

Mecanismos de adherencia e invasión de dermatofitos a la piel

Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes

MARIA PAULINA URIBE¹, NORA CARDONA-CASTRO²

Forma de citar: Uribe MP, Cardona-Castro N. Mecanismos de adherencia e invasión de dermatofitos a la piel. Rev CES Med 2013; 27(1): 67-75

RESUMEN

A nivel mundial los dermatofitos son conocidos como unos de los principales patógenos causantes de infecciones en la piel. En la literatura médica se encuentra ampliamente documentado las manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas; sin embargo, su fisiopatología sigue siendo un área en el que aún queda mucho por saber, a pesar de múltiples experimentos y estudios llevados a cabo desde el siglo XX. Los mecanismos de adhesión y de invasión se relacionan con la producción de adhesinas específicas a receptores de la piel, proteasas, sibtolisinas, crecimiento longitudinal y transversal del hongo y a la identificación de genes codificadores de estas características. Se presenta a continuación una revisión sobre el mecanismo cómo estos hongos se adhieren e invaden la piel en los humanos.

PALABRAS CLAVE

Tiña

Fisiopatología

1 Residente de Dermatología Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Correo electrónico: pauliuribe@gmail.com

2 Médica M.Sc. PhD(c) I.C.M.T.-CES

Recibido: mayo 7 de 2012. **Revisado:** febrero 22 de 2013. **Aceptado:** marzo 1 de 2013.

Queratinocitos

Mecanismos de adherencia

Mecanismos de invasión

ABSTRACT

Dermatophytes are known for being one of the most common pathogens that causes skin infections around the world; although its clinical spectrum and management are widely investigated their physiopathology is still unknown. There are having been multiple investigations since 20th century, but the exact mechanisms of skin adherence and invasion is not completely understood yet. The adhesion and invasion mechanisms are related with the production of specific adhesins to skin receptors, proteases, sibi-lisinas, and transverse to longitudinal growth of the fungus, and the identification of the genes coding for these characteristics. Here, we present a summary of what is known until now of these mechanisms.

KEY WORDS

Tinea

Physiopathology

Keratinocytes

Mechanisms of skin adherence

Mechanisms of skin invasion

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo fue revisar los últimos avances en el conocimiento acerca de la fisiopatogénesis de las micosis cutáneas. Se hizo una búsqueda en bases de datos de artículos publicados hasta el año 2012, en inglés y español, y se escogieron los artículos más relevantes para incluirlos en esta revisión.

GENERALIDADES

Los dermatofitos son hongos queratinofílicos que probablemente aparecieron en la era mesozóica. Al principio vivían en el suelo, aunque posteriormente, a través del contacto frecuente con animales y humanos, algunas especies se adaptaron a los hospederos causando infección (1).

Por este origen los dermatofitos se clasifican en *geofílicos*, aquellos que se asocian principalmente con material queratinizado como el pelo, plumas, pezuñas y cuernos; mientras que los *zoofílicos* y *antropofílicos* tienen como hospederos animales o humanos, respectivamente, y son los agentes más frecuentes de micosis superficiales infectando el estrato córneo, el pelo, las garras o las uñas del hospedero (2). Los géneros más comúnmente involucrados en este tipo de infecciones son *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton* (3).

Las infecciones por dermatofitos tienen prevalencia mundial y son conocidas clínicamente como "tiñas", y pueden adquirir el nombre de la zona donde se localicen por ejemplo: "tiña pedis". La transmisión se puede dar por contacto directo con personas infectadas, suelos, animales o indirectamente a través del uso de fómites contaminados. La inoculación directa a través de piel no intacta ocurre principalmente en pacientes con algún grado de compromiso de su estado inmunológico (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Los dermatofitos son una de las causas de infecciones fúngicas más comunes. Es constante el surgimiento de nuevos datos epidemiológicos a través de diferentes autores y países. En México López- Martínez *et al.* identificaron como principal agente etiológico de tiñas, *Trichophyton rubrum* en 71,2 % de los casos y el principal sitio comprometido fue las uñas (5); por el contrario, en 1991 Vidotto *et al.* identificaron en Perú,

Microsporum canis en el 52,4 % de los casos y el diagnóstico principal fue tiña capitis (6).

