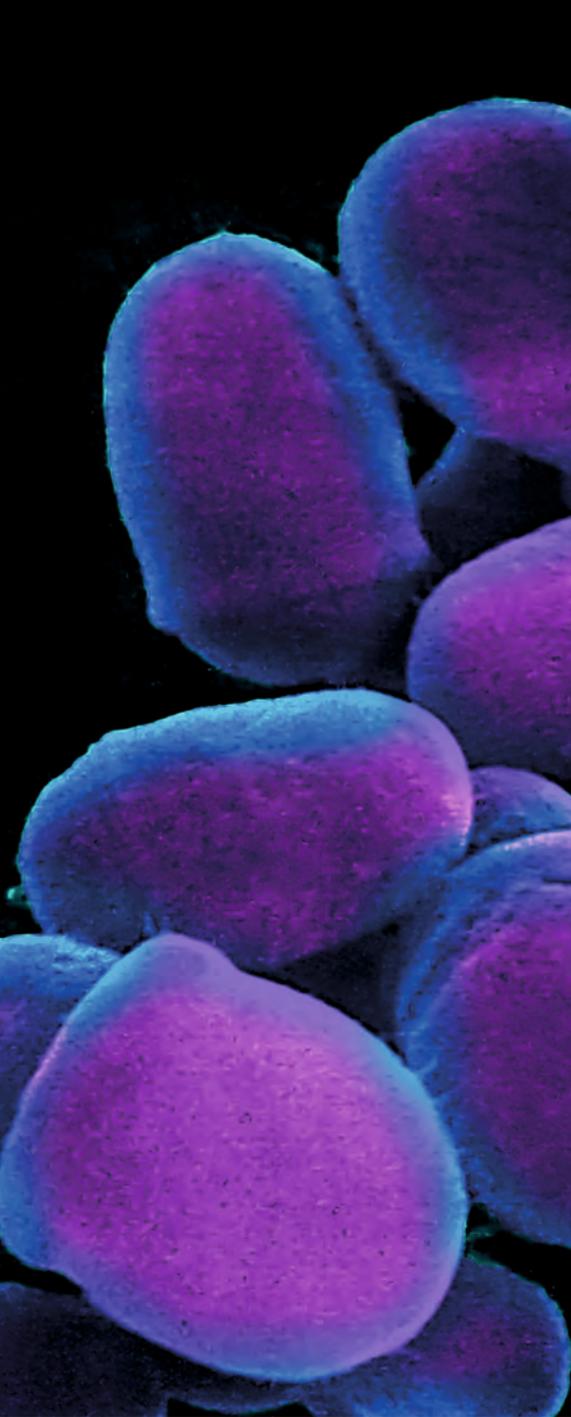




***Malassezia* y piel: ¿amigo o enemigo?**

***María Juliana Mantilla, Andrea Ríos-Navarro,
Maritza Torres y Adriana Marcela Celis***

*Grupo de Investigación Celular y Molecular de
Microorganismos Patógenos (CEMOP)
Departamento de Ciencias Biológicas (DCB)*

