

# Physiopathologie de l'infection à *Legionella pneumophila*

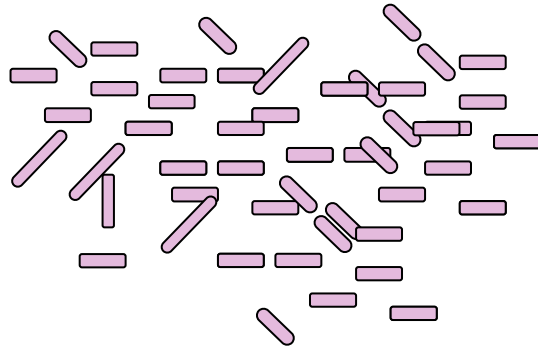
F. Ader

Centre National de Référence des Légionelles, Lyon  
Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse, Lille

DESC Maladies Infectieuses et Tropicales 2006

# Genre *Legionella*

Bacille à Gram(-)



Environ 50 espèces  
> 70 sérogroupes

*Legionella pneumophila*  
15 sérogroupes

Autres espèces  
pathogènes (*L. micdadei*  
*L. longbeachae*, *L. bozemanii*...)

Habitat naturel:  
biotope aquatique

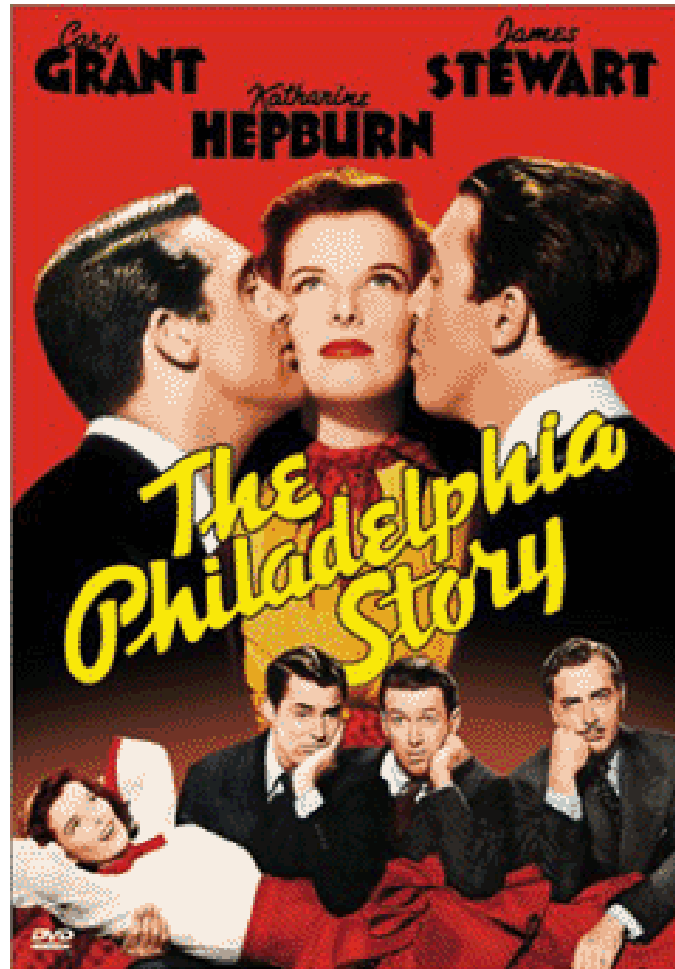
Toutes ces espèces ont une  
distribution ubiquitaire dans les  
environnements dulçaquicoles

Pathologie

20 espèces ont été isolées chez l'homme  
(*L. pneumophila* est responsable de 97 % des infections  
humaines et 80 % de ces cas sont dus à *L. pneumophila*  
séro groupe 1)

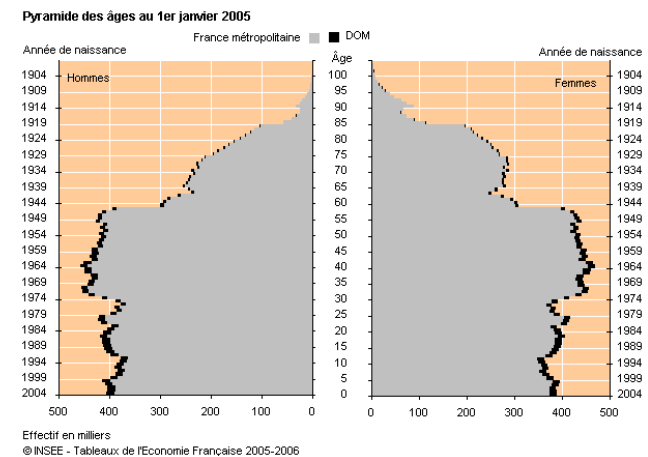
# 1<sup>ère</sup> épidémie éponyme

## Philadelphia, USA 1976



# Épidémiologie clinique française

- Augmentation globale du nombre cas
- Pyramide des âges
- Dynamique des populations immunodéprimées
- Vieillesse des installations de traitement des eaux

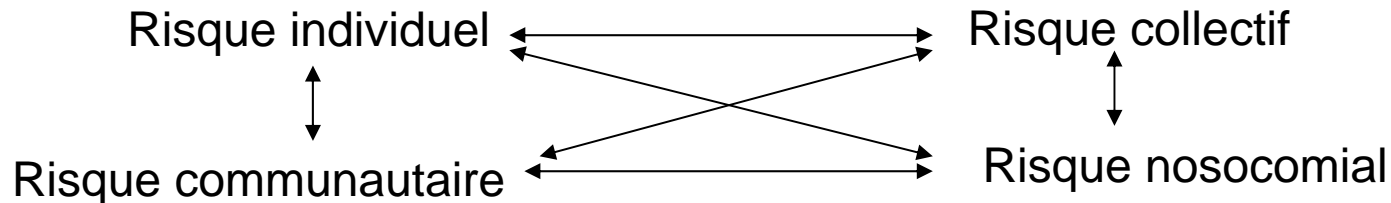
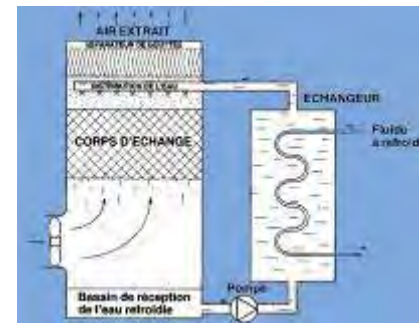


# Terme source

- Bactérie issue du biotope aquatique
- Eaux douces
- Bactérie émergente des sociétés urbaines occidentales

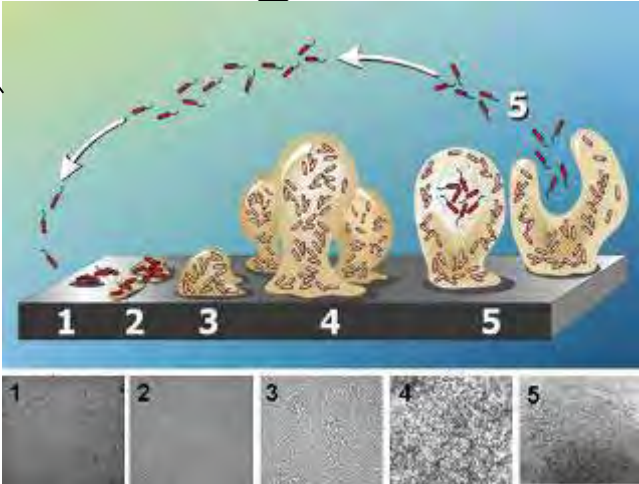


Air conditionné  
Tour aéro-réfrigérantes  
Travaux de terrassement  
Canalisations

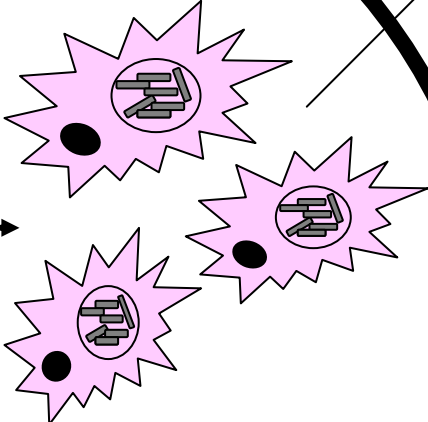


# La dynamique des réservoirs

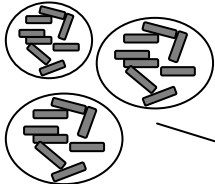
**Niche statique**  
Biofilm



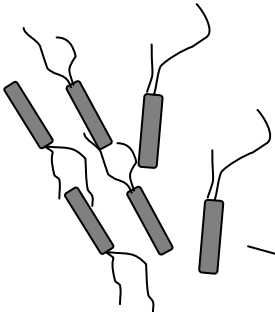
**Niche dynamique**  
Amibes non pathogènes  
Protozoaires prédateurs  
14 espèces  
Le « cheval de Troie »

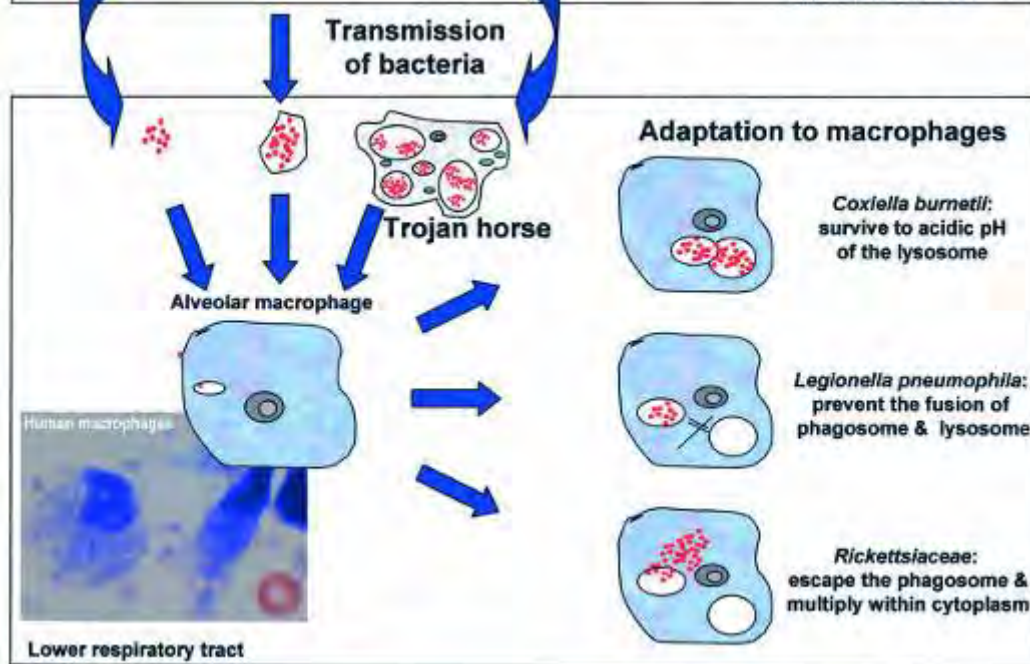
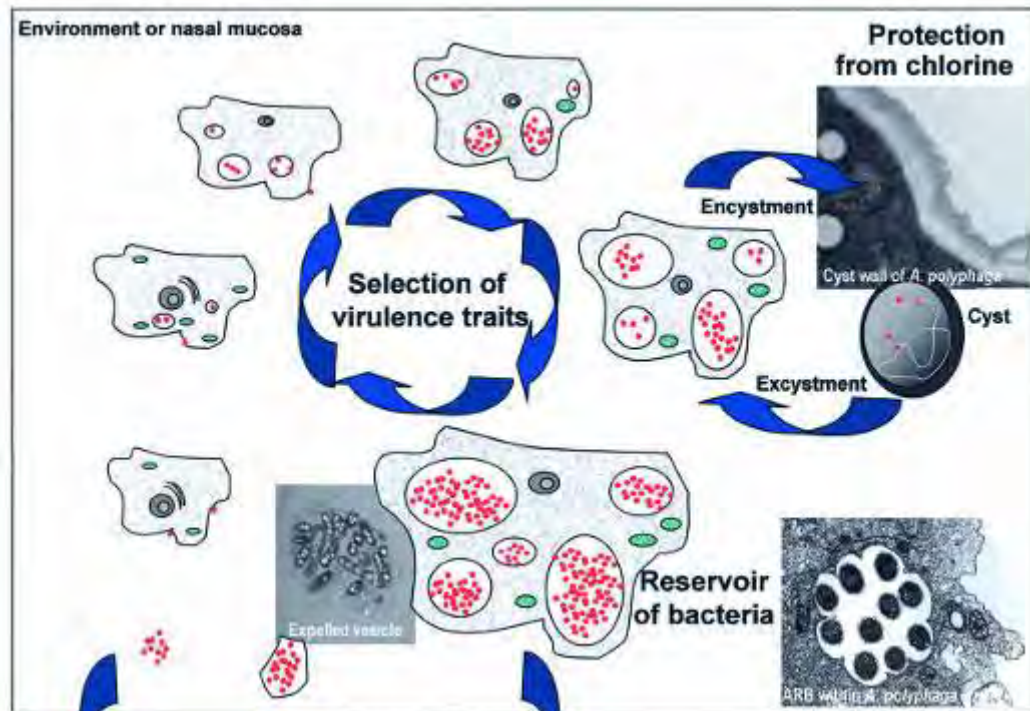