PATOGÉNESIS

Aunque los dermatofitos tienen generalmente una localización superficial, la relación entre el hongo y su hospedero es compleja y continúa siendo poco entendida. A pesar de los múltiples estudios de biología molecular para tratar de dilucidar de manera concreta la función específica de las proteasas dermatofíticas, solo se han logrado avances muy puntuales en cuanto al mecanismo patogénico de dichos microorganismos. Dentro de los principales hallazgos se encuentran aquellos relacionados con la adhesión e invasión de los dermatofitos a la epidermis (7).

Adherencia

La adherencia de los microorganismos al tejido hospedero es un paso importante en el establecimiento de la mayoría de las infecciones y en las dermatofitosis es un prerrequisito. Se han desarrollado múltiples modelos experimentales para el estudio de la cinética de adherencia de los dermatofitos, estos experimentos se han llevado a cabo tanto *in vitro* como *ex vivo* (8).

Estos estudios han demostrado que la adherencia de las esporas a los tejidos del hospedero es tiempo – dependiente, lo que es seguido por la germinación y posterior invasión del estrato córneo en hifas en crecimiento y en múltiples direcciones (2). En 1987 Zurita y Hay observaron que la adherencia máxima de las arthroconidias de *Trichophyton sp* a los queratinocitos humanos en suspensión ocurría entre las tres y cuatro horas (9).

De la misma manera, Aljabre *et al.*, en 1993 usaron capas delgadas de estrato córneo y cultivos de queratinocitos humanos y demostraron la adherencia de la arthroconidia de *Trichophyton mentagrophytes* a las seis horas posterior al con-

tacto (10). La adherencia y germinación de *T. mentagrophytes* también ha sido estudiada en un modelo de lámina ungular, donde la adherencia y germinación se observaron a las seis horas post inoculación, con el crecimiento de múltiples hifas posteriormente a las 10 horas (11).

En cuanto a los modelos *ex vivo* llevados a cabo en extractos de epidermis de piel humana, la adherencia fue máxima a las 12 horas, la germinación inició a las 24 horas y la penetración del estrato córneo ocurrió tres días después (12).

En el 2007 Tabart *et al.* realizaron un modelo de adherencia altamente eficiente de *Microsporum canis*, para ello utilizaron una reconstrucción de epidermis inter folicular felina. La adherencia bajo estas condiciones también fue tiempo – dependiente iniciando a las dos horas y con un incremento a las seis horas post inoculación (13, 14).

Mediadores de la adherencia

La adherencia del hongo a la célula hospedera es mediada a través de adhesinas fúngicas y su interacción con los receptores de las células hospederas. Es muy poco lo que se conoce aún sobre los factores que median la adherencia de los dermatofitos (2).

Trichophyton rubrum y *T. mentagrophytes* expresan en la superficie de sus microconidias adhesinas específicas de carbohidratos que reconocen la manosa y la galactosa. Se cree que éstas pueden jugar un papel importante en el proceso de adhesión (15,16).

En un modelo realizado en el 2007 por Kaufman y colaboradores (17) en extractos de piel humana en los cuales se inoculó *T. mentagrophytes*, se observó cómo las arthroconidias despliegan unas fibrillas que se encargan de unir las estructuras fúngicas con la superficie de la piel. Estas fibrillas son largas cuando están en la parte más superficial del estrato córneo y cortas en las capas más profundas. Al parecer estas estructuras son

las encargadas de realizar el correcto anclaje del dermatofito a las células hospederas e impiden que se desconecten fácilmente por agresiones externas como el rascado, estas fibrillas también han sido llamadas adhesinas fibrilares.