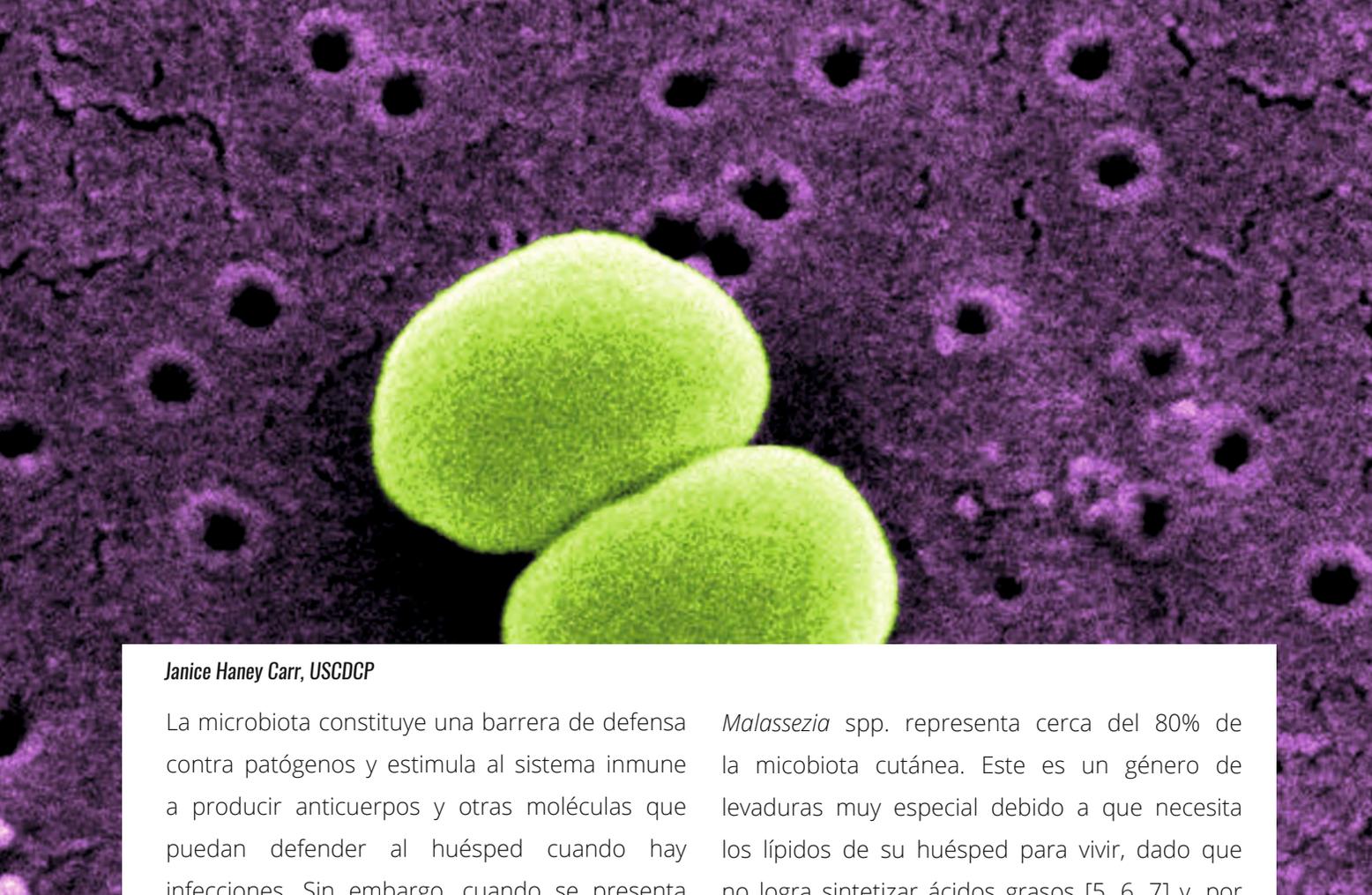


Janice Haney Carr, USCDCP

En el siguiente artículo, el grupo de investigación CEMOP hace una breve revisión sobre *Malassezia* spp., un género de levadura que representa cerca del 80% de la microbiota cutánea. Esta levadura es muy especial debido a que necesita los lípidos de su huésped para vivir y suele encontrarse en zonas del cuerpo humano como su cuero cabelludo, espalda, pecho y cara, en perfecta convivencia con nosotros, sus hospederos. Sin embargo, en ocasiones, cuando se presenta un desequilibrio (disbiosis) en las interacciones entre la microbiota y el hospedero (humanos y animales), *Malassezia* spp. es causante de afecciones como la pitiriasis versicolor, la caspa, la dermatitis seborreica y atópica, la foliculitis, entre otras. Incluso se ha descubierto, en investigaciones recientes, su participación y presencia en pacientes con enfermedades crónicas e inmunosuprimidos, por ejemplo, pacientes con enfermedad de Parkinson. En este texto, el grupo CEMOP expone sus principales estrategias de investigación para comprender el metabolismo de estas levaduras; entender cómo se relacionan con sus hospederos; qué sustancias secretan para interactuar; cuáles alérgenos y otras moléculas están implicadas en la virulencia; entre otros aspectos clave.

Normalmente las personas ignoran que el cuerpo humano alberga y tiene relaciones benéficas con una gran cantidad de microorganismos como bacterias, virus y hongos [1]. La piel es un órgano extenso que proporciona la primera barrera de protección contra agentes extraños y que ofrece un ambiente propicio para el establecimiento de múltiples poblaciones de microorganismos [2].

Este grupo de microorganismos, denominados microbiota, habita sobre la piel y es indispensable para generar relaciones tanto positivas (también llamadas relaciones simbióticas) como negativas.

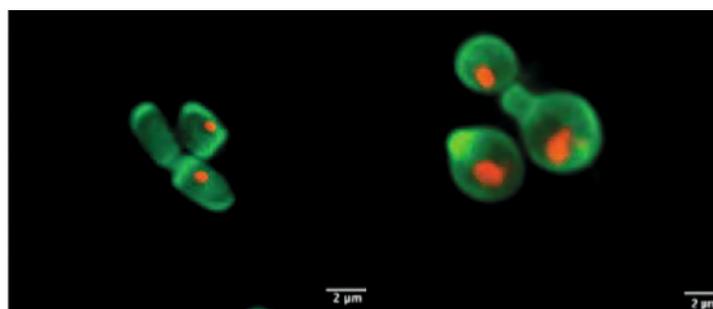


Janice Haney Carr, USCDCP

La microbiota constituye una barrera de defensa contra patógenos y estimula al sistema inmune a producir anticuerpos y otras moléculas que puedan defender al huésped cuando hay infecciones. Sin embargo, cuando se presenta un desequilibrio (disbiosis) en las interacciones entre la microbiota y el hospedero (humanos y animales), a causa de cambios en la temperatura, pH, humedad, higiene, cantidad de sebo y otros factores, se genera un efecto negativo sobre el bienestar del huésped, lo que desencadena la aparición de enfermedades en la piel [1,3].

Estudios recientes mencionan que la microbiota de la piel se encuentra compuesta principalmente por bacterias como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium spp.* y *Propionibacterium spp.* (*Cutibacterium spp.*) [3]; virus como papilomavirus, herpes simple, virus del molusco contagioso, entre otros [4]; y hongos de los géneros *Aspergillus spp.*, *Rhodotorula spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.* y *Malassezia spp.* [1, 3].

