

FORMATION CONTINUE - ARTICLE DE SYNTHESE

Données récentes sur la pathogénèse de l'infection à *Microsporium canis* chez les carnivores domestiques

Brouta F., Descamps F., Losson B., Mignon B.

Service de Parasitologie et de Pathologie des Maladies Parasitaires

Faculté de Médecine Vétérinaire - Université de Liège

Boulevard de Colonster, 20 (B43) - B-4000 Liège (Sart Tilman)

Brouta Frédéric et Descamps Frédéric sont mandataires d'une bourse du F.R.I.A. (Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture, rue d'Egmont 5, 1000 Bruxelles)

Correspondance :

Mignon B, e-mail : bmignon@ulg.ac.be

RESUME : *Microsporium canis* est l'agent principal de dermatophytose chez les carnivores domestiques. Les mécanismes physiopathologiques liés à cette infection sont relativement peu connus. Néanmoins, ceux-ci dépendent vraisemblablement non seulement de la réaction de l'hôte envers l'agent pathogène mais également de facteurs liés au champignon lui-même. Parmi les mécanismes de défense de l'hôte envers les dermatophytes, la peau semble constituer une barrière efficace possédant des propriétés structurales, chimiques et immunologiques particulières. Concernant les éléments liés au dermatophyte, les recherches les plus récentes s'orientent principalement vers l'étude des protéases fongiques. Plusieurs protéases kératinolytiques ont récemment pu être isolées chez *M. canis* et leur rôle en tant que facteur de virulence est actuellement étudié. Les travaux couvrant les deux aspects essentiels de la relation hôte-parasite (défense de l'hôte et facteurs de pathogénicité du champignon) pourraient ouvrir des perspectives intéressantes sur la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques et prophylactiques contre la dermatophytose à *M. canis* chez les carnivores domestiques.

INTRODUCTION

Les dermatophytoses sont des infections contagieuses et superficielles des structures kératinisées (peau, poils, phanères), fréquemment rencontrées en dermatologie clinique humaine et vétérinaire. Elles sont provoquées par des champignons filamenteux, les dermatophytes, qui ont en commun, outre des particularités morphologiques, un caractère kératinolytique. *Microsporium canis* est responsable d'environ 95 % des teignes félines (Ackerman, 1998a) et 85 % des teignes canines (Ackerman, 1998b). Bien que son hôte naturel soit le chat, *M. canis* est capable d'infecter de nombreuses espèces animales et est aussi pathogène pour l'homme. Les mécanismes physiopathologiques liés à l'infection des carnivores domestiques par *M. canis* demeurent

largement inconnus. Néanmoins, ces mécanismes dépendent de facteurs liés au champignon lui-même ainsi que de la réaction de l'hôte envers le champignon et ses produits de métabolisme. Ces deux aspects essentiels de la relation hôte-parasite seront exposés plus bas après un descriptif de l'invasion des structures cutanéopilaires.

L'INVASION DES STRUCTURES CUTANÉO-PILAIRES PAR LES DERMATOPHYTES : ADHÉRENCE-GERMINATION-PÉNÉTRATION

La première étape dans la genèse d'une dermatophytose implique l'adhérence d'une arthrospore (spore provenant de la fragmentation d'un filament mycélien) au cornéocyte. Cette phase, qui dure entre 2 et 6 heures

(Tsuboi *et al.*, 1994 ; Hay, 1997), est accompagnée par le gonflement de l'arthrospore (Hay, 1997). Ensuite, celle-ci germe et des hyphes pénètrent la partie supérieure du *stratum corneum*. La germination des arthrospores, favorisée par l'humidité (Tsuboi *et al.*, 1994), doit s'effectuer rapidement sous peine d'une élimination du champignon liée à la constante desquamation de l'épiderme (Richardson, 1990). Lorsqu'un filament mycélien, cheminant dans le *stratum corneum*, rencontre un orifice pileux, il pénètre dans la gaine externe kératinisée du follicule pileux jusqu'à l'infundibulum. Là, le dermatophyte pénètre dans la gaine interne (la gaine externe n'est alors plus kératinisée) et dans le poil, recherchant la kératine jeune nécessaire à son développement. L'invasion se poursuit vers la profondeur du follicule pileux