En *M. canis* se ha demostrado también el papel de las proteasas, y las principales implicadas son de la familia de las subtilisinas (Subs). Esta asociación se demostró al utilizar un inhibidor de proteasa de serina llamado quimostatina, que disminuyó significativamente la adherencia de este dermatofito en extractos de epidermis perifolicular en felinos; posteriormente, mediante estudios de micro ensayos de RNA se demostró nuevamente el papel de estas subtilisinas en la adherencia, específicamente la Sub 3 (18,19).

Aparte de las subtilisinas en *M. canis* se han estudiado otras proteasas, algunas de ellas son metaloproteasas (Meps) de la familia de las fungilisinas; sin embargo, al parecer estas endoproteasas parecen tener un papel más tardío en el proceso de infección, y no como parte esencial en el proceso de adhesión, como se evidenció en el estudio realizado en los cobayos (20-22).

La exopeptidasa dipeptidil peptidasa es de particular importancia para la virulencia de los dermatofitos, ya que puede participar en la activación o inactivación de diversos péptidos en el extremo N – terminal donde actúa esta peptidasa. El interés de estudiar esta proteasa específica surgió de estudios en diferentes microorganismos patógenos en los que se ha demostrado su importancia como componente de la patogénesis. Dentro de estos microorganismos se destacan: *Histoplasma capsulatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus suis* y *Trypanosoma cruzi* (23-28).

El mecanismo preciso a través del cual las proteasas fúngicas participan en el proceso de adhesión no es del todo claro, y se plantean dos hipótesis las cuales surgen a través de las investigaciones realizadas en la levadura *Candida albicans*. Primero se cree que estas proteínas

pueden actuar como ligandos para la superficie de las células hospederas sin ninguna actividad enzimática; diferente a la segunda hipótesis, la cual plantea que estas proteasas podrían actuar como enzimas que generan cambios conformacionales en ciertos ligandos ubicados en las superficies fúngicas y de las células epidérmicas que facilitan la adherencia del dermatofito (29,30).

En contraste a la información que hay acerca de las proteasas, son muy pocos los estudios acerca de otras hidrolasas como las lipasas y las ceramidases que también son producidas por los dermatofitos (31,32).

En el 2001, Viani *et al.* demostraron en *M. canis* que a mayor actividad queratinolítica de las proteasas in vitro, más sintomáticas eran las lesiones, pero también lograban una resolución más rápida (33).

Las proteasas fúngicas son producidas en altos niveles cuando las fuentes de nitrógeno y carbono están compuestas por proteínas complejas. La actividad queratinolítica en los dermatofitos es inducida, probablemente, por la restricción en la suplenencia de nutrientes asimilables. La mayor o menor actividad de estas proteínas está determinada por mecanismos genéticos poco dilucidados. Se ha implicado el factor de transcripción de la familia GATA, ya que este factor induce la expresión de múltiples genes en respuesta a cambios en las fuentes de nitrógeno; además en *Trichophyton rubrum*, la expresión de endoproteasas se ha visto que es regulada por factor de transcripción dependiente de zinc, llamado PACC, el cual se activa con un pH elevado (34-37).

Invasión

En contraste a la adherencia de los dermatofitos, el proceso de invasión de estos microorganismos continúa siendo enigmático (2). Una vez el dermatofito se encuentra adherido a las células hospederas, las hifas comienzan su crecimiento

y se van anclando al hospedero al proyectarse de manera longitudinal y transversal por toda la superficie. Sin embargo, todo el proceso de invasión no se puede iniciar sin antes reducir los puentes de disulfuro que se encuentran en la red compacta de proteínas que componen los tejidos queratinizados.

Para llevar a cabo este proceso se descubrió que el gen *Ssu1* codifica una bomba de eflujo de sulfuro, y la excreción de éste permite la lisis de las proteínas, permitiendo así el acceso de las enzimas fúngicas a la queratina (38,39).