*Legionella* vésiculées

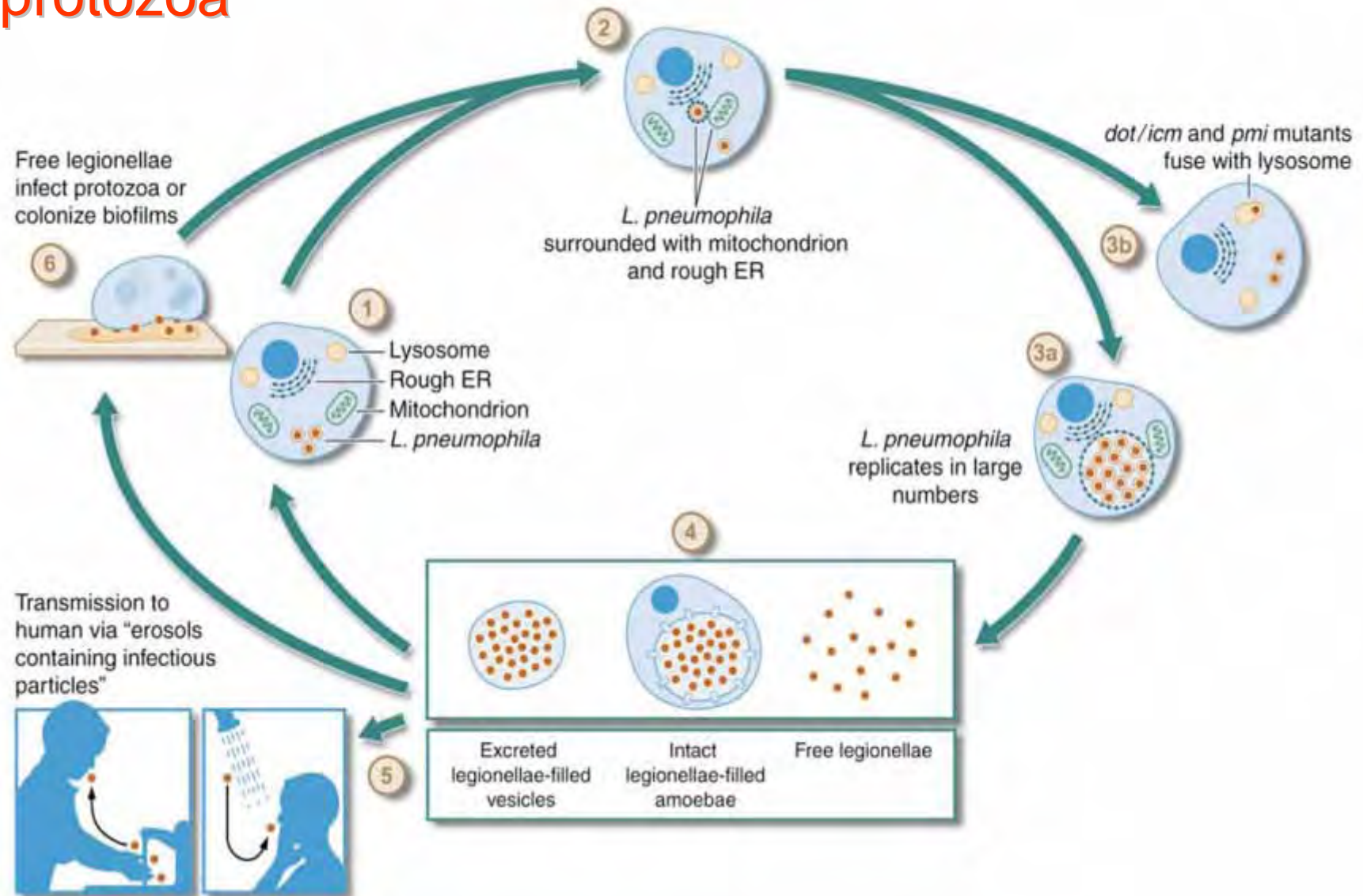


*Legionella* libres planctoniques





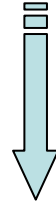
# The environmental life of *L. pneumophila* within protozoa



# Aérocontamination humaine

- Aérosol = granulométrie  $< 20 \mu\text{m}$  compatible avec atteinte alvéolaire
- Vectorisation:
  - amibe,
  - vésicule post-amibienne,
  - libre
- Pathogénicité humaine hétérogène
- Aucun cas de transmission interhumaine

Transition environnement → homme




Solution de continuité  
**Macrophage**

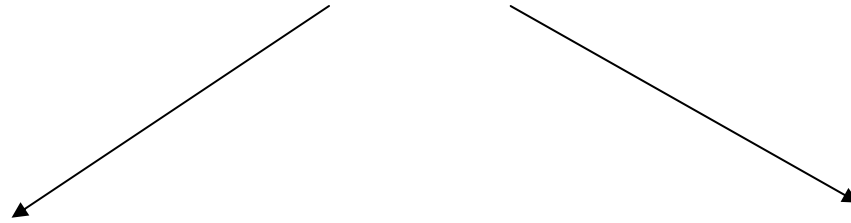
« *L. pneumophila* per se is not adapted to the human host. »

*Steinert M et al. 2002*

Deux approches de l'infectivité vis-à-vis des cellules eucaryotes humaines:

- Phénomène **aptatif** ?  Interaction avec l'homme sur un mode opportuniste
- Phénomène **adaptatif** ??

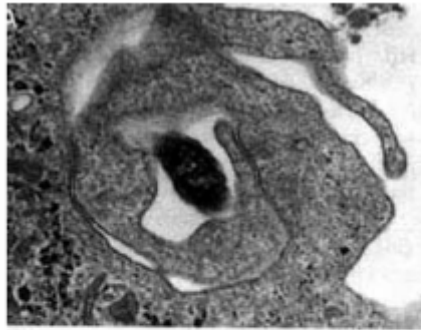
# Adhérence/Internalisation par les macrophages



« Coiling » phagocytosis  
**Phagocytose par enroulement**



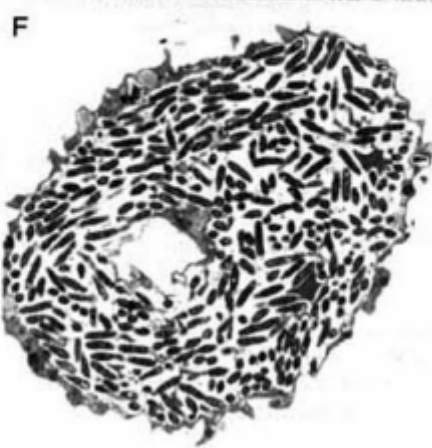
**Fixation du complément**  
Opsonisation  
Phagocytose



**Coiling phagocytosis of *L. pneumophila***



**Formation of the RER-surrounded phagosome**



**Late stage of intracellular multiplication**

**U937 macrophages**

***Acanthamoeba polyphaga***

**Immédiatement après le contact  
avec la cellule hôte**

Coiling phagocytosis

Phagosome does not acidify  
does not fuse with lysosome

**De 1 à 4 h: biogénèse de la  
vacuole de réplication**

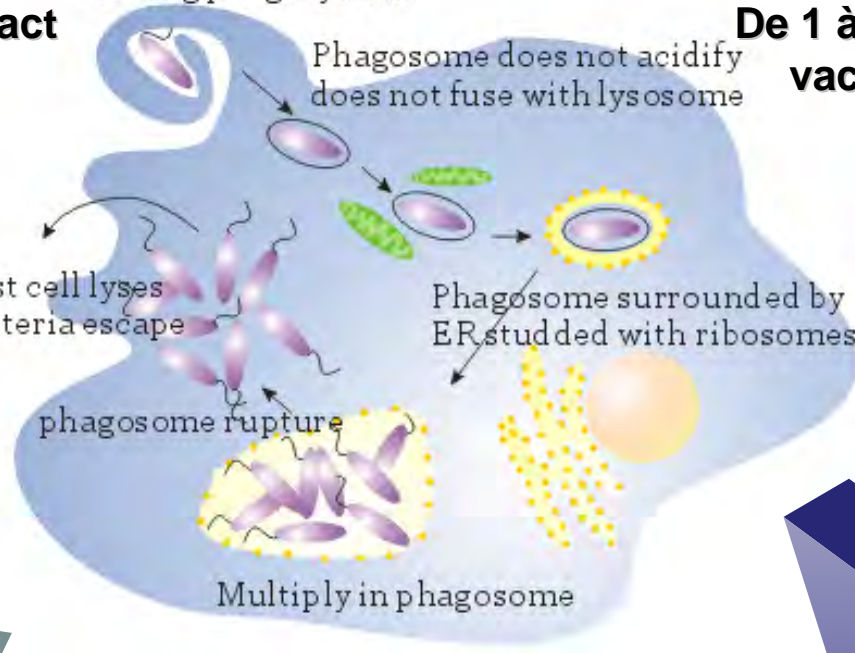
Host cell lyses  
Bacteria escape

Phagosome surrounded by  
ER studded with ribosomes

phagosome rupture

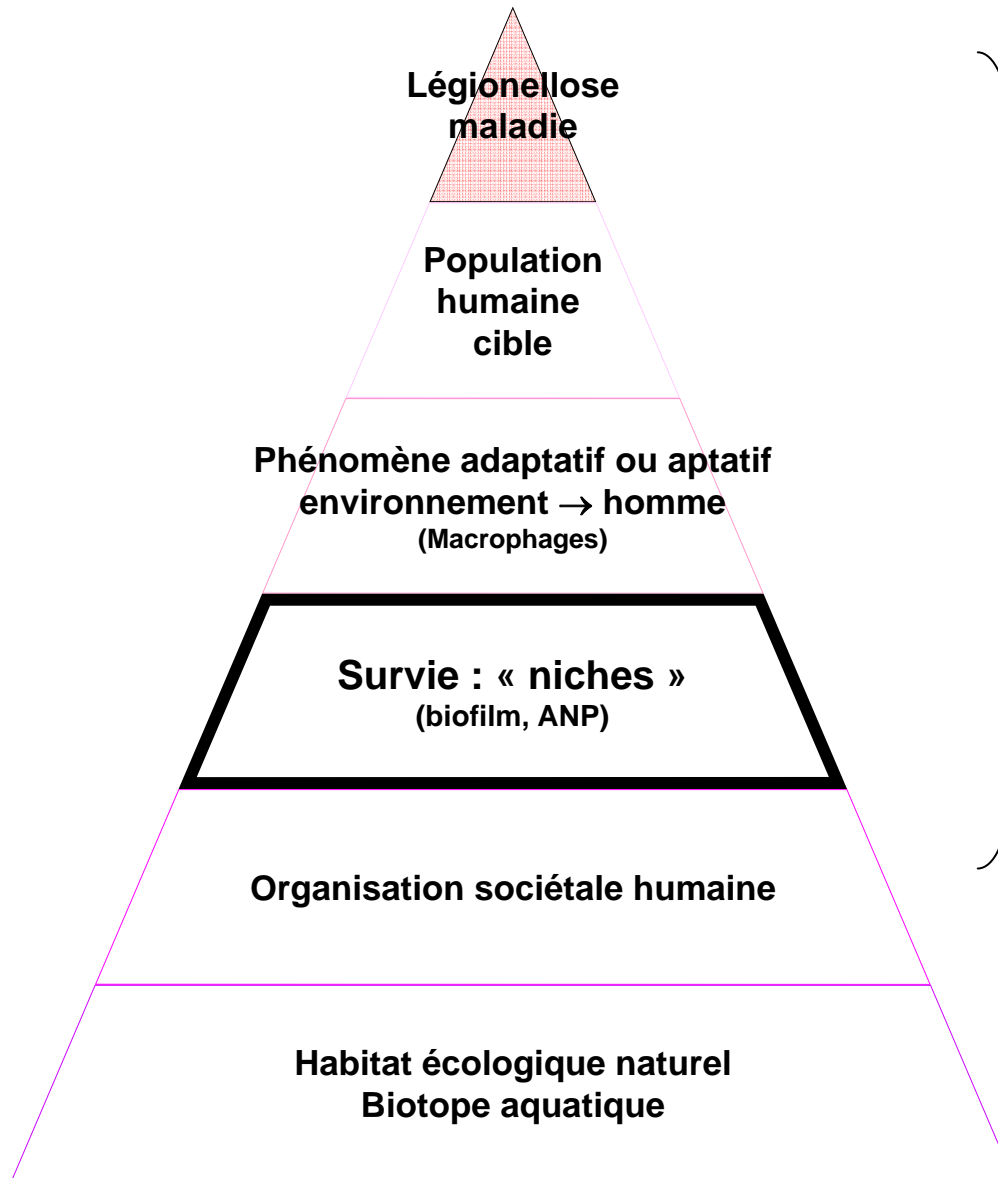
Multiply in phagosome

**De 4 à 16 h: multiplication  
exponentielle intra-vacuolaire  
puis libération intra-cytoplasmique**



# Traits caractéristiques de la Légionellose

- Groupes à risque:
  - Age avancé
  - Immunodépression
  - Sexe masculin
  - Fumeur et/ou éthylique chronique
  - Aff. Pulm. Chnq.
  - Cardiomyopathie
- Mode évolutif - gravité<sup>+++</sup>
- Signes cliniques extra-pulmonaires :
  - Signes digestifs : diarrhée
  - Signes neurologiques : confusion, signes focaux encéphaliques
  - Atteinte néphrologique : insuffisance rénale
    - ⇒ « tropisme » cerveau, rein, foie (?)
- Actuellement **PAS** de continuum physiopathologique clair



Péril émergent  
des  
sociétés urbaines  
« occidentales »

«When aerosols from contaminated water sources are inhaled by humans, *L. pneumophila* can also replicate within phagocytic alveolar macrophages causing the life-threatening pneumonia Legionnaire's disease»

*Swanson MS, Inf Immun 2005*

« *L. pneumophila* is a pathogenic Gram-negative bacterium that replicates not only within aquatic protozoa but also within human alveolar macrophages, which can result in a severe pneumonia, Legionnaire's disease »

*Buschrieser C, Nature Gen 2005 and Cell Mic 2006*

etc, etc...