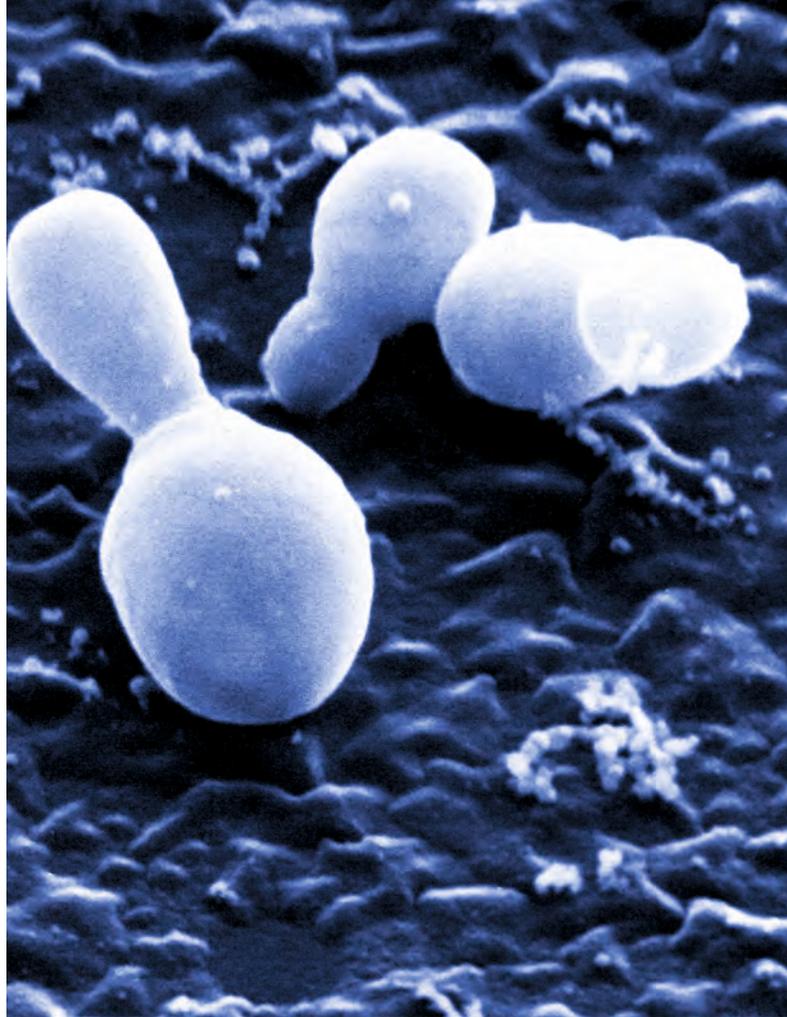
Malassezia spp. representa cerca del 80% de la microbiota cutánea. Este es un género de levaduras muy especial debido a que necesita los lípidos de su huésped para vivir, dado que no logra sintetizar ácidos grasos [5, 6, 7] y, por ende, se encuentran normalmente en zonas con alto contenido de sebo como el cuero cabelludo, la espalda, el pecho y la cara [8]. Además, la piel está compuesta por folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas, estas últimas contienen un alto y diverso contenido de lípidos, lo que hace de ellas un lugar perfecto para el óptimo crecimiento y desarrollo de estas levaduras [8].



Levaduras del género *Malassezia spp.* teñidas con blanco de calcoflúor (color verde). A) *M. pachydermatis* y B) *M. globosa*. En rojo se observan los organelos de almacenamiento de lípidos teñidos con Nile Red (lipid-droplets) [9].

A finales del siglo XIX, este género de levaduras fue reconocido dentro del género *Pytirosporum* y ha sido objeto de diversas revisiones taxonómicas [10]. En la actualidad, se ubica dentro del género *Malassezia* y se encuentra representado por veintiún especies [11] que, en su mayoría, colonizan la piel de mamíferos (incluido el humano) y aves. Algunas de las especies más frecuentes de *Malassezia* son *M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis* y *M. furfur*, las cuales son principalmente comensales de la piel, es decir, no causan aparente «molestia» o síntomas de enfermedad [12]. La densidad y diversidad de las especies puede cambiar dependiendo de la edad y el género del individuo, siempre teniendo como base de dicho comportamiento la actividad de las glándulas sebáceas en desarrollo [10].

Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos por los cuales la levadura se transforma en nuestro enemigo, y se tienen dudas de por qué esta levadura afecta a algunos individuos y a otros no [13], se ha sugerido un fuerte protagonismo de su metabolismo lipídico; en el que, en condiciones de desequilibrio, las enzimas lipasas extracelulares que sintetiza *Malassezia* rompen los triglicéridos de la piel y generan compuestos con efectos negativos, como el ácido oleico, capaces de penetrar en las capas superficiales del cuero cabelludo y de otros sitios anatómicos [13-18].



Janice Haney Carr, USCDCP

Malassezia cuenta en su genoma con un amplio repertorio de genes que codifican para enzimas lipolíticas incluidas las fosfolipasas, estererasas y liso-fosfolipasas, que ayudan a utilizar de manera eficiente los ácidos grasos provenientes del huésped [6]. Se ha descrito también la actividad proteínica involucrada en la invasión de tejidos de su hospedero [18]. Por otra parte, existe evidencia de que, *Malassezia* puede sentir la radiación solar y adaptar su metabolismo a través de la síntesis diferencial de melanina (pigmento que produce la coloración de la piel) y compuestos indólicos fotoprotectores [14]. En este sentido, se conocen los siguientes compuestos: Malassezina, Pityriacitrina, Pityrialactona, Malassezindol A, Keto-malassezina entre otros [19].