La degradación de proteínas por los dermatofitos a un pH neutral ocurre de manera similar en *Aspergillus* sp. Las subtilisinas y las fungalisinas digieren las proteínas en péptidos de cadena larga, los cuales posteriormente son convertidos a aminoácidos y péptidos de cadena corta por la acción sinérgica de las leucina aminopeptidasas (Lap 2), y las dipeptidil peptidasas (DppIV) (40). Una vez degradadas las proteínas de la queratina, quedan como resultado aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos, los cuales son fuente nutricional para la supervivencia de los dermatofitos (41).

Para que se lleve a cabo todo el proceso patogénico se debe desencadenar un proceso de respuesta inmune cuando se ha establecido el proceso de adherencia e invasión del dermatofito en la piel (6). La cantidad de inóculo requerida para desencadenar una infección espontánea no ha sido establecida. Algunos estudios in vivo del siglo pasado, demostraron que la dosis infectante en piel glabra es de seis conidias. En personas afectadas con una inmunidad normal, una respuesta de hipersensibilidad se desarrolla en 30 días con recuperación espontánea aproximadamente a los 50 días (42).

Generalmente, las infecciones causadas por dermatofitos, inducen una respuesta inmune adaptativa tipo Th1, con la consecuente producción de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón γ (INF γ). La

respuesta inmunológica varía entre las diferentes especies de dermatofitos, siendo más intensa cuando la infección es causada por dermatofitos zoofílicos o geofílicos y más débil cuando es por dermatofitos antropofílicos (43).

En 1994, Dahl y Grando sugirieron que una invasión débil por dermatofitos puede generar infección gracias a la unión del hongo a los componentes celulares o solubles del sistema inmune, garantizando la supervivencia en las capas más externas de la piel (44).

Se han reportado dos factores implicados en diferentes grados de respuesta inmunológica: el primer factor es el tipo de metabolitos y enzimas liberadas por el agente, -mientras más extrañas, mayor peso molecular y mayor complejidad del antígeno, la respuesta inmune va a ser más vigorosa-. El segundo factor es la inmunosupresión causada por los metabolitos en los dermatofitos antropofílicos, como ocurre con el manan de *Trichophyton rubrum* (45,46).

Algunos dermatofitos, como *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton tonsurans*, son altamente adaptables a los humanos y pueden evadir o silenciar la respuesta inmune. *T. rubrum* contiene manan en su pared celular, el cual está implicado en un fenómeno inmunosupresor. El manan en una forma dosis dependiente es capaz de inhibir in vitro la respuesta linfoproliferativa de los monocitos, también inhibe el recambio del estrato córneo, bien sea directamente o a través de la alteración de la función linfocitaria (47-49).

Las inmunoglobulinas también participan en la respuesta inmune. En las infecciones agudas se produce una respuesta inmune de tipo celular, mientras que en las infecciones crónicas se detectan altos niveles de Ig E e Ig G₄; estas subclases de inmunoglobulina se aumentan en infecciones crónicas con pobre respuesta inmune (50,51). En el cuadro 1 se resumen los mecanismos de infección y las enzimas y proteínas involucradas en el proceso.

Cuadro 1. Mecanismos de infección de dermatofitos

Dermatofito	Mecanismo	Proteínas/enzimas
<i>Trichophyton rubrum</i>	Adhesión	Adhesinas de carbohidratos: manosa y galactosa PACC ^a Subtilisinas
<i>Trichopyton mentagrophytes</i>	Adhesión	Adhesinas de carbohidratos: manosa, galactosa y subtilisinas
<i>Microsporum canis</i>	Adhesión	Subtilisinas, exopeptidasa dipeptidil peptidasa, metaloproteasas
<i>Microsporum canis</i>	Invasión	Sub 3 ^b , Fungalisinas
<i>Trichophyton rubrum</i>	Invasión	Fungalisinas, Dpp V ^c
<i>Trichopyton mentagrophytes</i>	Invasión	Fungalisinas
<i>Tricophyton tonsurans</i>	Invasión	Dpp V