# OK, mais...

1. Réponse stringente de *L. pneumophila*
2. « Acute Lung Injury » et *L. pneumophila*
3. Cytoadhérence épithéliale et *L. pneumophila*
4. Immunité innée et *L. pneumophila*
5. « Le » facteur de virulence de *L. pneumophila*

# Réponse stringente de *L. pneumophila*

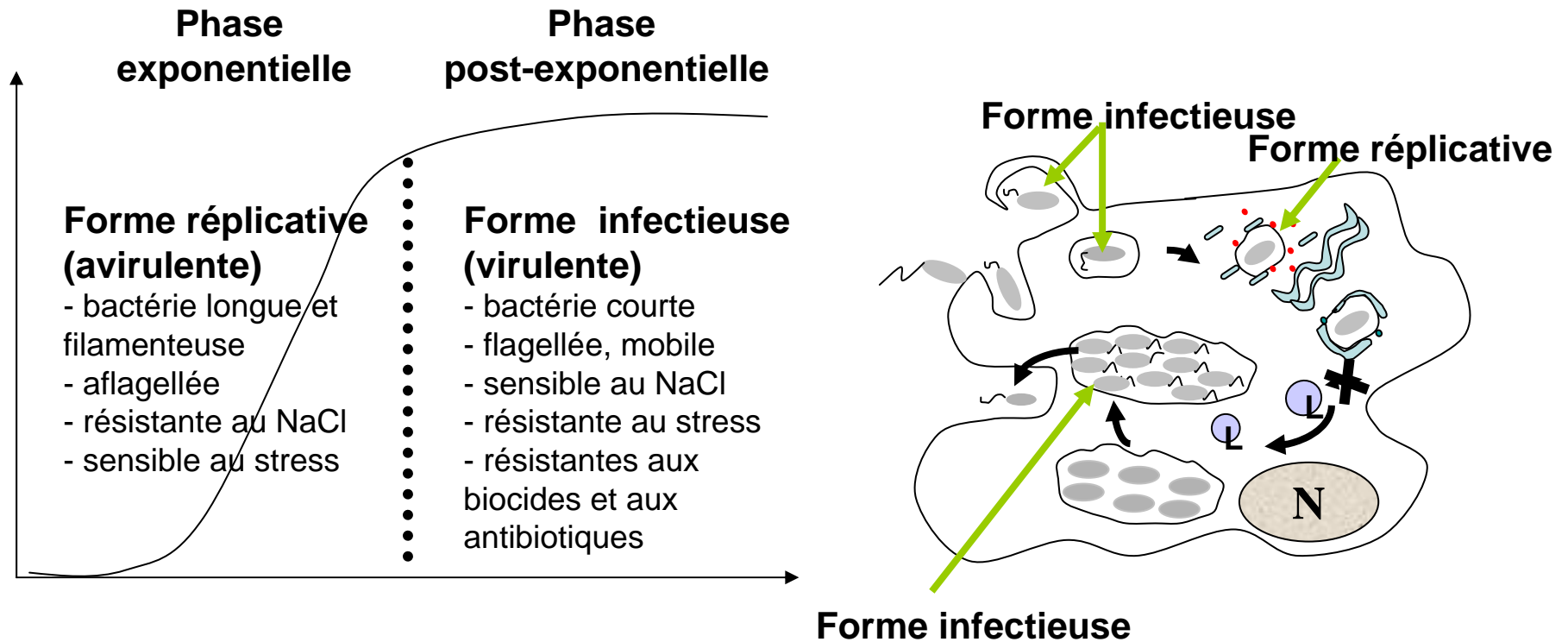
Adaptation environnementale



Le « switch de phase » comme support de la réponse stringente

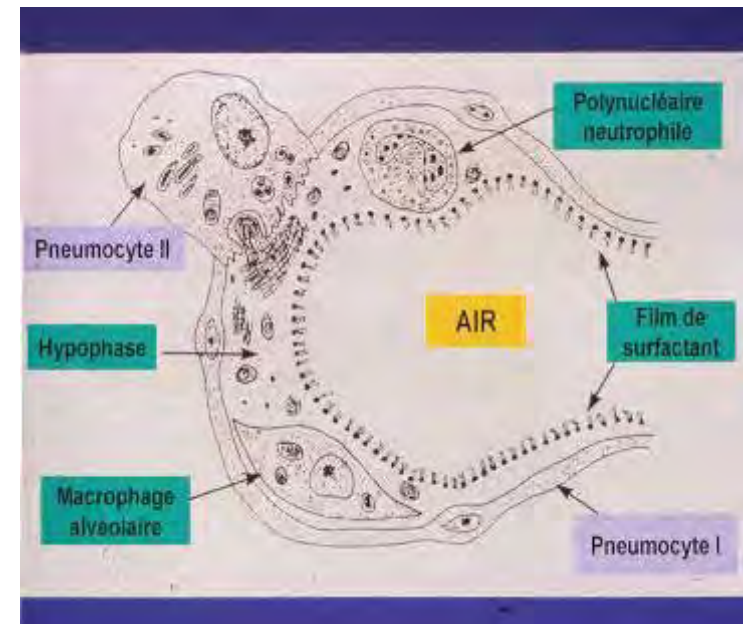
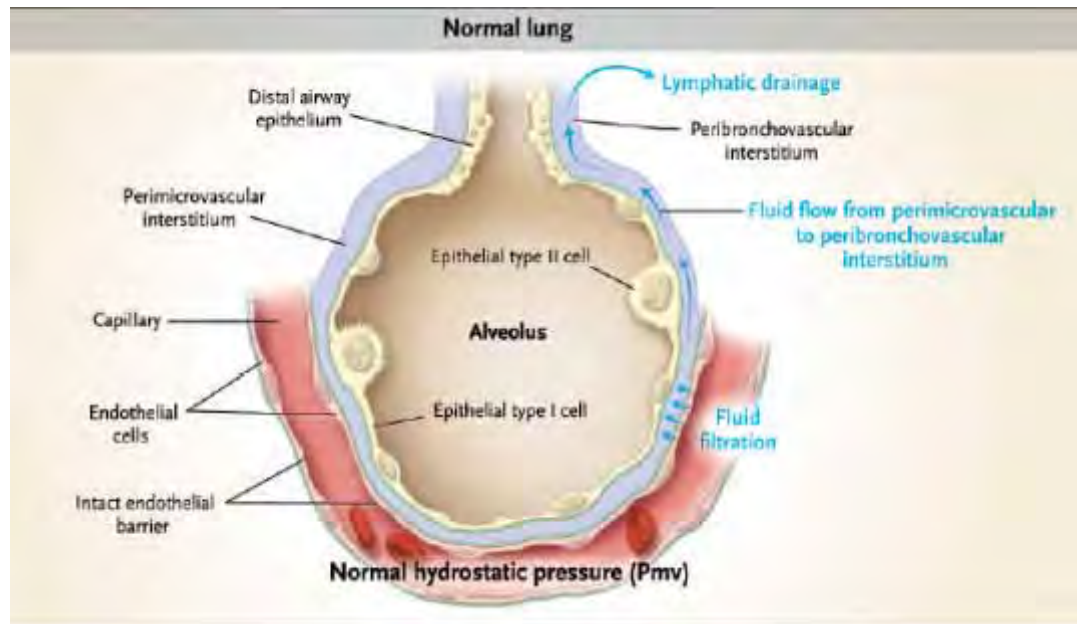
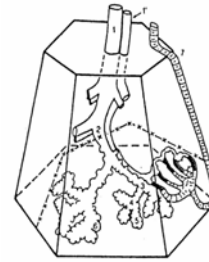
# Le « switch » phénotypique

Passage de la forme réplivative à la forme infectieuse  
⇒ Dimorphisme structurel et fonctionnel

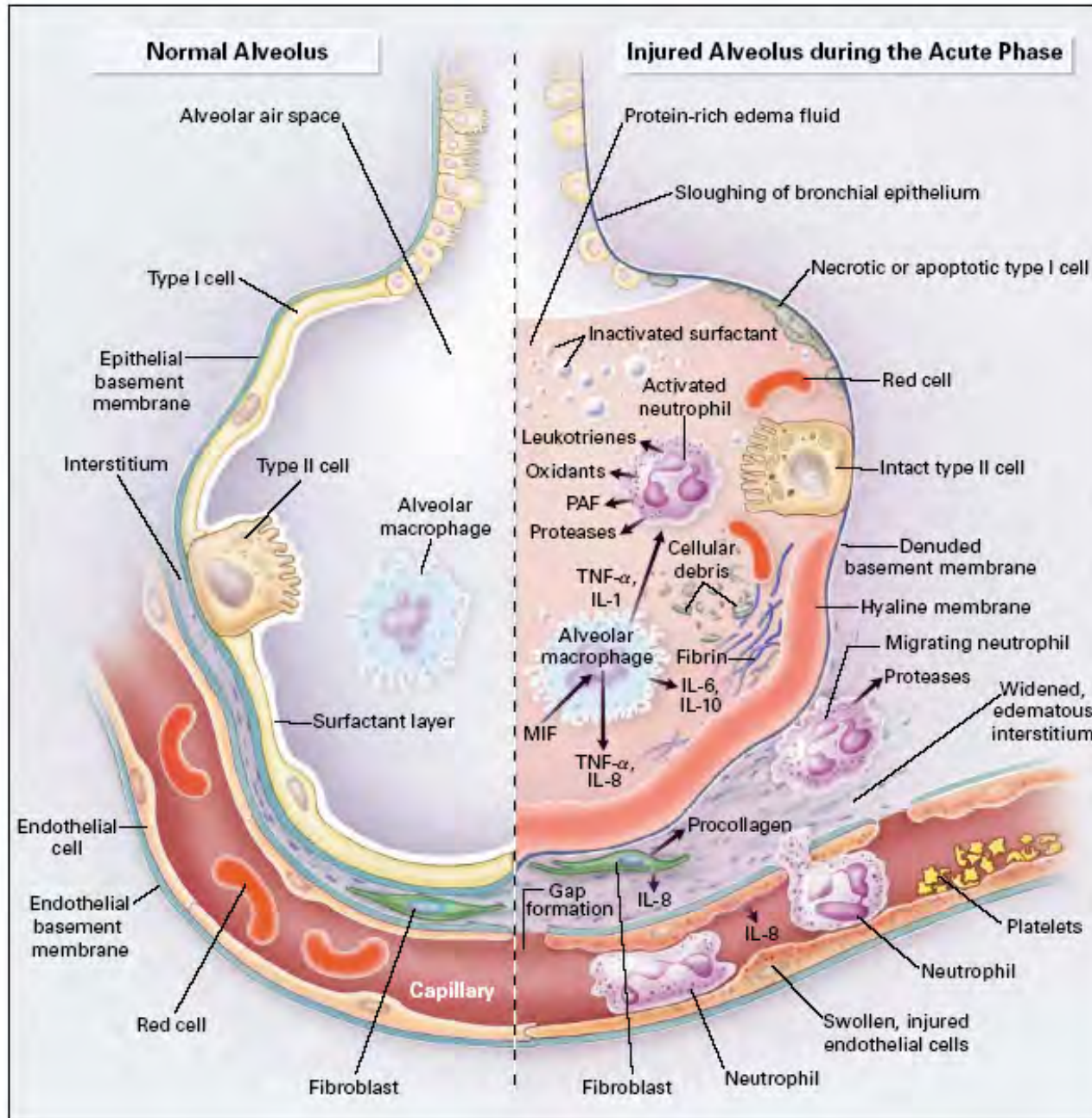


« Acute Lung injury »  
ou  
lésion pulmonaire aiguë

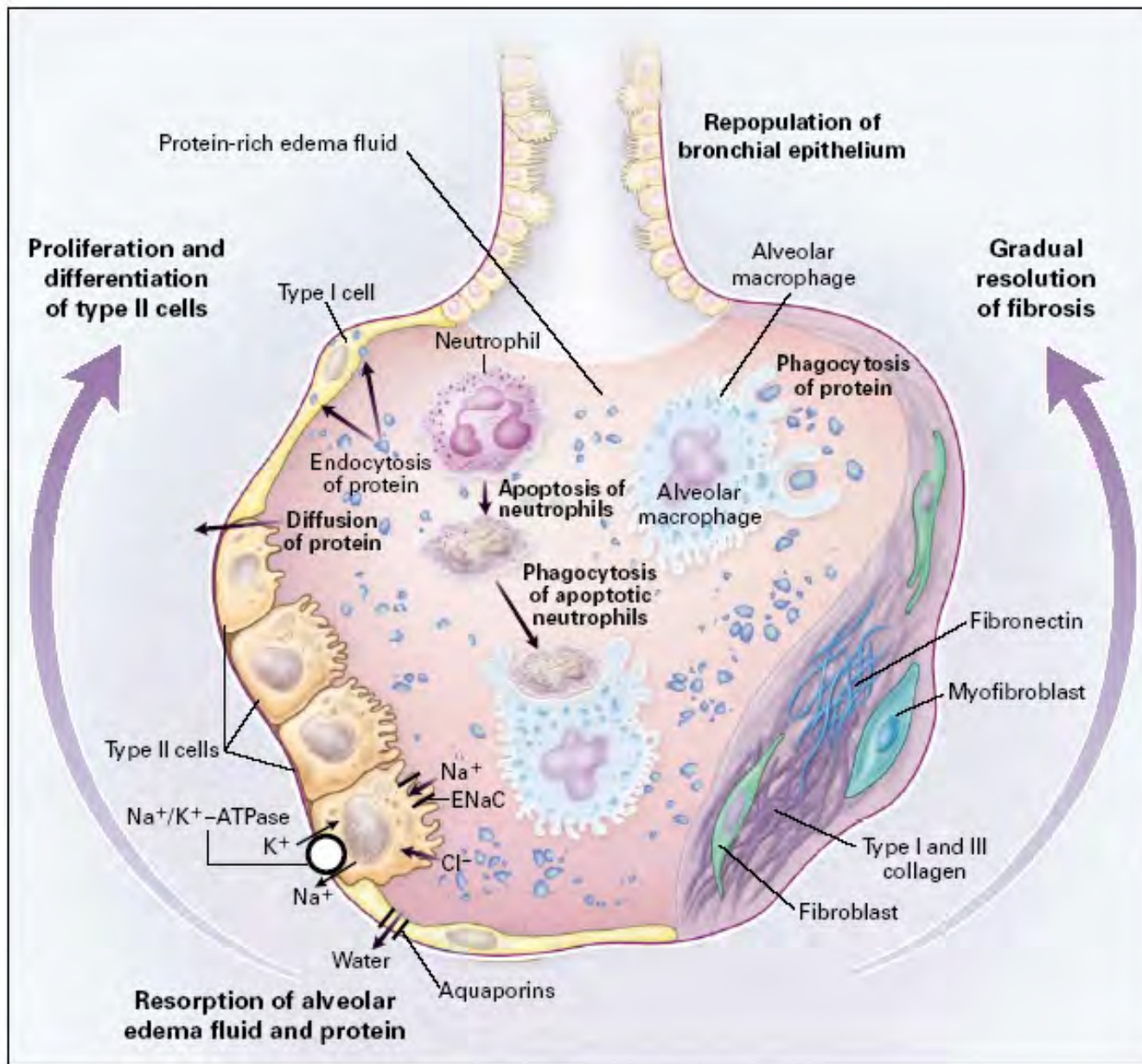
# Bloc fonctionnel pulmonaire en conditions physiologiques