dans le sens inverse de la croissance du poil. Celui-ci devient progressivement envahi dans sa portion aérienne selon un mode endo-ectothrix : les hyphes sont situés à l'intérieur du poil et les arthrospores à l'extérieur. Ceci fragilise le poil et contribue à son élimination dans l'environnement, où il constitue un réservoir d'éléments qui restent infectants pendant plusieurs mois ou années (Sparkes *et al.*, 1994 ; Ackerman, 1998a). Cette description vaut pour les follicules pileux en phase anagène uniquement, c'est-à-dire ceux en phase de croissance. L'explication résiderait dans le fait que lorsqu'un follicule pileux entre en phase télogène (phase de repos), la production de kératine diminue et tend à s'arrêter, ce qui ralentit et stoppe la croissance du champignon (Scott *et al.*, 1995). Les onychomycoses à *M. canis* sont relativement rares chez les carnivores (Scott et Miller, 1992a ; 1992b). Exceptionnellement, *M. canis* envahit le derme, et parfois l'hypoderme, où il peut provoquer des mycétomes, lésions granulomateuses rencontrées, à ce jour, uniquement chez des chats de race Persan (Bourdin *et al.*, 1975 ; Medleau et Rakich, 1994). Lors du processus d'infection, le dermatophyte va, d'une part, être confronté aux mécanismes de défense de l'hôte, et va, d'autre part, devoir assurer sa croissance grâce à l'obtention de nutriments.

LES MÉCANISMES DE DÉFENSE DE L'HÔTE CONTRE LES DERMATOPHYTES

Bien qu'il existe quelques travaux consacrés à l'étude de la réponse immune spécifique induite par l'infection à *M. canis* chez les carnivores domestiques, l'essentiel des connaissances sur les mécanismes de défense de l'hôte, présenté ci-après, résulte d'études cliniques et expérimentales sur le genre *Trichophyton* réalisées chez l'homme et chez des rongeurs de laboratoire. Une des caractéristiques des dermatophytes est qu'ils n'envahissent généralement pas les tissus profonds. La peau apparaît dès lors être une barrière efficace possédant des propriétés structurales, chimiques et immunologiques particulières.

Les défenses cutanées non immunologiques

La peau intacte elle-même représente une barrière physique à l'établissement du dermatophyte, car l'exposition aux ultraviolets, le faible degré d'humidité et la compétition avec la flore bactérienne cutanée constituent un environnement défavorable à la croissance fongique (Mac Pherson, 1957). Le renouvellement du *stratum corneum*, lié à la prolifération épidermique et au processus de kératinisation, apparaît être un important mécanisme de défense envers les dermatophytes (Lepper et Anger, 1976). Ce mécanisme, qui semble être favorisé par l'inflammation (Sohnle et Kirkpatrick, 1978), permettrait non seulement de ralentir la pénétration des microorganismes mais contribuerait également à leur expulsion. Certains acides gras saturés du sébum sont reconnus comme étant fongistatiques (Rothman *et al.*, 1947). La transferrine insaturée, protéine sérique pouvant diffuser vers le derme et l'épiderme lors d'inflammation, inhibe la croissance des dermatophytes en captant le fer nécessaire à celle-ci (King *et al.*, 1975).

La réponse inflammatoire

Bien que les dermatophytoses soient le plus souvent limitées aux couches superficielles de la peau, elles sont parfois très inflammatoires. Généralement, il existe une relation inverse entre le degré d'inflammation et la durée de l'infection : plus les lésions sont inflammatoires et moins elles persistent longtemps. Chez l'homme, les dermatophytes zoophiles et géophiles ont tendance à provoquer des lésions plus inflammatoires et moins persistantes que celles dues aux dermatophytes anthropophiles. Chez le chat, *M. canis* peut être responsable de lésions chroniques présentant peu d'inflammation. Macroscopiquement, l'inflammation peut se caractériser, chez l'animal, par de l'érythème, un état squameux et parfois des croûtes. La présence de papules et de pustules peut être observée. Chez le chien, les formes circonscrites très inflammatoires et suppurantes, les kérions, sont beaucoup plus fréquentes que chez le