^aPACC: Es un factor de transcripción dependiente de zinc, ^bSub: Subtilisina, ^cDpp V: dipeptidil peptidasas V

CONCLUSIONES

La patogénesis de los dermatofitos consta de tres pasos específicos: adhesión, invasión y respuesta inmune, de los cuales aún hay pocos avances y queda mucho por esclarecer. Los mecanismos de adhesión e invasión se empiezan a dilucidar con experimentos in vivo e in vitro que hasta ahora arrojan resultados que explican cómo se inicia y disemina la infección. Sin embargo, la respuesta inmune del hospedero es la que en última instancia juega un papel importante en la resolución o progreso de la infección. Prueba de ello se vive en la práctica con pacientes, en los que se puede observar un amplio espectro clínico, con características diferentes de patrón, severidad y progresión de la infección, producido por un mismo agente etiológico.

REFERENCIAS

- Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clin Dermatol* 2010; 28(2):185-9.
- Baldo A, Monod M, Mathy A, Cambier L, Bagut ET, Defaweux V, *et al.* Mechanisms of skin

adherence and invasion by dermatophytes. *Mycoses* 2012; 55(3):218-23.

- Gupta AK, Ryder JE, Chow M, Cooper EA. Dermatophytosis: the management of fungal infections. *Skin Med* 2005; 4(5):305-10.
- Hainer BL. Dermatophyte infections. *Am Fam Physician* 2003; 67(1):101-8.
- López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, Méndez-Tovar LJ. Dynamics of dermatophytosis frequency in Mexico: an analysis of 2084 cases. *Med Mycol* 2010; 48(3):476-9.
- Vidotto V, Garcia R, Ponce LM, Valverde M, Bruatto M. Dermatophytoses in Cusco (Peru). *Mycoses* 1991; 34(3-4):183-6.
- Vermout S, Tabart J, Baldo A, Mathy A, Losson B, Mignon B. Pathogenesis of dermatophytosis. *Mycopathologia* 2008; 166(5-6):267-75.
- Zurita J, Hay RJ. Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1987; 89(5):529-34