10 000 litres/j air  
Surface alvéolaire : 75 - 90m<sup>2</sup> (souris 20 à 25 cm<sup>2</sup>)  
Interstitium : 5 à 7μ d'épaisseur  
Résorption 2 à 8 l/j H<sub>2</sub>O



# Acute Lung Injury (ALI)



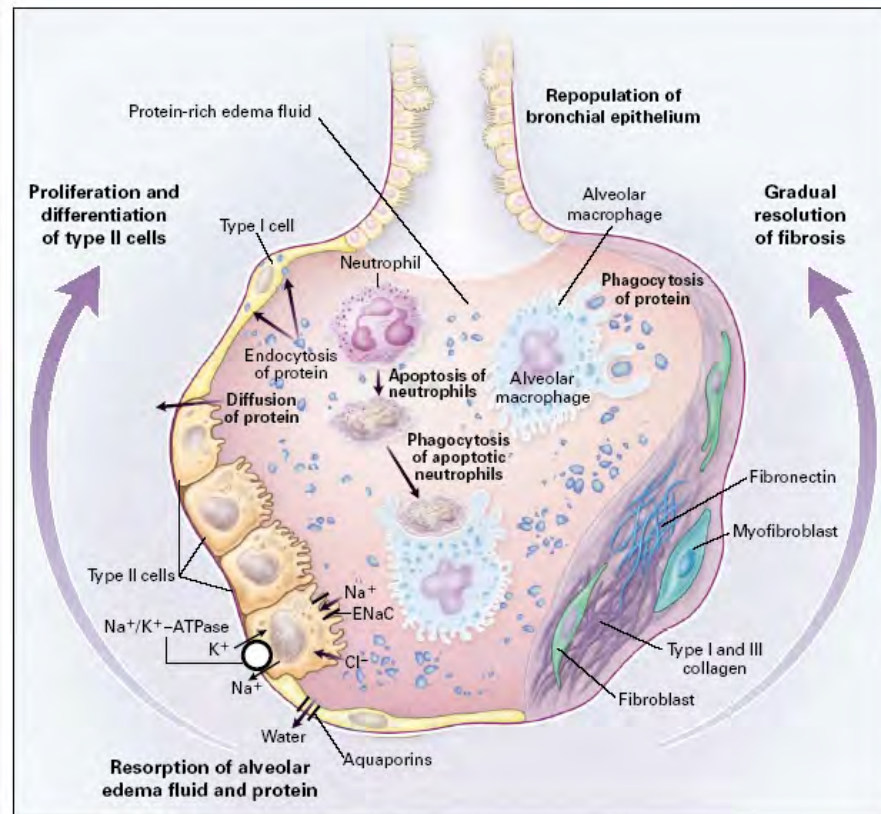
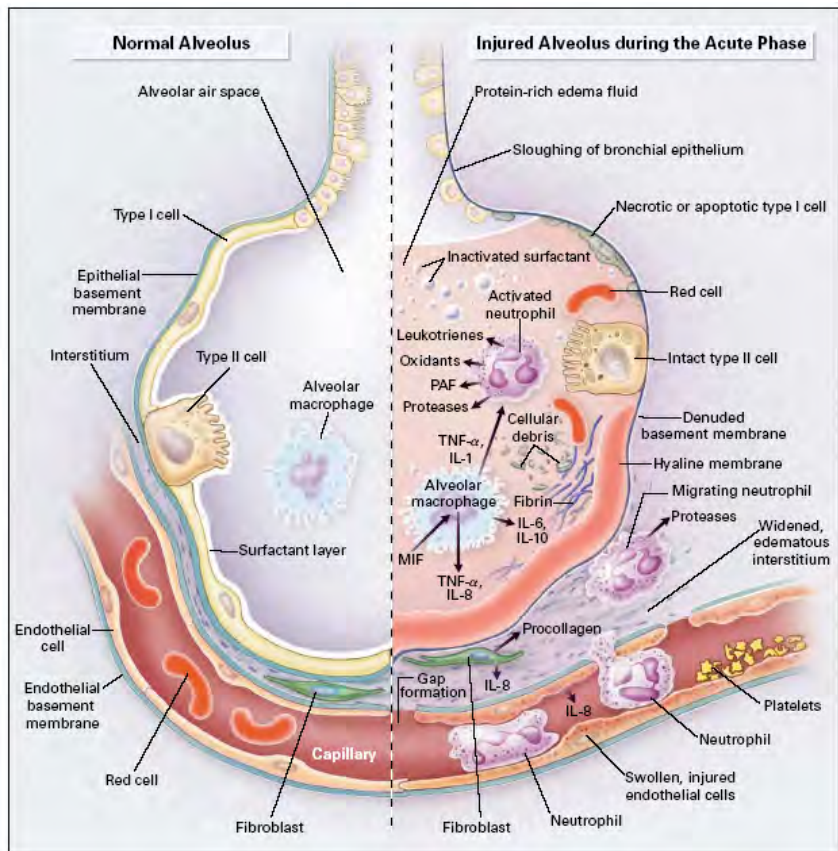
# ALI et pronostic clinique

- **Matthay, MA**, Wiener-Kronish, JP. **1990**. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in human. *Am Rev Respir Dis* **142**(6 pt 1): 1250-1257.
- **Ware, LB**, Matthay, MA. **2001**. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* **163**: 1376-1383.



**D'où pertinence d'outils expérimentaux étudiant l'ALI post-infectieuse**

# BGN extra-cellulaire (*P. aeruginosa*)



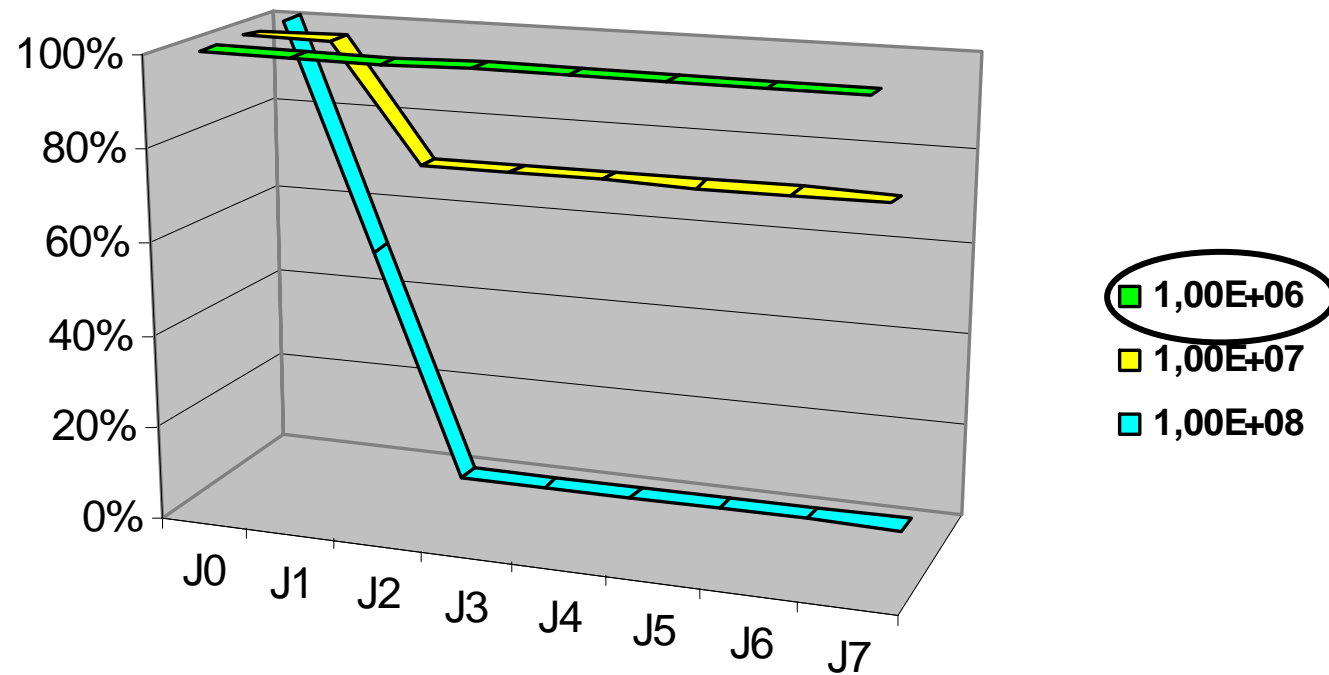
**0 – 12<sup>h</sup>**



**12 – 24<sup>h</sup>**

# A/J mice – *L. pneumophila* strain Lens

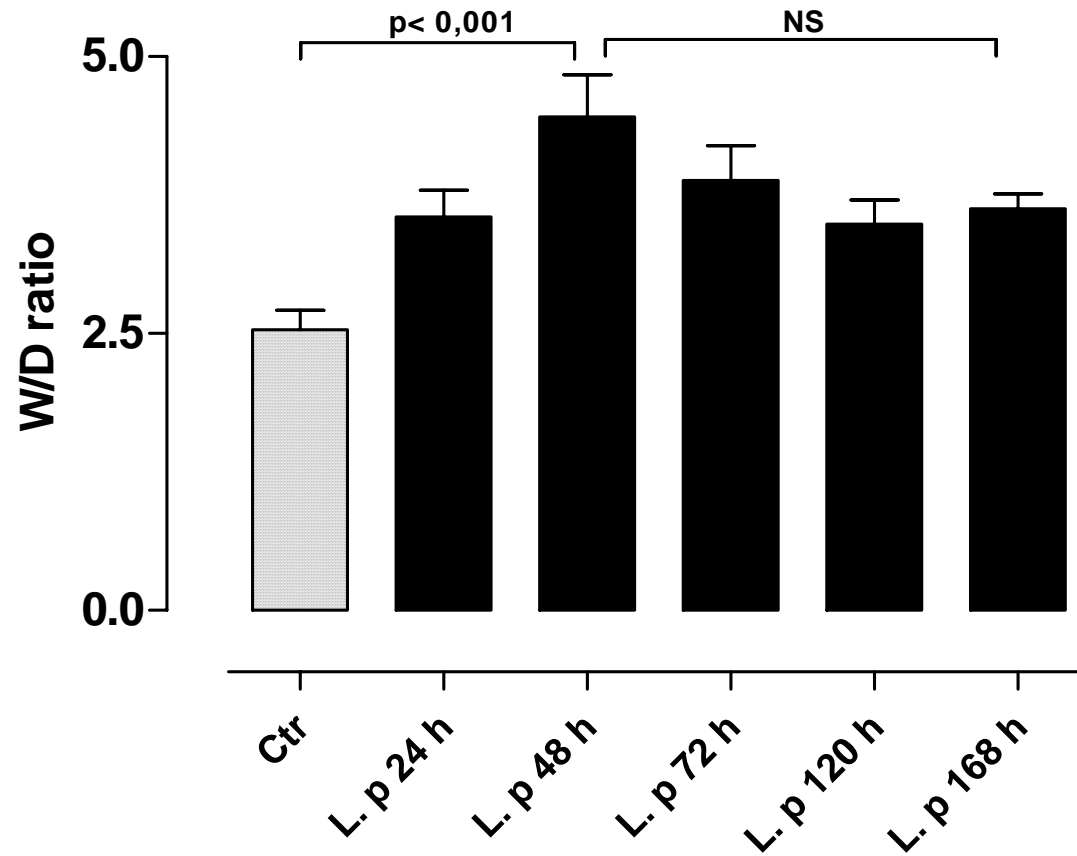
Courbes de Survie J<sub>0</sub>-J<sub>7</sub>  
(n =10 par groupe)





ALI et œdème alvéolaire dans la pneumonie à *L. pneumophila* dans un modèle expérimental murin