En el escenario clínico, esta levadura ha sido relacionada con diferentes entidades dermatológicas en humanos como: pitiriasis versicolor, caspa, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, foliculitis, psoriasis, entre otras. Además, *M. furfur*, *M. pachydermatis* y *M. sympodialis* pueden ser agentes oportunistas asociados con infecciones que se diseminan por el torrente sanguíneo en individuos inmunocomprometidos o neonatos con bajo peso al nacer que requieren soluciones lipídicas de soporte nutricional. Pero este género de levaduras no solo afecta a humanos, también animales como perros y gatos, en condiciones asociadas con infecciones conocidas como otitis micótica y dermatitis [8, 14].

También es interesante el reciente descubrimiento de la relación de estas levaduras con condiciones crónicas como la enfermedad de Parkinson, posiblemente porque durante el desarrollo de esta patología se ha evidenciado que, la disponibilidad de lípidos aumenta dentro de las células humanas, lo que proporciona un entorno adecuado para el establecimiento de *Malassezia*; además, se ha encontrado una estrecha relación entre la enfermedad de Parkinson y el desarrollo de dermatitis seborreica [20]. Otro hallazgo importante en la relación de Parkinson con *Malassezia* es la producción de melanina por parte de la levadura a partir de L-DOPA (compuesto que se encuentra en la sustancia negra del cerebro), esto podría explicar la invasión de *Malassezia* en el sistema nervioso central (SNC) a través del desarrollo de hifas y el aumento de la producción de melanina en las neuronas de personas que padecen la enfermedad [20].



Parkinson
Fotografía: Annick Vanblaere

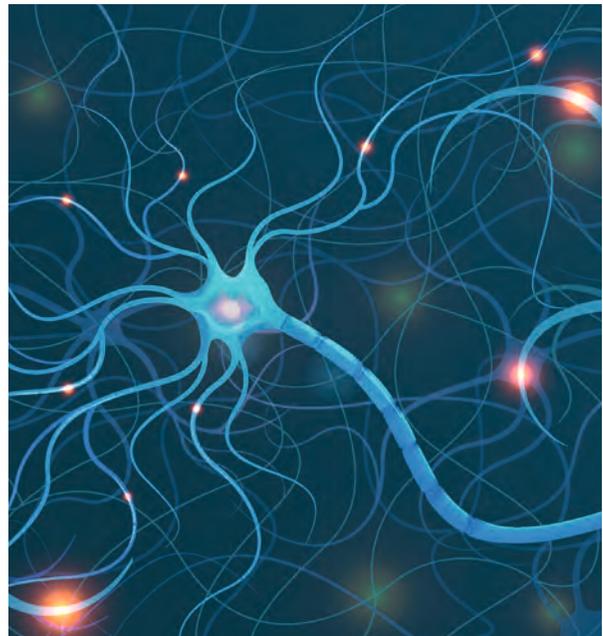
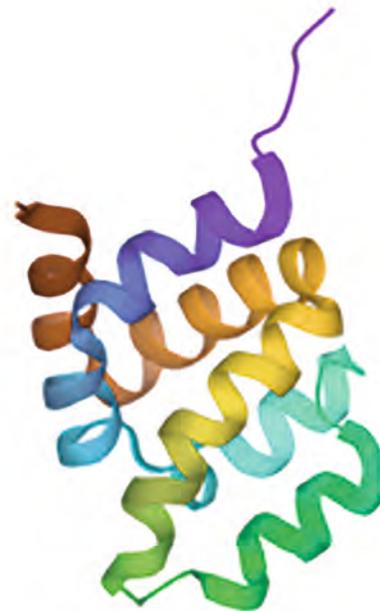


Imagen de Macrovector. Visualización gráfica sistema nervioso.
Fuente: Freepik

Esto sugiere que *Malassezia* no solo habita y causa molestias en la piel, también puede invadir y afectar otros tejidos, lo que agrava algún estado patológico en ellos. Otro ejemplo de esto es la relación que se ha encontrado entre *M. restricta* y el desarrollo de la enfermedad de Crohn, pues se ha evidenciado una respuesta inmune específica para *Malassezia* a través de la proteína CARD9 en un modelo de ratón al cual se le induce la enfermedad. Algo interesante es que *M. restricta* fue encontrada haciendo parte de la microbiota intestinal, por lo que se relacionó con el aumento de la inflamación [21].



Proteína CARD9 generada Protein Structure for 6E26



Fotografía: Katemangostar

Como si fuera poco, estudios basados en la identificación con ADN han reportado que *Malassezia* se ha encontrado en varios sitios del cuerpo de personas que padecen enfermedades crónicas, tales como su cavidad oral, tracto digestivo, tracto respiratorio y cerebro. Lo anterior lleva a plantearse serias preguntas sobre el papel de estas levaduras en el desarrollo de enfermedades crónicas [22]. Un ejemplo de esto es la relación que tienen estas levaduras con enfermedades alérgicas como rinosinusitis crónica, que involucra inflamación en los senos paranasales, obstrucción nasal, disminución del olfato y dolor en la cara. La relación con *Malassezia* se debe a la producción de alérgenos por parte de la levadura, que desencadenan una respuesta inmune en el hospedero mediante la expresión de receptores como dectina-1 que reconocen estos alérgenos y generan una respuesta inflamatoria [22].

Hallazgos más preocupantes son los que asocian a especies de *Malassezia* con cáncer colorrectal y de páncreas, en los que se ha evidenciado un desequilibrio en la microbiota intestinal protagonizado por un aumento de estas levaduras. Algo similar ocurre en el progreso de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la esclerosis múltiple y el Parkinson, en los que no se conoce aún si la presencia de estas levaduras es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o una consecuencia a la degeneración [22].



