and echinocandins; mode of action, *in vitro* activity and mechanisms of resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009; 7:981-998

Filip, R., Davicino, R. and Anesini, C., 2009. Antifungal activity of the aqueous extract of *Ilex paraguariensis* against *Malassezia furfur*. *Phytotherapy Research*. 24: 715-719.

Gaitanis, G., Magiatis, P., Stathopoulou, K., Bassukas, I., Alexopoulos, E., Velegraki, A. and Skaltsounis, A., 2008. AhR Ligands, Malassezin, and Indolo[3,2-b] Carbazole are Selectively Produced by *Malassezia furfur* Strains Isolated from Seborrheic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*, 128:1620-1625.

Gupta, A., Batra, R., Bluhm, R., Boekhout, T. and Dawson, T., 2004. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 51:785-798.

Han, S., Hur, M., Kim, M., Jung, W., Park, M., Kim, J., Shin, H., Choe, Y., Ahn, K. and Lee, Y., 2017. In Vitro Anti-*Malassezia* Activity of *Castanea crenata* Shell and Oil-Soluble-Glycyrrhiza Extracts. *Annals of Dermatology*, 29(3): 321.

Hay, R., 2011. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. *British Journal of Dermatology*, 165:2-8.

Iatta R, Figueredo LA, Montagna MT, Otranto D, Cafarchia C. In vitro antifungal susceptibility of *Malassezia furfur* from bloodstream infections. *J Med Microbiol*. 2014, 64:1467-1473

Kulkarni, M., Hastak, V., Jadhav, V. and Date, A., 2020. Fenugreek Leaf Extract and Its Gel Formulation Show Activity Against *Malassezia furfur*. *ASSAY and Drug Development Technologies*, 18(1): 45-55.

Mondello F., 2008. Funghi patogeni per l'uomo: generalità e prospettive. Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 08/10

Nocentini, A., Bua, S., Del Prete, S., Heravi, Y., Saboury, A., Karioti, A., Bilia, A., Capasso, C., Gratteri, P. and Supuran, C., 2018. Natural Polyphenols Selectively Inhibit β -Carbonic Anhydrase from the Dandruff-Producing Fungus *Malassezia globosa*: Activity and Modeling Studies. *ChemMedChem*, 13(8): 816-823.

Onlom, C., Khanthawong, S., Waranuch, N. and Ingkaninan, K., 2014. In vitro anti-*Malassezia* activity and potential use in anti-dandruff formulation of *Asparagus racemosus*. *International Journal of Cosmetic Science*, 36: 74-78.

Paulino, L., 2017. New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota. *European Journal of Dermatology*, 27:4-7.

Pedrosa, A., Lisboa, C., Faria-Ramos, I., Silva, R., Ricardo, E., Teixeira-Santos, R., Miranda, I. and Rodrigues, A., 2019. Epidemiology and susceptibility profile to classic antifungals and over-the-counter products of *Malassezia* clinical isolates from a Por-

tuguese University Hospital: a prospective study. *Journal of Medical Microbiology*, 68:778-784.

Prohic, A., Sadikovic, T., Krupalija-Fazlic, M. and Kuskunovic-Vlahovljak, S., 2016. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *International Journal of Dermatology*, 55:494-504.

Rojas, F., Córdoba, S., de los Angeles Sosa, M., Zalazar, L., Fernández, M., Cattana, M., Alegre, L., Carrillo-Muñoz, A. and Giussiano, G., 2017. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycoses*, 60:104-111.

Rukayadi, Y. and Hwang, J., 2007. *In vitro* anti-*Malassezia* activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. *Letters in Applied Microbiology*, 44(2):126-130.

Sadhasivam, S., Palanivel, S. and Ghosh, S., 2016. Synergistic antimicrobial activity of *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr. (Burseraceae) essential oil with various azoles against pathogens associated with skin, scalp and nail infections. *Letters in Applied Microbiology*, 63:495-501.

Santomauro, F., Donato, R., Pini, G., Sacco, C., Ascrizzi, R. and Bilia, A., 2018. Liquid and Vapor-Phase Activity of *Artemisia annua* Essential Oil against Pathogenic *Malassezia* spp. *Planta Medica*, 84:160-167.

Saunte, D., Gaitanis, G. and Hay, R., 2020. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10:1-11.

Simonetti, G., Santamaria, A., D'Auria, F., Mulinaeci, N., Innocenti, M., Cecchini, F., Pericolini, E., Gabrielli, E., Panella, S., Antonacci, D., Palamara, A., Vecchiarelli, A. and Pasqua, G., 2014. Evaluation of Anti-Candida Activity of *Vitis vinifera* L. Seed Extracts Obtained from Wine and Table Cultivars. *BioMed Research International*, 2014; 1-11.

Simonetti, G., D'Auria, F., Mulinaeci, N., Innocenti, M., Antonacci, D., Angiolella, L., Santamaria, A., Valletta, A., Donati, L. and Pasqua, G., 2016. Anti-Dermatophyte and Anti-*Malassezia* Activity of Extracts Rich in Polymeric Flavan-3-ols Obtained from *Vitis vinifera* Seeds. *Phytotherapy Research*, 31:124-131.

Theelen, B., Cafarchia, C., Gaitanis, G., Bassukas, I., Boekhout, T. and Dawson, T., 2018. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Medical Mycology*, 56: S10-S25.

Tragiannidis A, Bisping G, Kohleer G, Groll AH. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. 2010. *Mycoses* 53:187-195.

Vest, B. and Krauland, K., 2020. *Malassezia Furfur*. [online] [Ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553091/). Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553091/>> [Accessed 11 May 2020].

White, T., Findley, K., Dawson, T., Scheynius, A., Boekhout, T., Cuomo, C., Xu, J. and Saunders, C., 2014. Fungi on the Skin: Dermatophytes and *Malassezia*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4:019802-a019802.