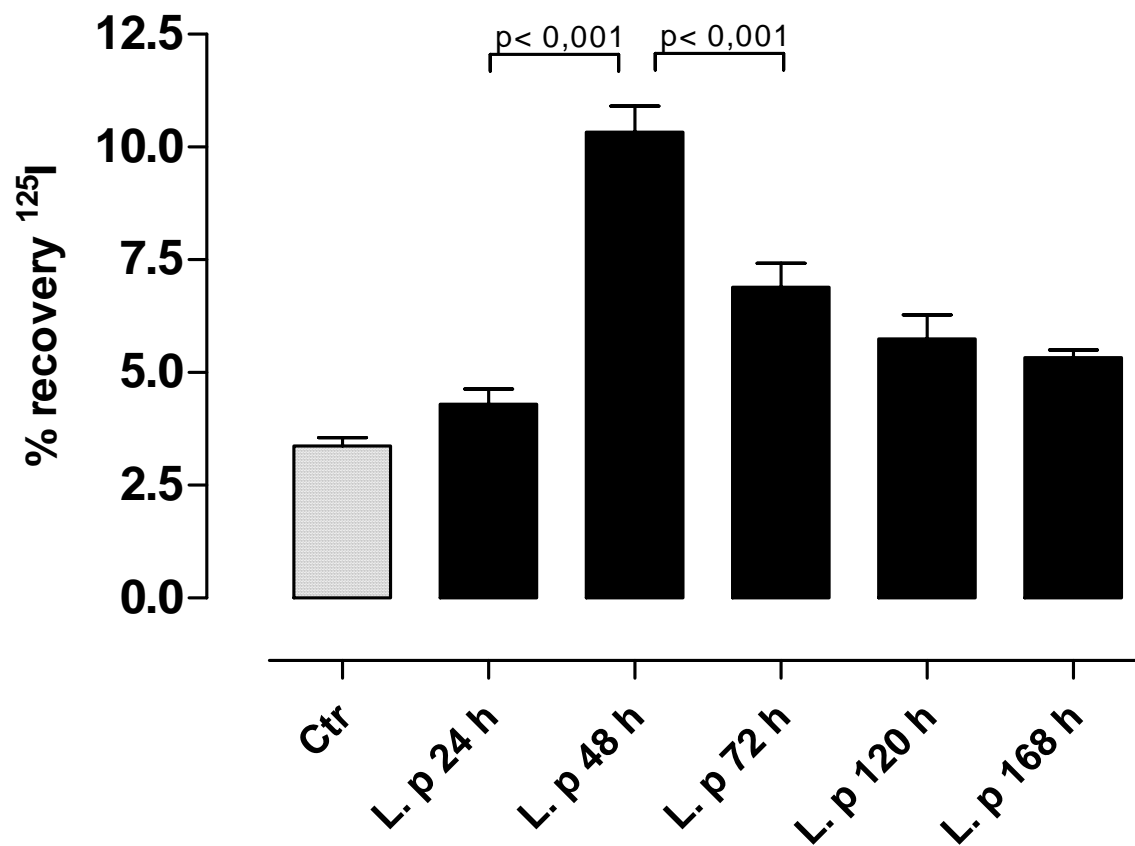
# Lungs wet-to-dry ratios

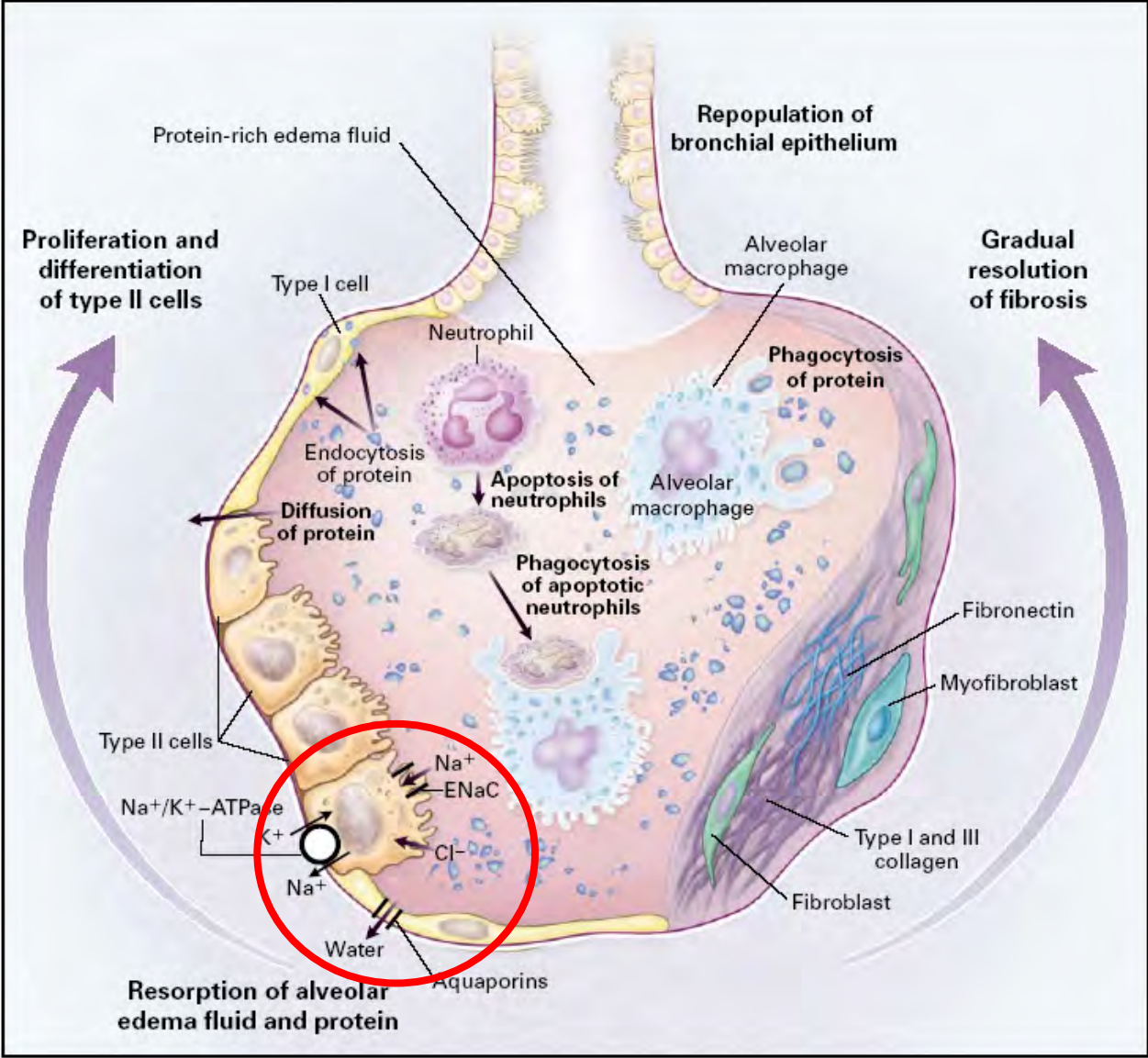




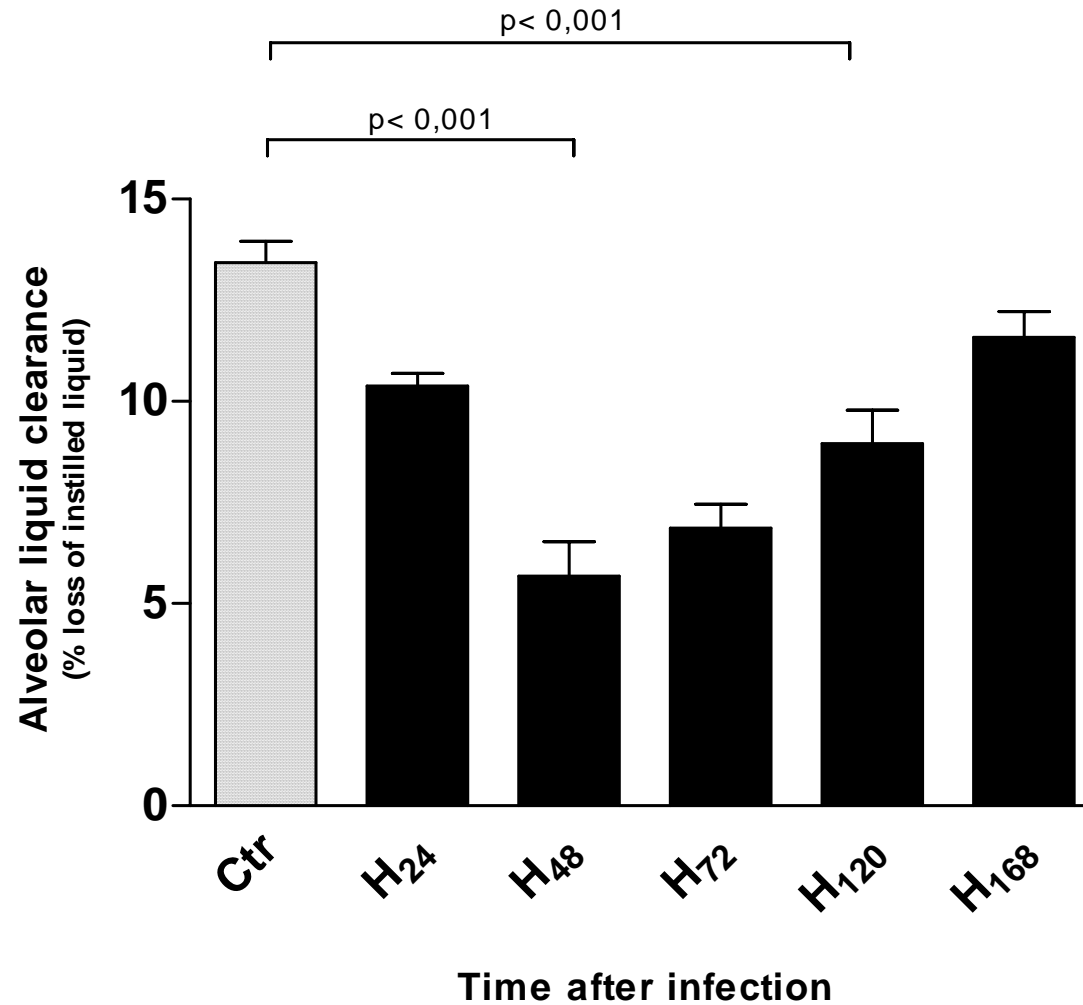
ALI et barrière endothéliale dans la pneumonie à *L. pneumophila* dans un modèle expérimental murin

# Endothelial injury : permeability

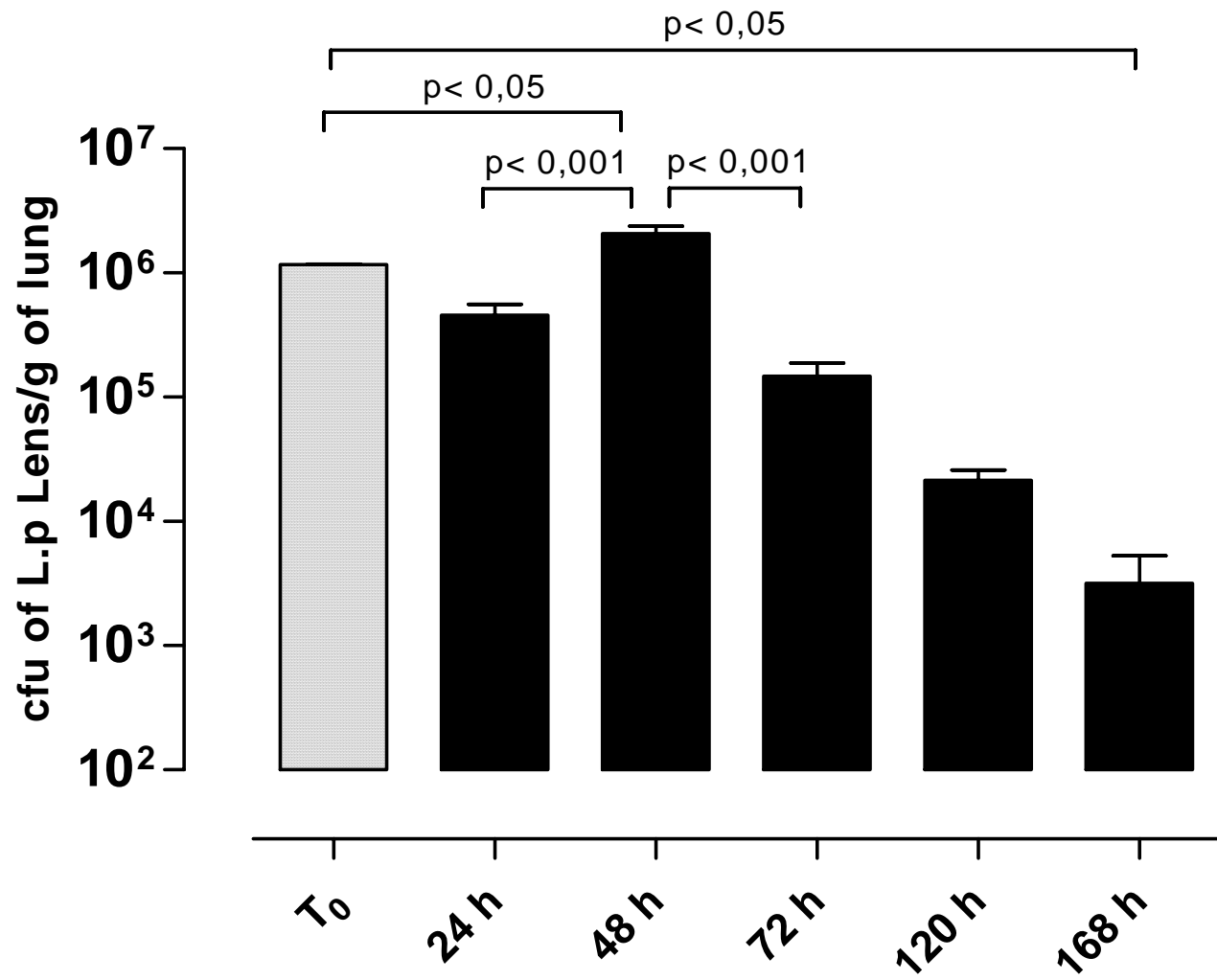




# Epithelial function : Alveolar Liquid Clearance



**Pourquoi cet intervalle libre ?**



## Est-ce un modèle translocatif ?

	Blood		Liver		Kidneys		Spleen		Brain	
	+/n	%	+/n	%	+/n	%	+/n	%	+/n	%
<b>24 h</b>	6/20	<b>30</b>	10/20	<b>50</b>	5/18	<b>28</b>	6/18	<b>33</b>	5/18	<b>28</b>
<b>48 h</b>	10/20	<b>50</b>	13/15	<b>87</b>	12/15	<b>80</b>	12/17	<b>71</b>	7/15	<b>47</b>
<b>72 h</b>	2/12	<b>16</b>	7/12	<b>58</b>	6/10	<b>60</b>	4/10	<b>40</b>	2/10	<b>20</b>
<b>120 h</b>	0/10	<b>0</b>	3/10	<b>30</b>	3/10	<b>30</b>	1/10	<b>10</b>	1/10	<b>10</b>
<b>168 h</b>	0/10	<b>0</b>	2/10	<b>20</b>	1/10	<b>10</b>	0/10	<b>0</b>	0/10	<b>0</b>