9. Aljabre SH, Richardson MD, Scott EM, Rashid A, Shankland GS. Adherence of arthroconidia and germlings of anthropophilic and zoophilic varieties of *Trichophyton mentagrophytes* to human corneocytes as an early event in the pathogenesis of dermatophytosis. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18(3):231-5.
10. Aljabre SH, Richardson MD, Scott EM, Shankland GS. Germination of *Trichophyton mentagrophytes* on human stratum corneum in vitro. *J Med Vet Mycol* 1992; 30(2):145-52.
11. Rashid A, Scott E, Richardson MD. Early events in the invasion of the human nail plate by *Trichophyton mentagrophytes*. *Br J Dermatol* 1995; 133(6):932-40.
12. Duek L, Kaufman G, Ullman Y, Berdicevsky I. The pathogenesis of dermatophyte infections in human skin sections. *J Infect* 2004; 48(2):175-80.
13. Tabart J, Baldo A, Vermout S, Nusgens B, Lapiere C, Losson B, et al. Reconstructed interfollicular feline epidermis as a model for *Microsporum canis* dermatophytosis. *J Med Microbiol* 2007; 56(Pt 7):971-5.
14. Baldo A, Tabart J, Vermout S, Mathy A, Collard A, Losson B, et al. Secreted subtilisins of *Microsporum canis* are involved in adherence of arthroconidia to feline corneocytes. *J Med Microbiol* 2008 ; 57(Pt 9):1152-6.
15. Esquenazi D, Alviano CS, de Souza W, Rozenental S. The influence of surface carbohydrates during in vitro infection of mammalian cells by the dermatophyte *Trichophyton rubrum*. *Res Microbiol* 2004; 155(3):144-53.
16. Esquenazi D, de Souza W, Alviano CS, Rozenental S. The role of surface carbohydrates on the interaction of microconidia of *Trichophyton mentagrophytes* with epithelial cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 20; 35(2):113-23.
17. Kaufman G, Horwitz BA, Duek L, Ullman Y, Berdicevsky I. Infection stages of the dermatophyte pathogen *Trichophyton*: microscopic characterization and proteolytic enzymes. *Med Mycol* 2007; 45(2):149-55.
18. Baldo A, Mathy A, Tabart J, Camponova P, Vermout S, Massart L, et al. Secreted subtilisin Sub3 from *Microsporum canis* is required for adherence to but not for invasion of the epidermis. *Br J Dermatol* 2010; 162(5):990-7.
19. Vermout S, Tabart J, Baldo A, Monod M, Losson B, Mignon B. RNA silencing in the dermatophyte *Microsporum canis*. *FEMS Microbiol Lett* 2007; 275(1):38-45
20. Brouta F, Descamps F, Monod M, Vermout S, Losson B, Mignon B. Secreted metalloprotease gene family of *Microsporum canis*. *Infect Immun* 2002; 70(10):5676-83.
21. Mathy A, Baldo A, Schoofs L, Cambier L, Defaweux V, Tabart J, et al. Fungalyisin and dipeptidyl-peptidase gene transcription in *Microsporum canis* strains isolated from symptomatic and asymptomatic cats. *Vet Microbiol* 2010;20; 146(1-2):179-82.
22. Vermout S, Baldo A, Tabart J, Losson B, Mignon B. Secreted dipeptidyl peptidases as potential virulence factors for *Microsporum canis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 54(3):299-308.
23. Nakayashiki H. RNA silencing in fungi: mechanisms and applications. *FEBS Lett* 2005; 579(26):5950-7.
24. Cooper KG, Zarnowski R, Woods JP. *Histoplasma capsulatum* encodes a dipeptidyl peptidase active against the mammalian immunoregulatory peptide, substance P. *PLoS One* 2009; 4(4):e5281.
25. Kumagai Y, Konishi K, Gomi T, Yagishita H, Yajima A, Yoshikawa M. Enzymatic properties