Fotografía de Natali Ploskava

Aunque no se conocen los mecanismos por los cuales estas levaduras promueven el progreso de la enfermedad, el hecho de que su población aumente en estos casos plantea la idea de que *Malassezia* no es tan «inofensiva» como se pensaba y que, por el contrario, se debe prestar cuidadosa atención a su participación en procesos crónicos [22]. Esta nueva información deja atrás lo que se pensaba: que algunas especies de *Malassezia* solo colonizaban la piel; ahora se deja en evidencia el papel que tienen estas levaduras como patógenos emergentes.

Por otra parte, con frecuencia *Malassezia* se relaciona con dermatitis seborreica, comúnmente conocida como caspa, entidad clínica que se manifiesta en el cuero cabelludo, y se caracteriza por la presencia de escamas aceitosas poco adheridas que causan picazón, inflamación e irritación de la zona afectada [23].

Las especies que se han relacionado principalmente con la aparición de esta patología son *M. globosa* y *M. restricta* [23].

La caspa es una de las condiciones inflamatorias dermatológicas y estéticas crónicas más comunes en el mundo, afecta aproximadamente al 50 % de la población adulta. En Estados Unidos se estima que al menos 50 millones de personas padecen la enfermedad [13]. Aunque para Colombia no hay suficientes reportes acerca de la dermatitis seborreica, según la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA), su prevalencia oscila entre el 25% y 30% en las personas [24]. Los síntomas inician en la pubertad, y alcanzan su mayor incidencia y gravedad en adultos jóvenes, con un pico de incidencia cercano a los 20 años, y son menos frecuentes en la población mayor de 50 años.

Por el contrario, en pacientes con algún factor de riesgo como inmuno-compromiso, especialmente aquellos con VIH/SIDA (Virus de la Inmunodeficiencia Humana / Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), la incidencia puede ser hasta del 80%; en pacientes con trasplante de órganos y linfoma la incidencia es mayor y los tratamientos usualmente utilizados son menos efectivos [25, 26]. Además, esta patología tiene un impacto económico significativo, pues su tratamiento puede ser costoso, de tal manera que ha sido catalogada como la enfermedad de la piel que más se ha explotado comercialmente [27]. Estudios económicos estiman que los 50 millones de estadounidenses que padecen la enfermedad gastan aproximadamente entre 300 y 580 millones de dólares al año en productos de venta libre para tratar la «picazón» y demás síntomas de la caspa, como la descamación del cuero cabelludo [25, 27]. Además, se ha reportado que la cantidad de dinero gastado anualmente aumenta 1% cada año [28].



Cynthia Goldsmith, USCDGP, VIH



Fotografía: MrDM

La caspa también presenta consecuencias en la calidad de vida de los pacientes, con repercusiones físicas (síntomas molestos), emocionales y psicosociales [25]. Además, se debe considerar que la caspa es de carácter multifactorial, es decir, relacionado, pero no directamente causado por *Malassezia* [13-15]. Por lo tanto, los esfuerzos terapéuticos para combatir sus efectos se basan en tratamientos tópicos con cremas o champús que contienen antifúngicos, uso de corticoesteroides o inmunomoduladores y medicamentos orales. Es importante recordar que, durante el tratamiento, los pacientes deben completar la dosis y duración, y que este debe ser formulado por un médico [14, 25]. No obstante, estos tratamientos son transitorios, y una vez retirados, pueden suceder recidivas, es decir, que los síntomas vuelven a aparecer [5].

Dados los costos y los efectos secundarios de los compuestos antifúngicos sobre el equilibrio de la microbiota —y que estas levaduras tienen espectros diferentes de sensibilidad a estos— es importante encontrar nuevas estrategias terapéuticas que busquen restaurar la dinámica de la levadura para que deje de actuar como patógeno «enemigo» y vuelva a su estado de comensal «amigo», ya que es fundamental su actividad como parte de la microbiota [13].

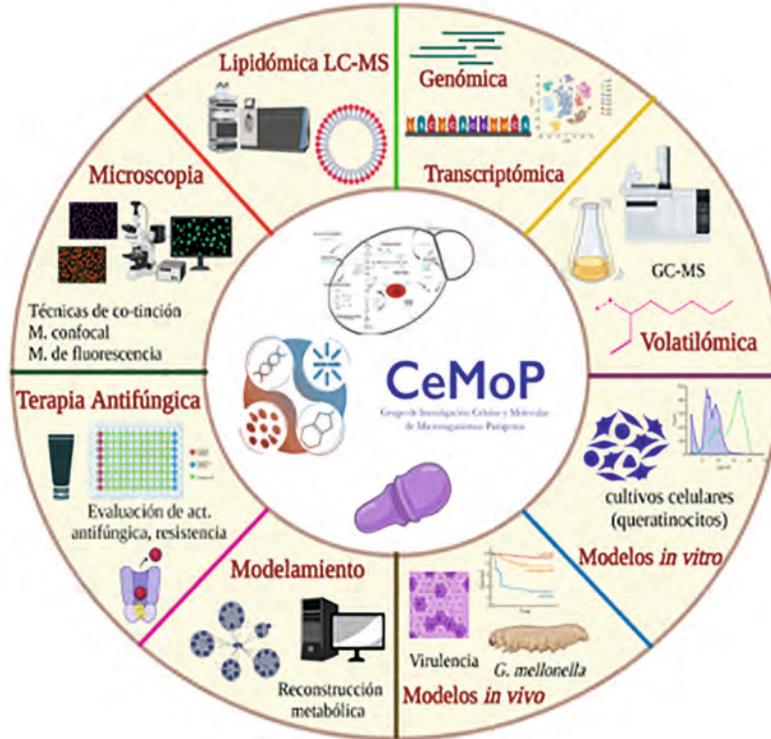
Por lo anterior, en Colombia el trabajo interdisciplinario y la aplicación de diferentes estrategias de estudio han permitido avanzar en el conocimiento de este género. La Dra. María

Cepero de García fue pionera en el estudio de estas levaduras y fundamentó diversas áreas del conocimiento a nivel epidemiológico y molecular aplicados a su estudio [29, 30].