**Donc,**

ALI due à *L. pneumophila* :

- Maximale à 48<sup>h</sup> = tardif
- Asservie à la croissance exponentielle intra-alvéolaire de l'inoculum
- Couplée à une forte translocation bactérienne



**Intervalle libre** avant constitution de ALI

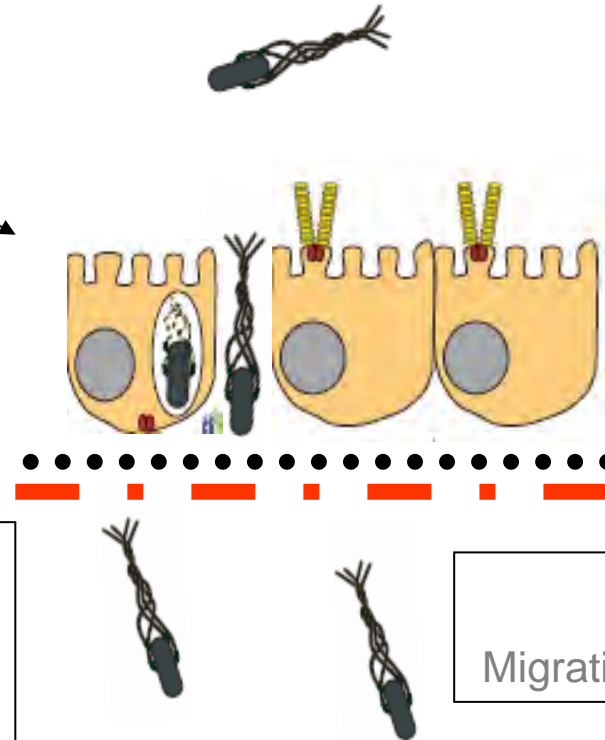
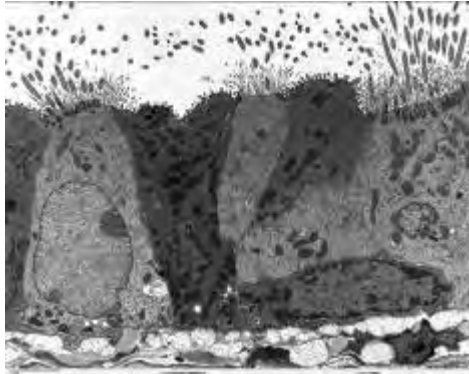


D'où **cibler** les fenêtres interventionnelles:

Adhérence

Reconnaissance par immunité innée

# Cytoadhérence épithéliale de *L. pneumophila*



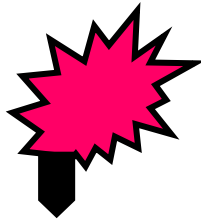
**1**  
Cycle intra-cellulaire réplcatif  
dans l'épithélium respiratoire

**2**  
Migration inter-cellulaire ?

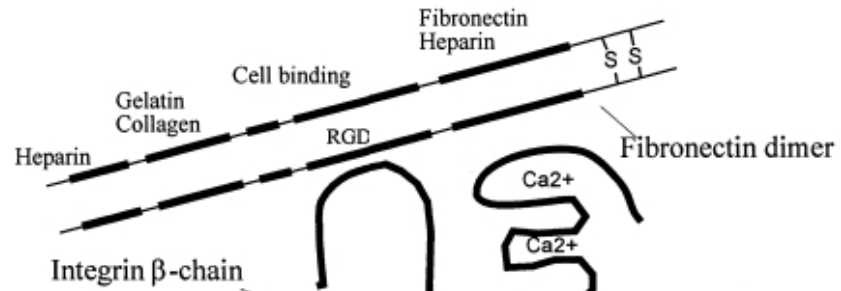
**Mody, CH, Paine, R III, Shahrabadi, MS, Simon, RH, Pearlman, E, Eiser, BI, Toews, GB. 1993.** *Legionella pneumophila* replicates within rat alveolar epithelium. *J Inf Dis* **167**(5): 1138-1145.

**Gao, LY, Stone, BJ, Brieland, JK, Abu Kwaik Y. 1998.** Different fates of *Legionella pneumophila pmi* and *mil* mutants within macrophages and alveolar epithelial cells. *Microb Pathog* **25**: 291-306.

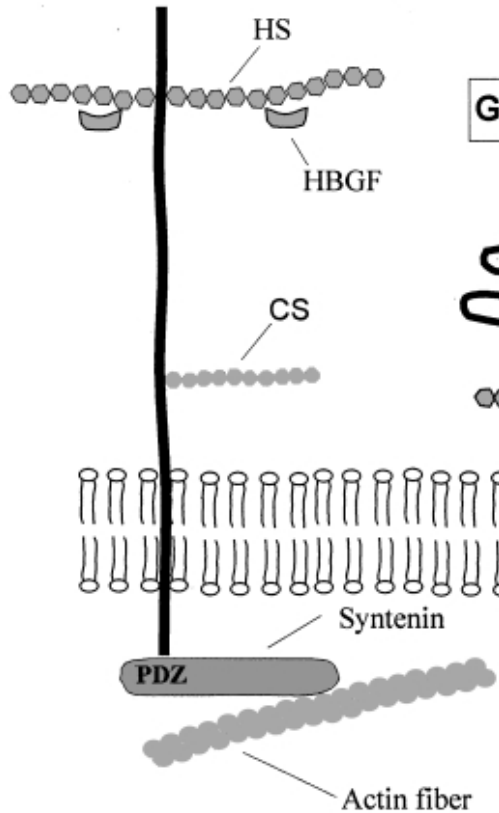
Que sait-on des mécanismes  
d'adhérence des pathogènes  
aux muqueuses épithéliales ?



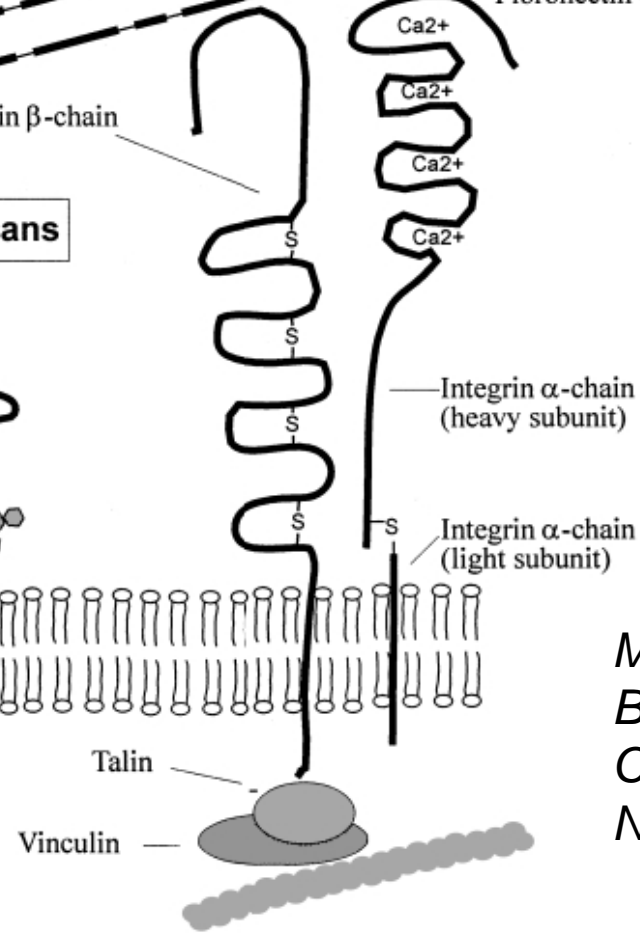
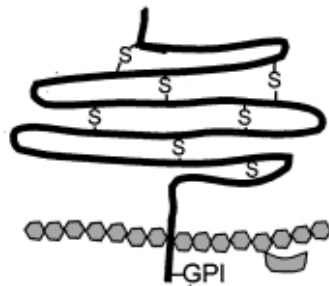
### Fibronectin-integrin complex



### Transmembrane syndecans



### GPI-linked glypicans



- M. tuberculosis*
- B. pertussis*
- C. trachomatis*
- N. gonorrhoeae*

## 1996-2006: Etude de la cytoadhérence de *Mycobacterium tuberculosis*

1. Découverte que l'adhérence épithéliale de *M. tuberculosis* est **inhibée par les héparanes sulfates** *in vitro*.
2. Purification d'une **protéine** associée à la paroi mycobactérienne, capable de **fixer l'héparine**, d'**agglutiner** les hématies de lapin et d'induire l'**agrégation** des bacilles *in vitro*.
3. Démonstration que cette protéine est associée à la surface mycobactérienne (*outermost surface*) et est impliquée dans l'**interaction de *M. tuberculosis* avec les cellules épithéliales**, mais pas avec les phagocytes professionnels (**HBHA**, *Heparin-Binding Haemagglutinin Adhesin*).
4. Clonage du gène *hbhA* et cartographie du domaine de la HBHA responsable de l'interaction avec les **héparanes sulfates**.
5. Construction d'un mutant de *M. tuberculosis* ne produisant plus de HBHA et démonstration que cette adhésine à tropisme épithélial est impliquée dans la **dissémination extrapulmonaire** des bacilles.
6. Phase d'essais vaccinaux sur souris à partir solution antigénique immunogène contenant le motif de l'adhésine HBHA.

## Caractéristiques partagées par *M. tuberculosis* et *L. pneumophila*

Bactéries **intracellulaires facultatives**

Pathogènes du **tractus respiratoire humain** ayant la capacité de se multiplier dans **l'alvéole**, considérée comme le **site initial de l'infection**

Tropisme pour les **cellules phagocytaires professionnelles**

**Inhibition de la fusion phago-lysosomale**

Capacité d'**adhérer** et de **se multiplier** dans les **cellules épithéliales**

*L. pneumophila* adhère-t-elle aux pneumocytes via une reconnaissance de récepteurs à héparane sulfate ?

*In vitro ?*

# Oligosaccharide receptor mimics inhibit *Legionella pneumophila* attachment to human respiratory epithelial cells

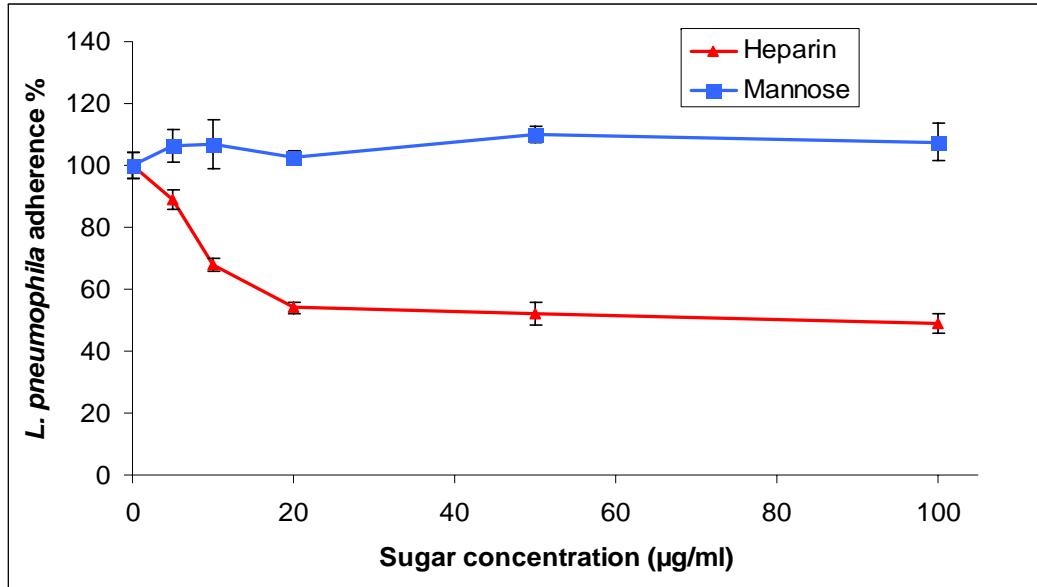
Thomas RJ et al. Microb Pathog 2004

« Polymeric saccharides such as heparin, dextran and dextran sulphate were the most inhibitory saccharides. »