chat. Au niveau microscopique, outre une légère hyperkératose épidermique et folliculaire, on peut observer une accumulation de lymphocytes, de macrophages et de polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) en périphérie du follicule pileux. La présence de folliculite est décrite par certains auteurs. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la présence de cellules inflammatoires au niveau lésionnel. Tout d'abord, les dermatophytes activent le complément, aboutissant à la production de facteurs chimiotactiques (Swan *et al.*, 1983). De plus, en réponse à l'exposition à des extraits de dermatophytes, les kératinocytes produisent de l'interleukine 8, cytokine chimiotactique et activatrice des PMN (Koga *et al.*, 1996). Les macrophages et les PMN participent activement à la défense envers les agents de mycoses superficielles. Les PMN peuvent directement attaquer et détruire les microorganismes pathogènes via divers mécanismes incluant la production d'agents oxydants et d'enzymes (Thomas *et al.*, 1988). Les macrophages possèdent en plus la propriété de produire de l'oxyde nitrique qui inhibe la croissance fongique (Alspaugh et Granger, 1991).

Le système immunitaire cutané

Les dermatophytoses sont plus fréquentes et plus sévères chez les jeunes animaux et chez des individus ayant des déficiences au niveau de leur système immunitaire, ce qui suggère que celui-ci joue un rôle important dans la défense de l'hôte envers ce type d'infection. Le système immunitaire cutané met en jeu un réseau de cellules fixes (kératinocytes, cellules endothéliales microvasculaires) et mobiles (cellules de Langerhans, lymphocytes T épidermiques) interagissant directement ou par l'intermédiaire de cytokines (Wagner et Sohnle, 1997). Les antigènes étrangers entrant dans l'épiderme induiraient la production, par les kératinocytes, de cytokines attirant les cellules de l'inflammation (PMN et macrophages) (Stingl, 1993; Stingl *et al.*, 1993). Parallèlement, les cellules de Langerhans capteraient les antigènes, les exposeraient à leur sur-

face en association avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, migreraient dans les tissus lymphoïdes locaux où elles pourraient interagir avec des lymphocytes T précurseurs, provoquant leur expansion clonale. Les lymphocytes T activés migreraient ensuite vers le derme et l'épiderme et engendreraient une réponse en cellules effectrices contre le microorganisme pathogène.

LES FACTEURS LIÉS AU CHAMPIGNON

La variabilité phénotypique, les facteurs d'adhérence, la production de toxines et de substances modulant la réponse immune ainsi que la sécrétion de protéases constituent des facteurs de pathogénicité classiquement étudiés par les microbiologistes. En mycologie médicale, les travaux portent essentiellement sur les facteurs d'adhérence cellulaire, les substances modulant la réponse immune de l'hôte, ainsi que les protéases. Si la composition de la paroi fongique est connue, aucun facteur d'adhérence de *M. canis* n'a, à ce jour, été caractérisé. La capacité d'adhérer aux cornéocytes pourrait être attribuée à des glycoprotéines de la paroi fongique, comme cela a été suggéré chez *Candida albicans* (Tsuboi *et al.*, 1994). La participation éventuelle de protéases dans le processus d'adhérence, suggérée chez cette levure (Tsuboi *et al.*, 1994), n'a, à notre connaissance, pas été étudié chez *M. canis*. Les mécanismes associés à la germination, phénomène probablement crucial pour l'établissement du dermatophyte dans l'épiderme, ne sont pas entièrement élucidés. La production de substances agissant sur la modulation de la réponse immune des carnivores domestiques envers *M. canis* n'a pas été démontrée. Toutefois, certaines glycoprotéines de la paroi de *Trichophyton rubrum*, capables d'inhiber la réponse immune à médiation cellulaire ainsi que la prolifération des kératinocytes (Dahl, 1993), pourraient jouer un rôle dans les infections chroniques dues à ce dermatophyte chez l'homme. Cette mise en évidence de la capacité d'un dermatophyte à pouvoir interagir