- of dipeptidyl aminopeptidase IV produced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* and its participation in virulence. *Infect Immun* 2000; 68(2):716-24.
26. Kumagai Y, Yagishita H, Yajima A, Okamoto T, Konishi K. Molecular mechanism for connective tissue destruction by dipeptidyl aminopeptidase IV produced by the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 2005; 73(5):2655-64.
 27. Ge J, Feng Y, Ji H, Zhang H, Zheng F, Wang C, *et al.* Inactivation of dipeptidyl peptidase IV attenuates the virulence of *Streptococcus suis* serotype 2 that causes streptococcal toxic shock syndrome. *Curr Microbiol* 2009; 59(3):248-55.
 28. Bastos IM, Grellier P, Martins NF, Cadavid-Restrepo G, de Souza-Ault MR, Augustyns K, *et al.* Molecular, functional and structural properties of the prolyl oligopeptidase of *Trypanosoma cruzi* (POP Tc80), which is required for parasite entry into mammalian cells. *Biochem J* 2005; 388(Pt 1):29-38.
 29. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67(3):400-28.
 30. Monod M, Borg-von Zepelin M. Secreted proteinases and other virulence mechanisms of *Candida albicans*. *Chem Immunol* 2002; 81:114-28.
 31. Hellgren L, Vincent J. Lipolytic activity of some dermatophytes. II. Isolation and characterisation of the lipase of *Epidermophyton floccosum*. *J Med Microbiol.* 1981; 14(3):347-50.
 32. Giddey K, Monod M, Barblan J, Potts A, Wari-del P, Zaugg C, *et al.* Comprehensive analysis of proteins secreted by *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton violaceum* under in vitro conditions. *J Proteome Res* 2007; 6(8):3081-92.
 33. Viani FC, Dos Santos JI, Paula CR, Larson CE, Gambale W. Production of extracellular enzymes by *Microsporium canis* and their role in its virulence. *Med Mycol* 2001; 39(5):463-8.
 34. Jousson O, Léchenne B, Bontems O, Capocchia S, Mignon B, Barblan J, *et al.* Multiplication of an ancestral gene encoding secreted fungalsin preceded species differentiation in the dermatophytes *Trichophyton* and *Microsporium*. *Microbiology* 2004; 150(Pt 2):301-10.
 35. Marzluf GA. Genetic regulation of nitrogen metabolism in the fungi. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61(1):17-32.
 36. Scazzocchio C. The fungal GATA factors. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3(2):126-31.
 37. Burmester A, Shelest E, Glöckner G, Heddergott C, Schindler S, Staib P, *et al.* Comparative and functional genomics provide insights into the pathogenicity of dermatophytic fungi. *Genome Biol* 2011; 19;12(1):R7.
 38. Kunert J. Effect of reducing agents on proteolytic and keratinolytic activity of enzymes of *Microsporium gypseum*. *Mycoses* 1992; 35(11-12):343-8.
 39. Léchenne B, Richard U, Zaugg C, Fratti M, Kunert J, Boulat O, *et al.* Sulphite efflux pumps in *Aspergillus fumigatus* and dermatophytes. *Microbiology* 2007; 153(Pt 3): 905-13
 40. Monod M, Capocchia S, Léchenne B, Zaugg C, Holdom M, Jousson O. Secreted proteases from pathogenic fungi. *Int J Med Microbiol* 2002 Oct; 292(5-6):405-19.
 41. Kunert J. Keratin decomposition by dermatophytes: evidence of the sulphitolysis of the protein. *Experientia* 1972; 28(9):1025-6.
 42. Jones HE. Immune response and host resistance of humans to dermatophyte infec-

- tion. J Am Acad Dermatol 1993; 28(5 Pt 1): S12-S18.
43. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. Clin Microbiol Rev 1995; 8(3):317-35.
44. Dahl MV, Grando SA. Chronic dermatophytosis: what is special about *Trichophyton rubrum*? Adv Dermatol 1994; 9:97-109; discussion 110-1.
45. Campos MR, Russo M, Gomes E, Almeida SR. Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with *Trichophyton rubrum*. Microbes Infect 2006; 8(2):372-9
46. Ogawa H, Summerbell RC, Clemons KV, Koga T, Ran YP, Rashid A, *et al.* Dermatophytes and host defence in cutaneous mycoses. Med Mycol 1998; 36 Suppl 1:166-73.
47. Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. J Invest Dermatol 1991; 96(5):657-61
48. M^cCarthy KG, Blake JS, Johnson KL, Dahl MV, Kalish RS. Human dermatophyte-responsive T-cell lines recognize cross-reactive antigens associated with mannose-rich glycoproteins. Exp Dermatol 1994; 3(2):66-71.
49. Grando SA, Hostager BS, Herron MJ, Dahl MV, Nelson RD. Binding of *Trichophyton rubrum* mannan to human monocytes in vitro. J Invest Dermatol 1992; 98(6):876-80.
50. Giddey K, Favre B, Quadroni M, Monod M. Closely related dermatophyte species produce different patterns of secreted proteins. FEMS Microbiol Lett 2007; 267(1):95-101.
51. Woodfolk JA, Wheatley LM, Piyasena RV, Benjamin DC, Platts-Mills TA. Trichophyton antigens associated with IgE antibodies and delayed type hypersensitivity. Sequence homology to two families of serine proteinases. J Biol Chem 1998 6; 273(45):29489-96.