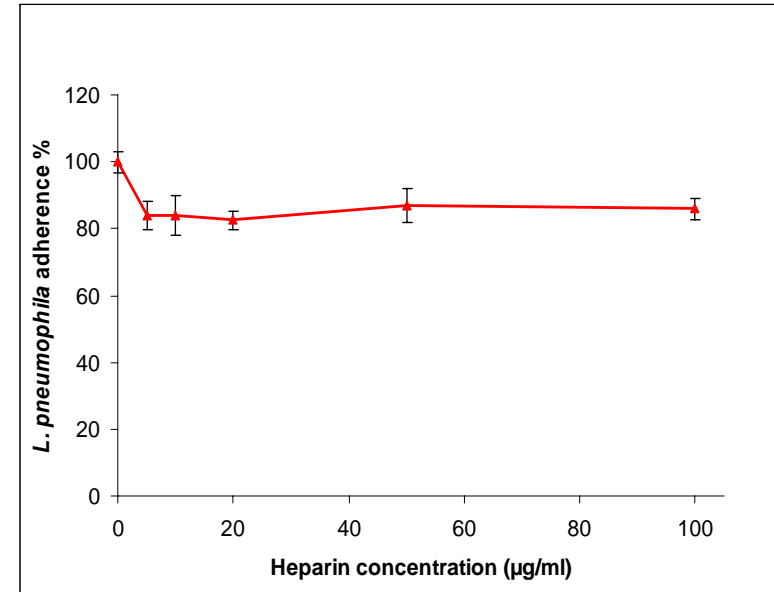
Competitive inhibition of *Legionella pneumophila* attachment to the A549 cell line. Results are the mean of three separate experiments ( $\pm$  SD). No inhibition (0–20%), low inhibition (21–40%), moderate inhibition (41–60%), good inhibition (61–74%), high inhibition (75–100%)

Saccharide	Concentration (mM)	Inhibition of adhesion (%)
<i>Galactosylated saccharides:</i>		
Gal $\beta$ 1-4Gal	1.5	1.3 $\pm$ 0.4
Gal $\beta$ 1-4GlcNAc	1.5	69.8 $\pm$ 9.8
GalNAc $\beta$ 1-3Gal	1.5	71.5 $\pm$ 14.2
GalNAc $\beta$ 1-4Gal	1.5	89.0 $\pm$ 3.9
Gal $\beta$ 1-3GlcNAc	1.5	60.0 $\pm$ 11.4
Gal $\beta$ 1-6GlcNAc	0.15	57.9 $\pm$ 10.1
GlcNAc $\beta$ 1-4GlcNAc	1.5	32.9 $\pm$ 4.0
Gal $\alpha$ 1-3Gal	0.75	48.9 $\pm$ 7.3
Gal $\alpha$ 1-4Gal	15.0	58.1 $\pm$ 5.7
<i>Sialylated saccharides:</i>		
Sialic acid	15.0	13.9 $\pm$ 5.2
NeuAc $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc	0.05	57.2 $\pm$ 12.9
NeuAc $\alpha$ 2-6Gal $\beta$ 1-4Glc	0.05	64.8 $\pm$ 13.9
<i>Fucosylated saccharides:</i>		
Fuc $\alpha$ 1-2Gal $\beta$ 1-4Glc	0.15	28.2 $\pm$ 7.9
Fuc $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc	0.15	34.9 $\pm$ 9.1
Fuc $\alpha$ 1-2Gal	0.15	36.4 $\pm$ 9.6
<i>Mannosylated saccharides:</i>		
Mannose	140.0	79.3 $\pm$ 8.6
Man $\alpha$ 1-2Man	1.5	67.2 $\pm$ 2.2
Man $\alpha$ 1-3Man	1.5	24.2 $\pm$ 9.2
Man $\alpha$ 1-4Man	1.5	32.0 $\pm$ 2.1
Man $\alpha$ 1-6Man	1.5	29.9 $\pm$ 5.8
GlcNAc $\beta$ 1-2Man	1.5	34.2 $\pm$ 3.7
Gal $\beta$ 1-4ManNAc	1.5	35.0 $\pm$ 2.9
Man $\beta$ 1-4GlcNAc	1.5	33.4 $\pm$ 5.3
<i>Polymeric saccharides:</i>		
Heparin	0.50	93.5 $\pm$ 1.1
Dextran	0.50	93.9 $\pm$ 1.6
Dextran sulphate	0.50	86.9 $\pm$ 1.9
<i>Hydrophobic compounds:</i>		
Tryptophan	25.0	53.0 $\pm$ 3.5
p-Nitrophenol	40.0	70.1 $\pm$ 11.3
p-Nitrophenol- $\alpha$ -D-mannopyranoside	40.0	63.3 $\pm$ 6.0

Pneumocytes humains A549



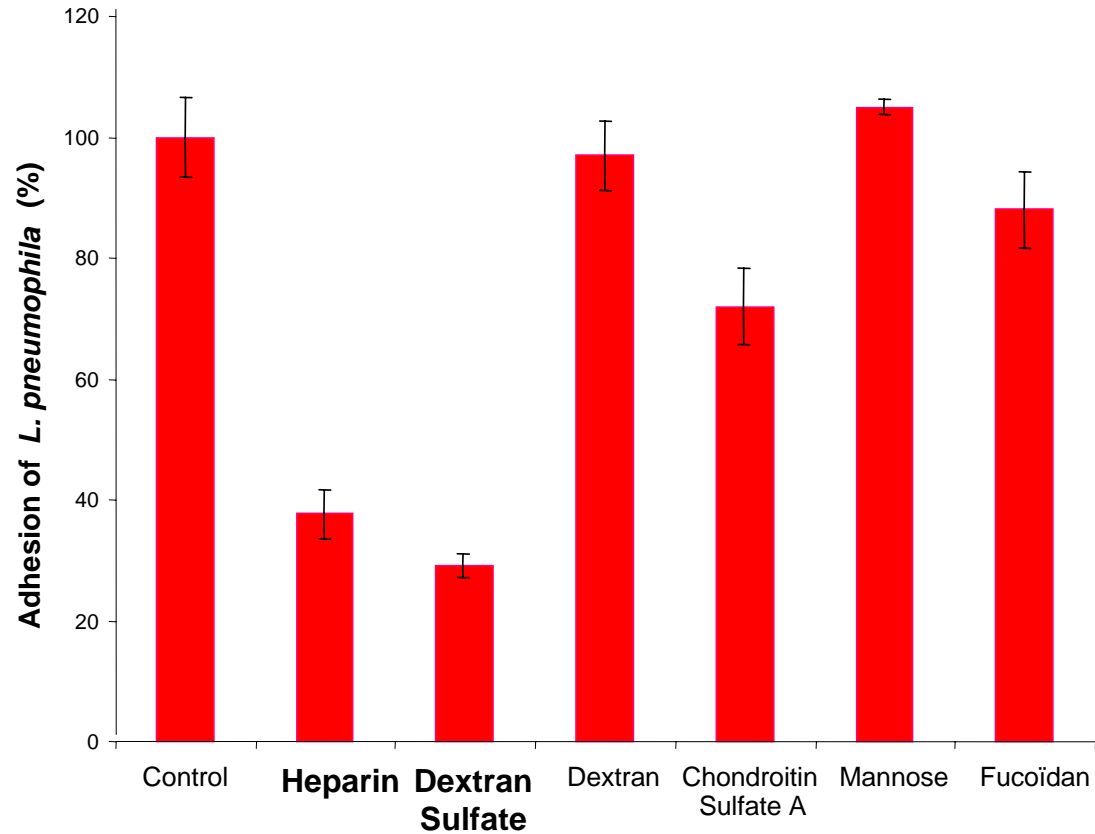
Macrophages humains J744.1



*F. D Menozzi*

Dissociation Pneumocytes/Macrophages

**Test d'adhérence de *L. pneumophila* (Phila-1 LPSM) sur les pneumocytes de type II humains A549 en présence de différents polysaccharides**

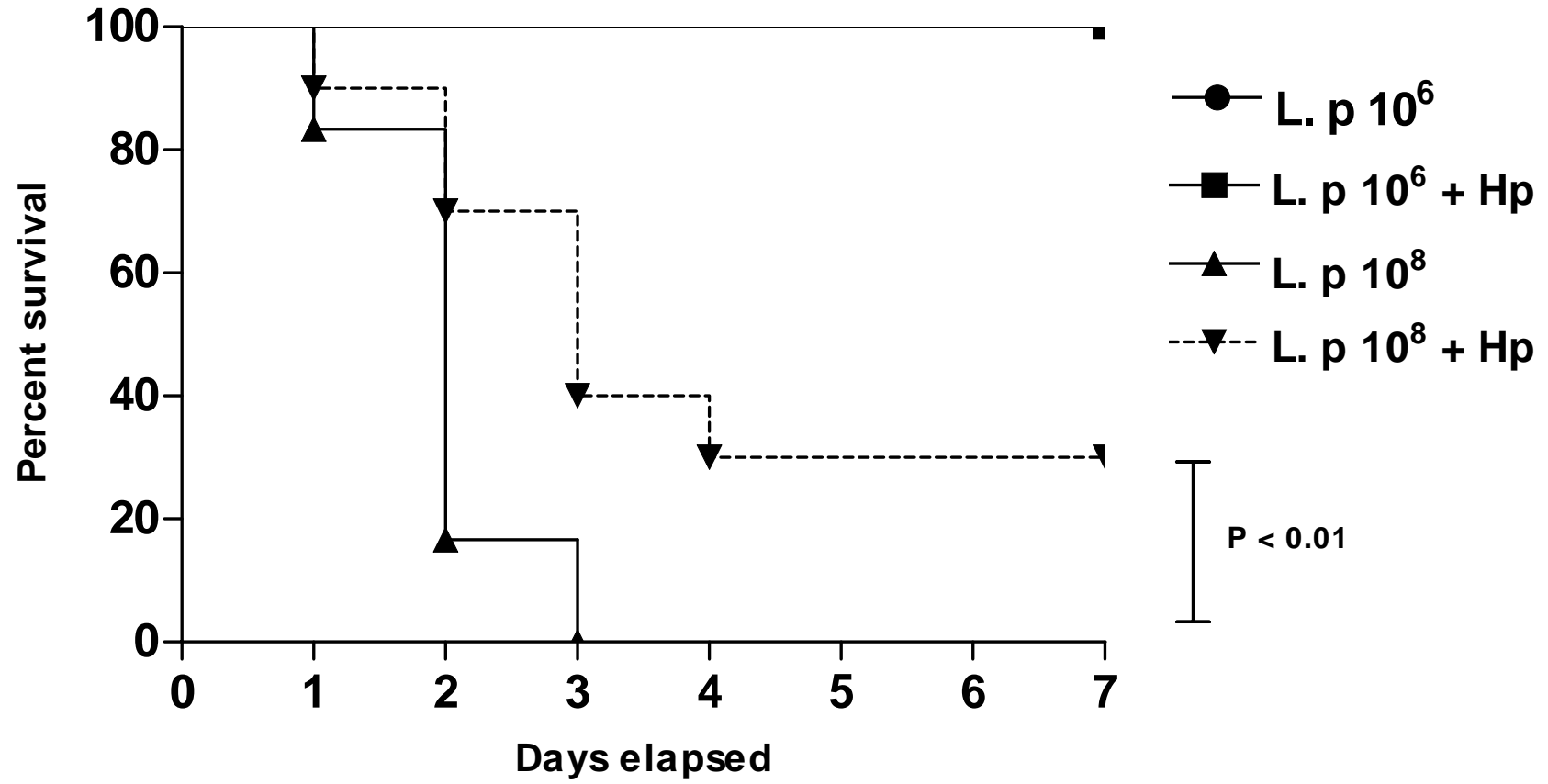


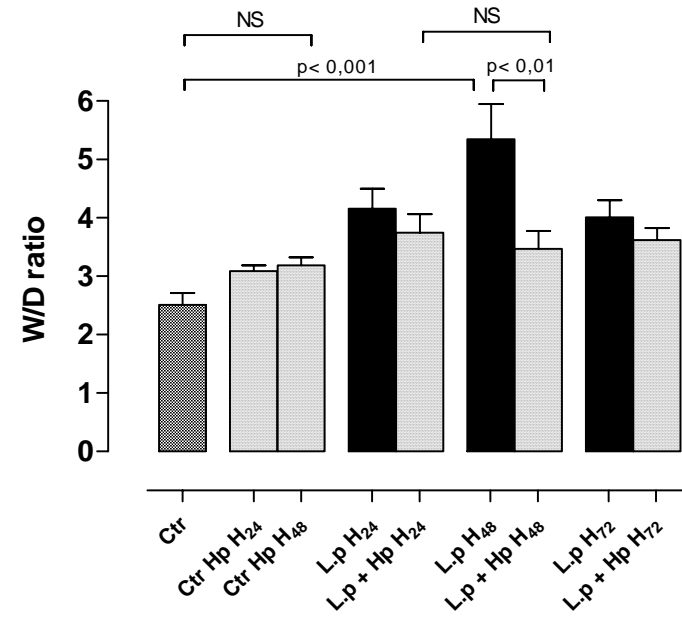
*F. D Menozzi*

**INHIBITION COMPETITIVE**

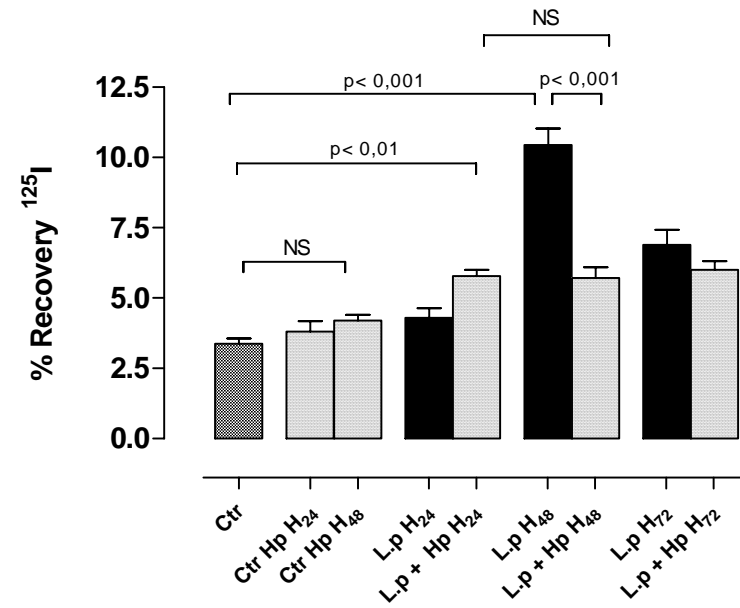
*In vivo ?*

Effects of 5  $\mu\text{g}$  of heparin per  
mouse co-instilled with *L.*  
*pneumophila* strain Lens