avec les mécanismes de défense de l'hôte, pourrait apporter des éléments de réponse à l'existence, chez le chat, d'infectés asymptomatiques chroniques. Le développement presque exclusif des dermatophytes pathogènes au sein des structures kératinisées *in vivo* ainsi que leur caractère kératinolytique *in vitro* (Weary *et al.*, 1965) a amené les scientifiques à considérer la production d'enzymes kératinolytiques (kératinases) comme un élément physiopathologique majeur. Ces kératinases pourraient jouer un rôle dans la nutrition du champignon en dégradant la kératine, protéine complexe et insoluble, en composés directement assimilables (Ogawa et Tsuboi, 1997). De plus, ces enzymes pourraient faciliter l'invasion des structures kératinisées (Collins *et al.*, 1973). Plusieurs kératinases ont été purifiées et caractérisées chez *T. rubrum* (Meevootisom et Niederpruem, 1979 ; Asahi *et al.*, 1985 ; Apodaca et McKerrow, 1989), *Trichophyton mentagrophytes* (Yu *et al.*, 1968 ; 1971 ; Tsuboi *et al.*, 1989) et *M. canis* (Takiuchi *et al.*, 1982 ; 1984 ; Lee *et al.*, 1987 ; Mignon *et al.*, 1998a). Une subtilisine kératinolytique de 31,5 kDa, sécrétée *in vitro* par *M. canis* dans un milieu minimal additionné d'une source de kératine féline, a été isolée et caractérisée (Mignon *et al.*, 1998a). Cette protéase était également produite *in vivo* chez le cobaye infecté expérimentalement (Mignon *et al.*, 1999) et chez le chat infecté naturellement (Mignon *et al.*, 1998b). Récemment, une métalloprotéase kératinolytique de 43,5 kDa, sécrétée dans les mêmes conditions de culture que la subtilisine de 31,5 kDa, a été purifiée et caractérisée (Brouta *et al.*, 2001). Cette protéase possède une activité kératinolytique similaire à la subtilisine précédemment isolée. Son éventuelle production *in vivo*, notamment chez le chat, reste à étudier.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'expression clinique de la dermatophytose à *M. canis* chez les carnivores domestiques est la résultante de la multitude d'interactions entre le parasite et son hôte. La compréhens-

sion des mécanismes physiopathologiques de cette infection passe non seulement par l'étude de la réponse immune de l'hôte envers des antigènes caractérisés, mais également par l'étude des facteurs de virulence du champignon. Dans ce contexte, le rôle joué par les kératinases de *M. canis* est probablement très important. En effet, outre leur implication possible dans des mécanismes d'invasion et de nutrition, elles peuvent constituer, par leur nature protéique, une source d'antigènes potentiellement impliqués dans la réponse immune anti-dermatophyte. Le recours aux techniques de biologie moléculaire permettrait de démontrer l'implication potentielle de ces kératinases dans la virulence de *M. canis*. La construction de mutants comportant une délétion au niveau des gènes codant pour des kératinases, suivie de la comparaison *in vivo* de leur pathogénicité avec des souches non mutées, constituerait une étape-clé dans cette démonstration. L'étude de la réponse immune anti-kératinases et de son rôle dans la protection s'inscrit également dans la compréhension globale de la pathophysiologie de l'infection à *M. canis*. L'ensemble de ces travaux devrait permettre non seulement de mieux comprendre la relation hôte-parasite qui s'établit dans l'infection des carnivores domestiques par *M. canis*, mais également aider à la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques et prophylactiques contre cette zoonose.

SUMMARY

Recent data's on *Microsporum canis* dermatophytosis in dogs and cats

Microsporum canis is the main causative agent of ringworm in dogs and cats. Pathophysiological mechanisms involved during this infection are poorly understood. Nevertheless it seems that they depend both on the host defense reactions and on fungal virulence factors. Among host defense reactions against dermatophytes, the skin itself seems to be an efficient

barrier due to its structural, chemical and immunological properties. As far as potential dermatophyte virulence-related factors are concerned, several recent works were dedicated to the study of fungal proteases.

Recently, several *M. canis* keratinolytic proteases were purified and characterized and their possible role in virulence are being investigated. These studies on the two main elements of the host-fungus relationship (host

defense mechanisms and virulence factors) could lead to the implementation of new therapeutic and prophylactic tools against *M. canis* dermatophytosis in dogs and cats.