En la actualidad, El Grupo de investigación Celular y Molecular de Microorganismos Patógenos (CEMOP) de la Universidad de los Andes realiza investigación desde diferentes estrategias de nueva generación como las «*Omicas*», estrategias de reconstrucción metabólica, establecimiento de modelos de infección, entre otros, que han permitido profundizar en la comprensión de aspectos relacionados con estas extraordinarias levaduras [31, 32].



Fotografía: Freepik



Principales estrategias de investigación implementadas en el estudio de *Malassezia* spp. Existen diferentes aproximaciones para el estudio integral de estas levaduras. Dentro de las herramientas ómicas se encuentran la lipidómica genómica, transcriptómica y volatilómica que permiten evaluar la levadura desde un punto de vista molecular para entender su metabolismo. También, hay modelos *in vitro* o *in vivo* que permiten simular el proceso de infección y evaluar la respuesta celular y molecular del hospedero. Además, la microscopia permite evidenciar los procesos de interacción a nivel físico y superficial mediante el uso de tinciones que permiten observar cómo se lleva a cabo el proceso. Por último, mediante estudios *in silico* se pueden postular candidatos terapéuticos para mejorar la terapia antifúngica y poder devolver el comportamiento comensal a estas levaduras.



Malassezia Janice Haney Carr, USCDCP

Malassezia ofrece un amplio campo de estudio, que a futuro nos permitirá entender su relación dual y su papel como parte de la microbiota. La tabla 1. resume los principales enfoques que el grupo de investigación ha explorado para comprender el metabolismo de estas levaduras y entender cómo se relacionan con sus hospederos; qué sustancias secretan para interactuar; cuáles alérgenos y otras moléculas están implicadas en la virulencia; entre otros aspectos. Pero, sobre todo, la idea principal de estudiar a *Malassezia* es conocer los mecanismos por los cuales es capaz de generar o exacerbar enfermedades, para finalmente encontrar alternativas terapéuticas que le devuelvan su comportamiento benéfico y que siga habitando a sus hospederos mediante el establecimiento de relaciones comensales con ellos.

Tabla 1. Líneas de investigación para estudiar el género *Malassezia* en el laboratorio CEMOP

<i>Línea de investigación</i>	<i>Hallazgos más relevantes</i>
Interacción hospedero-patógeno	<ul style="list-style-type: none"> • Establecimiento del modelo de infección de queratinocitos humanos con diferentes especies de <i>Malassezia</i> en un medio suplementado con lípidos representativos de la piel. Se ha encontrado que las especies de <i>Malassezia</i> son capaces de infectar queratinocitos, disminuir su viabilidad y presentar un mayor porcentaje de invasión y citotoxicidad. Además, son capaces de desencadenar una mayor respuesta inmune del huésped cuando interactúan en un medio suplementado con lípidos [33]. • Estandarización de la larva de <i>Galleria mellonella</i>, un lepidoptero, como modelo de infección sistémica para <i>Malassezia</i>. Se evidenció variación en la tasa de supervivencia, melanización de las larvas y cambios en tejidos asociados con la concentración del inóculo, la temperatura y la especie de <i>Malassezia</i> [34, 35].
Metabolómica y lipidómica	<ul style="list-style-type: none"> • A través de reconstrucción metabólica y modelamiento se evidenció diversidad en el metabolismo de este género, especialmente en el metabolismo lipídico [7]. • Análisis lipidómico, usando espectrometría de masas, permitió evidenciar una alta diversidad lipídica, en especial de acil-ésteres grasos ramificados de ácidos grasos hidroxilados (FAHFAs), que permite discriminar entre especies de <i>Malassezia</i> [36].

- Mediante el uso de enzimas se extrajeron y purificaron organelos importantes para el almacenamiento de lípidos llamados lipid droplets (LD), que además están implicados en procesos patogénicos. A través de microscopia confocal y técnicas de co-tinción con colorantes fluorescentes se describieron morfológicamente estos organelos [9].

Volatilómica

- Mediante Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS) se identificaron 61 compuestos volátiles de *M. furfur* en un medio suplementado con ácido oleico y ácido palmítico, sugiriendo que la presencia de lípidos determina la producción de estos compuestos implicados en interacción biológica [37].
- Mediante GC-MS se determinó el perfil volátil de *M. globosa*, *M. restricta* y *M. sympodialis* en dos fases de crecimiento: exponencial y estacionaria. Se encontraron diferencias en la producción de compuestos volátiles entre las especies y fases de crecimiento, siendo *M. globosa* la especie que más compuestos produce. Además, se identificaron compuestos relacionados con interacción biológica. Por lo que vale la pena seguir explorando en este campo para comprender la función de estos compuestos en procesos infecciosos durante la interacción con el hospedero [38].

Terapia antifúngica

- Se identificaron tres enzimas como posibles dianas terapéuticas. Además, en ensayos *in vitro*, se encontró que la L-lisina puede inhibir la actividad de dos de estas enzimas. Asimismo, este aminoácido mostró una baja toxicidad frente a células de origen humano. Debido a esto, se procedió a hacer una formulación, preparación y caracterización de una emulsión basada en lisina como alternativa terapéutica frente a *Malassezia* [39].
- Aislamientos de *M. furfur* mostraron mayor susceptibilidad a los azoles (una clase de antifúngico que inhibe la síntesis de biomoléculas vitales para la formación de la membrana celular de hongos) que frente a Anfotericina B (un antifúngico que induce pérdida de la integridad en la membrana celular) que es usado en infecciones sistémicas. Sin embargo, la susceptibilidad al fluconazol (un azol) mostró ser menor [40].
- Se evidenció que aislamientos de *M. furfur* provenientes de pacientes con VIH presentan menor sensibilidad a anfotericina B y a azoles como voriconazol y fluconazol [41].

Finalmente, no es fácil definir a *Malassezia* como un amigo o un enemigo, debido a los siguientes aspectos: 1) la microbiota de la piel se compone del conjunto de microorganismos que habitan e interactúan con ella, convirtiéndola en la primera línea de defensa contra agentes patógenos. 2) Las levaduras del género *Malassezia* representan aproximadamente el 80% de la microbiota y su papel como comensal es importante para modular el sistema inmune. Sin embargo, cuando hay un cambio en el microambiente del huésped, las levaduras pueden presentar un comportamiento oportunista, llegando a perjudicar la piel del hospedero, generando patologías como la caspa, que además de presentar altos costos en tratamientos, atentan con la autoestima de quien

la padece. 3) Pese a la información actual, aún existe sesgo acerca de los mecanismos patogénicos de *Malassezia*, por lo que el Grupo de investigación CeMoP está trabajando constantemente en elucidar los mecanismos moleculares, celulares y metabólicos por los cuales se establecen interacciones entre la levadura y su hospedero.

Comparte este artículo



Referencias

- [1] Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota–host interactions. *Nature*. 2018; 553(7689): 427-436.
- [2] Meisel JS, Grice EA. The Human Microbiome. In *Genomic and Precision Medicine*. Academic Press. 2017.
- [3] Schommer N, Gallo R. Structure and Function of the Human Skin Microbiome. *Trends Microbiol*. 2013;21(12):660–8.
- [4] Belkaid Y, Tamoutounour S. The Influence of Skin Microorganisms on Cutaneous Immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):353–66.
- [5] Dolenc-Voljč M. Diseases Caused by *Malassezia* Species in Human Beings. *Microbiol Ski Soft Tissue, Bone Jt Infect*. 2017;1(2):77–91.
- [6] Honnavar P, Chakrabarti A, Prasad G, Singh P, Dogra S, Rudramurthy SM. Endorphin enhances the phospholipase activity of the dandruff causing fungi *Malassezia globosa* and *Malassezia restricta*. *Med Mycol*. 2017;55(2):150–4.
- [7] Triana S, de Cock H, Ohm R, Danies G, Wösten HAB, Restrepo S, *et al*. Lipid Metabolic Versatility in *Malassezia* spp. *Yeasts Studied through Metabolic Modeling*. *Front Microbiol*. 2017;8(1):1–18.
- [8] Chandra SHV, Srinivas R, Dawson TLJ, Common JE. Cutaneous *Malassezia*: Commensal, Pathogen, or Protector? *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2021; 10: 614446.
- [9] Mantilla MJ, Cabrera DCE, Ariza-Aranguren G, de Cock H, Helms JB, Restrepo S, Celis AM, *et al*. Back to the Basics: Two Approaches for the Identification and Extraction of Lipid Droplets from *Malassezia pachydermatis* CBS1879 and *Malassezia globosa* CBS7966. *Current Protocols*. 2021; 1(5): e122.
- [10] Boekhout T, Guého E, Mayser P, Velegraki A. *Malassezia* and the Skin: Science and Clinical Practice. Springer. 2010. 2021; 7: 169–179.