BIBLIOGRAPHIE

- ACKERMAN L.J. Feline Fungal Skin Diseases. *In* : Nesbitt GH, Ackerman LJ, Canine and feline dermatology : diagnosis and treatment. Veterinary Learning Systems : Trenton (New Jersey), 1998a, 425-441.
- ACKERMAN L.J. Canine Fungal Skin Diseases. *In* : Nesbitt GH, Ackerman LJ, Canine and feline dermatology : diagnosis and treatment. Veterinary Learning Systems : Trenton (New Jersey), 1998b, 224-245.
- ALSPAUGH J.A., GRANGER D.L. Inhibition of *Cryptococcus neoformans* replication by nitrogen oxides supports the role of these molecules as effectors of macrophage-mediated cytostasis. *Infect. Immun.* 1991, **59** : 2291-2296.
- APODACA G., MCKERROW J.H. Purification and characterization of a 27,000-Mr extracellular proteinase from *Trichophyton rubrum*. *Infect. Immun.* 1989, **57** : 3072-3080.
- ASAHI M., LINDQUIST R., FUKUYAMA K., APODACA G., EPSTEIN W.L., MCKERROW J.H. Purification and characterization of major extracellular proteinases from *Trichophyton rubrum*. *Biochem. J.* 1985, **232** : 139-144.
- BOURDIN M., DESTOMBES P., PARODI A.L., DROUHET E., SEGRETAIN G. Première observation d'un mycétome à *Microsporium canis* chez un chat. *Rec. Méd. Vét.* 1975, **151** : 475-480.
- BROUTA F., DESCAMPS F., FETT T., LOSSON B., GERDAY CH., MIGNON B. Purification and characterization of a 43.5 kDa keratinolytic metalloprotease from *Microsporium canis*. *Med. Mycol.* 2001, **39** : 269-275.
- COLLINS J.P., GRAPPEL S.F., BLANK F. Role of keratinases in dermatophytosis. II. Fluorescent antibody studies with keratinase II of *Trichophyton mentagrophytes*. *Dermatologica* 1973, **146** : 95-100.
- DAHL M.V. Suppression of immunity and inflammation by products produced by dermatophytes. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993, **28** : 19-23.
- HAY R.J. Fungal infections. *In* : Jacobs PH, Nall L. (Eds), Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis. Marcel Dekker : New York, 1997, 209-218.
- KING R.D., KHAN H.A., FOYE J.C. Transferrin, iron and dermatophytes : 1. Serum dermatophyte inhibitory component definitely identified as unsaturated transferrin. *J. Lab. Clin. Med.* 1975, **86** : 204-212.
- KOGA T., ISHIZAKI H., MATSUMOTO T., TOSHITANI S. Enhanced release of interleukin-8 from human epidermal keratinocytes in responses to stimulation with trichophytin *in vitro*. *Acta Dermatol. Venereol.* 1996, **76** : 399-400.
- LEE K.H., PARK K.K., PARK S.H., LEE J.B. Isolation, purification and characterization of keratinolytic proteinase from *Microsporium canis*. *Yonsei Med. J.* 1987, **28** : 131-38.
- LEPPER A.W.D., ANGER H.S. Experimental bovine *Trichophyton verrucosum* infection : comparison of the rate of epidermal cell proliferation and keratinization in non-infected and reinoculated cattle. *Res. Vet. Sci.* 1976, **20** : 117-121.
- MAC PHERSON E.A. The influence of physical factors on dermatomycosis in domestic animals. *Vet. Rec.* 1957, **69** : 1010-1013.
- MEDLEAU L., RAKICH P.M. *Microsporium canis* pseudomycetomas in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1994, **30** : 573-576.
- MEEVOOTISOM V., NIEDERPRUEM D.J. Control of exocellular proteases in dermatophytes and especially *Trichophyton rubrum*. *Sabouraudia* 1979, **17** : 91-106.
- MIGNON B., LECLIPTEUX T., FOCANT C., NIKKELS A., PIERARD G., LOSSON B. Humoral and cellular immune response to a crude exo-antigen and purified keratinase of *Microsporium canis* in experimentally infected guinea pigs. *Med. Mycol.* 1999, **37** : 123-129.
- MIGNON B., SWINNEN M., BOUCHARA J.P., HOFINGER M., NIKKELS A., PIERARD G., GERDAY CH., LOSSON B. Purification and characterization of a 31.5 kDa keratinolytic subtilisin-like serine protease from *Microsporium canis* and evidence of its secretion in naturally infected cats. *Med. Mycol.* 1998a, **36** : 395-404.
- MIGNON B., NIKKELS A., PIERARD G., LOSSON B. The *in vitro* and *in vivo* production of a 31.5 kDa keratinolytic subtilase from *Microsporium canis* and the clinical status in naturally infected cats. *Dermatology* 1998b, **196** : 438-41.
- OGAWA H., TSUBOI R. Fungal enzymes related to the pathogenesis of mycoses. *In* : Jacobs PH, Nall L (Eds), Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis. Marcel Dekker : New York 1997, 191-207.
- RICHARDSON M.D. Diagnosis and pathogenesis of dermatophyte infections. *Br. J. Clin. Pract. Suppl.* 1990, **71** : 98-102.
- ROTHMAN S., SMILJANIC A., SHAPIRO A.L., WEITKAMP A.W. The spontaneous cure of *tinea capitis* in puberty. *J. Invest. Dermatol.* 1947, **8** : 81-98.
- SCOTT D.W., MILLER W.H. Disorders of the claw and clawbed in dogs. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.* 1992a, **14** : 1448-1458.
- SCOTT D.W., MILLER W.H. Disorders of the claw and clawbed in cats. *Comp. Contin. Educ. Pract. Vet.* 1992b, **14** : 449-457.

- SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. Fungal Skin Diseases. In : Muller George H., Small Animal Dermatology, 5th ed. WB Saunders : Philadelphia, 1995, 329-391.
- SOHNLE P.G., KIRKPATRICK C.H. Epidermal proliferation in the defense against experimental cutaneous candidiasis. *J. Invest. Dermatol.* 1978, **70** : 130-133.
- SPARKES A.H., WERRET G., STOKES C.R., GRUF-FYDD-JONES T.J. *Microsporum canis* : inapparent carriage by the cats and the viability of arthrospores. *J. Small Anim. Pract.* 1994, **35** : 397-401.
- STINGL G. The skin : initiation and target site of immune responses. *Recent Results Cancer Res.* 1993, **128** : 45-57.
- STINGL G. , HAUSER C., WOLFF K. The epidermis : An immunologic microenvironment. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (Eds), Dermatology in General Medicine, 4th ed. Mc Graw-Hill : New York, 1993, 172-197.
- SWAN J.W., DAHL M.A., COPPO P.A., HAMMERSCHMIDT D.E. Complement activation by *Trichophyton rubrum*. *J. Invest. Dermatol.* 1983, **80** : 156-158.
- TAKIUCHI I., HIGUCHI D., SEI Y., KOGA K. Isolation of an extracellular proteinase (keratinase) from *Microsporum canis*. *Sabouraudia* 1982, **20** : 281-288.
- TAKIUCHI I., SEI Y., TAGAKI H., NEGI M. Partial characterization of the extracellular keratinase from *Microsporum canis*. *Sabouraudia* 1984, **22** : 219-224.
- THOMAS E.L., LEHRER R.I., REST R.F. Human neutrophil antimicrobial activity. *Rev. Infect. Dis.* 1988 ; **10** : Suppl. 2, 450-456.
- TSUBOI R., KO I.J., TAKAMORI K., OGAWA H. Isolation of a keratinolytic proteinase from *Trichophyton mentagrophytes* with enzymatic activity at acidic pH. *Infect. Immun.* 1989, **57** : 3479-83.
- TSUBOI R., OGAWA H., BRAMONO K., RICHARDSON M.D., SHANKLAND G.S., CROZIER W.J., SEI Y., NINOMIYA J., NAKABAYASHI A., TAKAIUCHI I., PAYNE C.D., RAY T.L. Pathogenesis of superficial mycoses. *J. Med. Vet. Mycol.* 1994 ; **32** : Suppl. 1, 91-104.
- WAGNER D.K., SOHNLE P.G. Cutaneous defense mechanisms against fungi. In : Jacobs PH, Nall L (Eds), Fungal disease. Biology, immunology and diagnosis. Marcel Dekker : New York, 1997, 161-189.
- WEARY P.E., CANBY C.M., CAWLEY E.P. Keratinolytic activity of *Microsporum canis* and *Microsporum gypseum*. *J. Invest. Dermatol.* 1965, **44** : 300-310.
- YU R.J., HARMON S.R., BLANK F. Isolation and purification of an extracellular keratinase of *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Bacteriol.* 1968, **96** : 1435-36.
- YU R.J., HARMON S.R., GRAPPEL S.F., BLANK F. Two cell-bound keratinases of *Trichophyton mentagrophytes*. *J. Invest. Dermatol.* 1971, **56** : 27-32.