- [11] Kashaf SS, Proctor DM, Deming C, Saary P, Hölzer M, Mullikin J, Thomas J, Young A, Bouffard G, Barnabas B, *et al.* Integrating Cultivation and Metagenomics for a Multi-kingdom View of Skin Microbiome Diversity and Functions. *Nat. Microbiol.* 2021; 7: 169–179.
- [12] Celis AM, Wösten H, Triana S, Restrepo S, de Cock H. *Malassezia spp.* beyond the Mycobiota. *SM Dermatology J.* 2017;3(3).
- [13] Paulino LC. New Perspectives on Dandruff and Seborrheic Dermatitis: Lessons we Learned from Bacterial and Fungal Skin Microbiota. *Eur J Dermatol.* 2017;27(S1):4–7.
- [14] Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegriaki A. The *Malassezia* Genus in Skin and Systemic Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(1):106–41.
- [15] Hort W, Mayser P. *Malassezia* Virulence Determinants. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(2):100–5.
- [16] Dawson TL. *Malassezia globosa* and *restricta*: Breakthrough Understanding of the Etiology and Treatment of Dandruff and Seborrheic Dermatitis Through Whole-Genome Analysis. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2007;12(2):15–9.
- [17] Entezari Heravi Y, Bua S, Nocentini A, Del Prete S, Saboury A, H S, *et al.* Inhibition of *Malassezia Globosa* Carbonic Anhydrase with Phenols. *Bioorganic Med Chem.* 2017;25(9):2577–2582.
- [18] Giusiano G. *Malassezia*: Estado del Conocimiento y perspectivas en su estudio. *Rev Argentina Microbiol.* 2006; 38:41–8.
- [19] Celis AM, Rua A. Infección por *Malassezia spp.* en: González A. ed. *Fundamentos de las micosis humanas.* Ecoe Ediciones; 2018.
- [20] Laurence M, Benito LJ, Calon F. *Malassezia* and Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology.* 2019; 10: 758.
- [21] Limon JJ, Tang J, Li D, Wolf AJ, Michelse KS, Funari V, Iliev ID, *et al.* *Malassezia* is Associated with Crohn's Disease and Exacerbates Colitis in Mouse Models. *Cell Host & Microbe.* 2019; 25(3): 377–388.
- [22] Abdillah A, Ranque S. Chronic Diseases Associated with *Malassezia* yeast. *Journal of Fungi.* 2021;7(10):855.
- [23] Pedrosa AF, Lisboa C. *Malassezia* Infections: A Medical Conundrum. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71:1–7.
- [24] Gómez-Agámez, A. Actualización sobre la caspa. *Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica AsoColDerma.* [Citado el 06 de junio de 2023]. Disponible en: <https://asocolderma.org.co/enfermedades-de-la-piel/actualizacion-sobre-la-caspa>
- [25] Borda L, Wikramanayake T. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatology.* 2015;3(2).
- [26] Gaitanis G, Velegriaki A, Mayser P, Bassukas I. Skin Diseases Associated with *Malassezia* Yeasts: Facts and Controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(1):455–63.
- [27] Ranganathan S, Mukhopadhyay T. Dandruff: the Most Commercially Exploited Skin Disease. *Indian J Dermatol.* 2010;55(2):130–4.
- [28] McMichael A, Hordinsky M. *Scalp Disorders: Medical, Surgical, and Cosmetic Treatments.* 2.a ed. Nueva York: Routledge; 2018. 309 p.
- [29] Celis AM, Cepero de García MC. Polimorfismos genéticos de aislamientos del género *Malassezia* obtenidos en Colombia de pacientes con lesión dermatológica y sin ella. *Biomédica.* 2014;25(4):481
- [30] Rincón S, Celis AM, Sopó L, Motta A, Cepero de García MC. "Malassezia Yeast Species Isolated from Patients with Dermatologic Lesions." *Biomedica.* 2005; 25(2):189-195.
- [31] Celis AM, Vos AM, Triana S, Medina CA, Escobar N, Restrepo S, *et al.* Highly Efficient Transformation System for *Malassezia furfur* and *Malassezia pachydermatis* using *Agrobacterium tumefaciens* - Mediated Transformation. *J Microbiol Methods* 2017;134:1–6.

- [32] Celis AM. Unraveling Lipid Metabolism in Lipid-Dependent Pathogenic *Malassezia* Yeasts. Utrecht University; 2017.
- [33]. Mora RF. Effect of Lipids during *Malassezia spp.* Infection in Keratinocytes. Universidad de los Andes; 2022 [citado: 06 de junio de 2023] 39 p.
- [34]. Torres M, Pinzón EN, Rey FM, Martínez H, Parra Giraldo CM, Celis AM. *Galleria mellonella* as a Novelty in vivo Model of Host-Pathogen Interaction for *Malassezia furfur* CBS 1878 and *Malassezia pachydermatis* CBS 1879. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:199.
- [35]. Torres M, Celis AM. Standardization of *Galleria mellonella* as an Infection Model for *Malassezia furfur* and *Malassezia pachydermatis*. In *Antifungal Immunity: Methods and Protocols*. 2023;15-29. New York, NY: Springer US.
- [36]. Celis AM, Amézquita A, Cardona JE, Matiz-Cerón LF, Andrade-Martínez JS, Triana S, Mantilla MJ, Restrepo S, Barrios AF, Cock HD. Analysis of *Malassezia* Lipidome Disclosed Differences among the Species and Reveals Presence of Unusual Yeast Lipids. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020;10:338.
- [37] Gonzalez M, Celis AM, Guevara-Suarez MI, Molina J, Carazzone C. Yeast Smell Like What they Eat: Analysis of Volatile Organic Compounds of *Malassezia furfur* in Growth Media Supplemented with Different Lipids. *Molecules*. 2019;24(3).
- [38]. Rios-Navarro A, Gonzalez M, Carazzone C, Celis AM. Why Do These Yeasts Smell So Good? Volatile Organic Compounds (VOCs) Produced by *Malassezia* Species in the Exponential and Stationary Growth Phases. *Molecules*. 2023; 28(6): 2620.
- [39]. Sastoque A, Triana S, Ehemann K, Suarez L, Restrepo S, Wösten H, de Cock H, Fernández-Niño M, González BAF, Celis AM. New Therapeutic Candidates for the Treatment of *Malassezia pachydermatis*-Associated Infections. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4860.
- [40]. Puentes Silva C, Mantilla, M, Guevara Suárez, M. *Malassezia spp.*, identificación y perfiles de sensibilidad. Universidad de los Andes. 2020. [citado: 06 de junio del 2023].
- [41]. Ehemann K, Contreras A, Celis AM. In Vitro Susceptibility of *Malassezia furfur* Isolates from HIV-Positive and Negative Patients to Antifungal Agents. *Biomédica*. 2023;43(Supl.1).