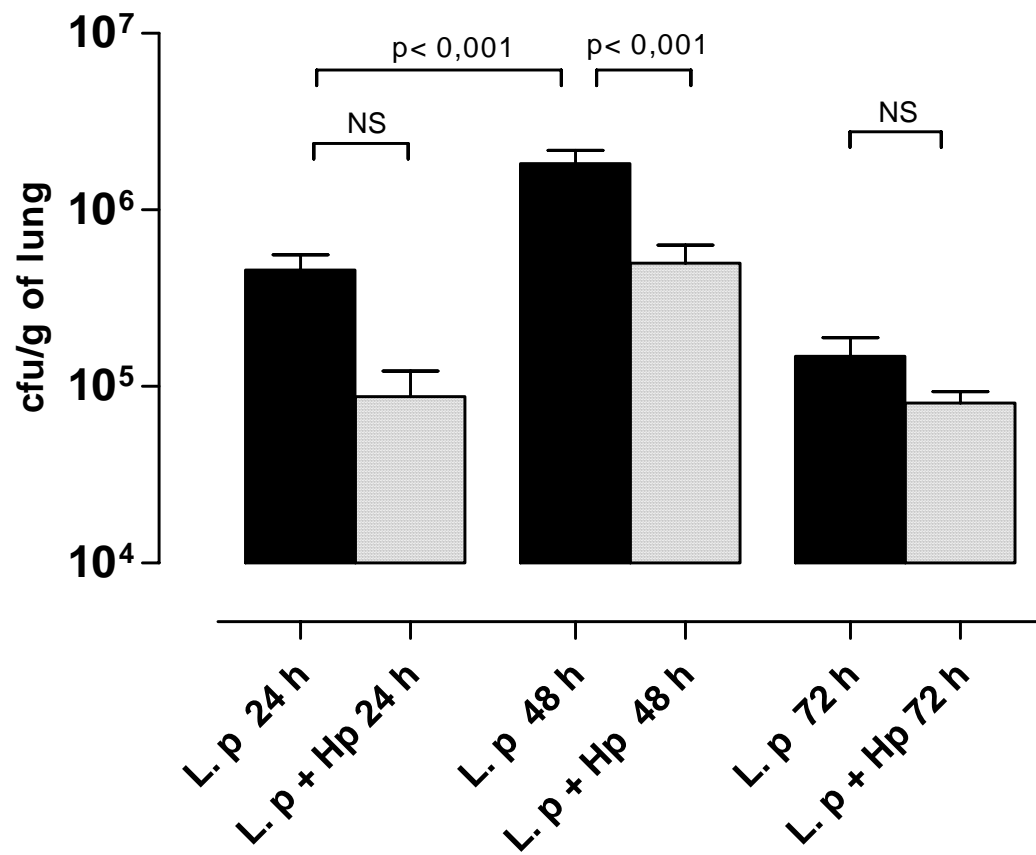




**a**



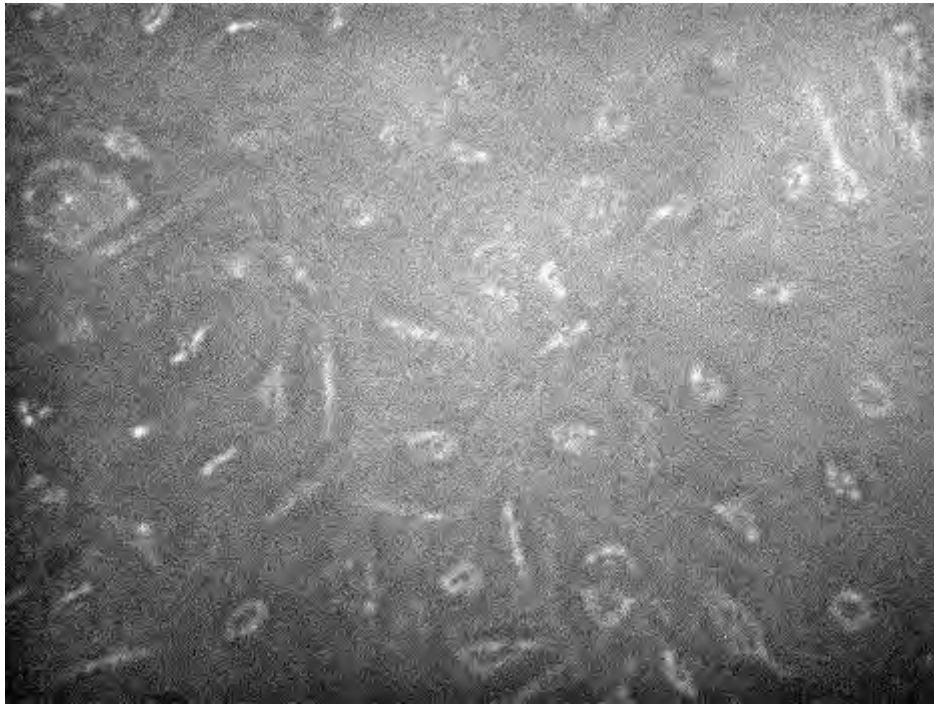
**b**



		Blood		Liver		Kidneys		Spleen		Brain	
		+/n	%	+/n	%	+/n	%	+/n	%	+/n	%
<b>24 h</b>	<b>L. p</b>	6/20	<b>30</b>	10/20	<b>50</b>	5/18	<b>28</b>	6/18	<b>33</b>	5/18	<b>28</b>
	<b>L. p + Hp</b>	3/20	<b>15</b>	3/10	<b>30</b>	3/10	<b>30</b>	4/10	<b>40</b>	0/10	<b>0</b>
<b>48 h</b>	<b>L. p</b>	10/20	<b>50</b>	13/15	<b>87</b>	12/15	<b>80</b>	12/17	<b>71</b>	7/15	<b>47</b>
	<b>L. p + Hp</b>	1/25	<b>4</b>	2/10	<b>20</b>	1/10	<b>10</b>	3/10	<b>30</b>	0/10	<b>0</b>

# Hypothèse: adhérence aux cellules différenciées d'organe ?

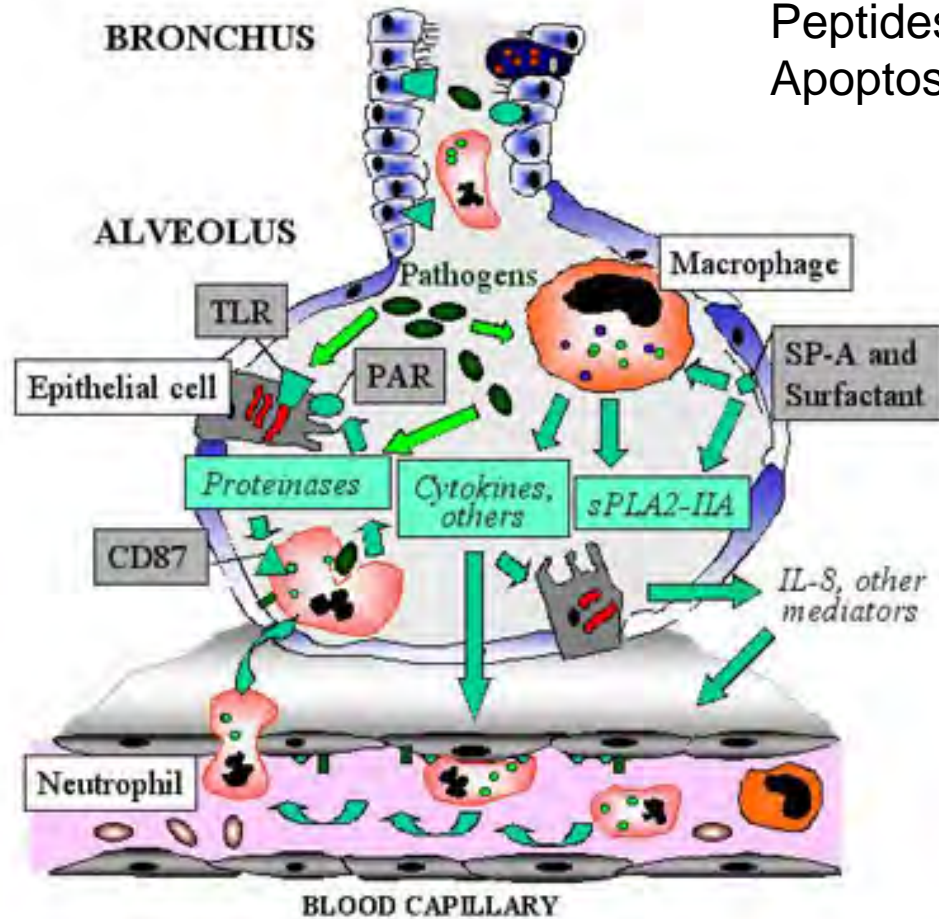
Que se passe-t-il dans les organes cibles ?



Cellules endothéliales humaines  
– *L. pneumophila* GFP JR 32  
(MOI = 50)  
Fluorescence - X 20 - 24 h

# Immunité Innée et *L. pneumophila*

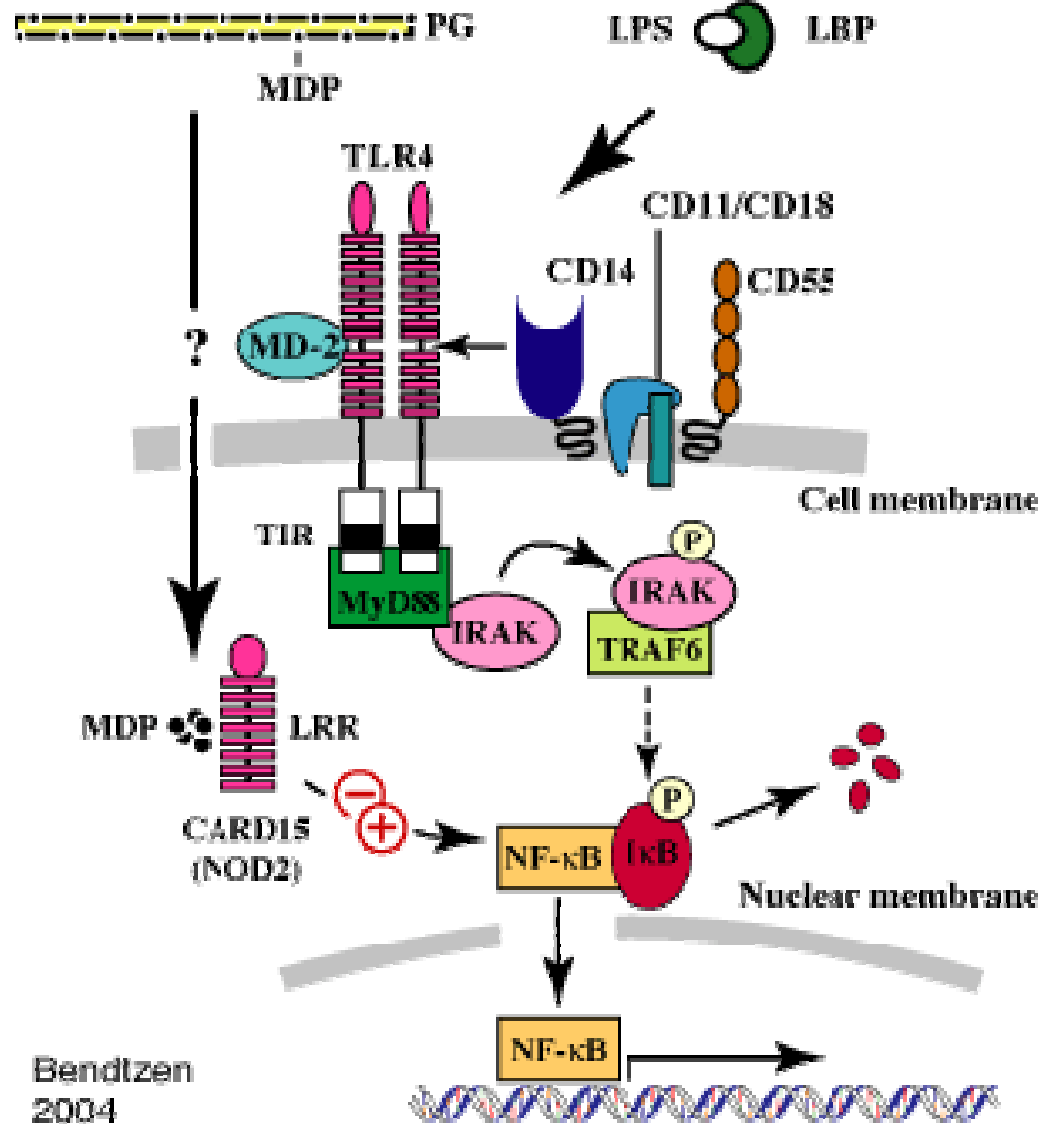
PRR/Sensors extra-cellulaires: TLRs  
LRR/Sensors intra-cellulaires  
Cytokines  
Peptides antimicrobiens  
Apoptose



**Pulmonary innate host defense and inflammation**

**Gram-pos bacteria**

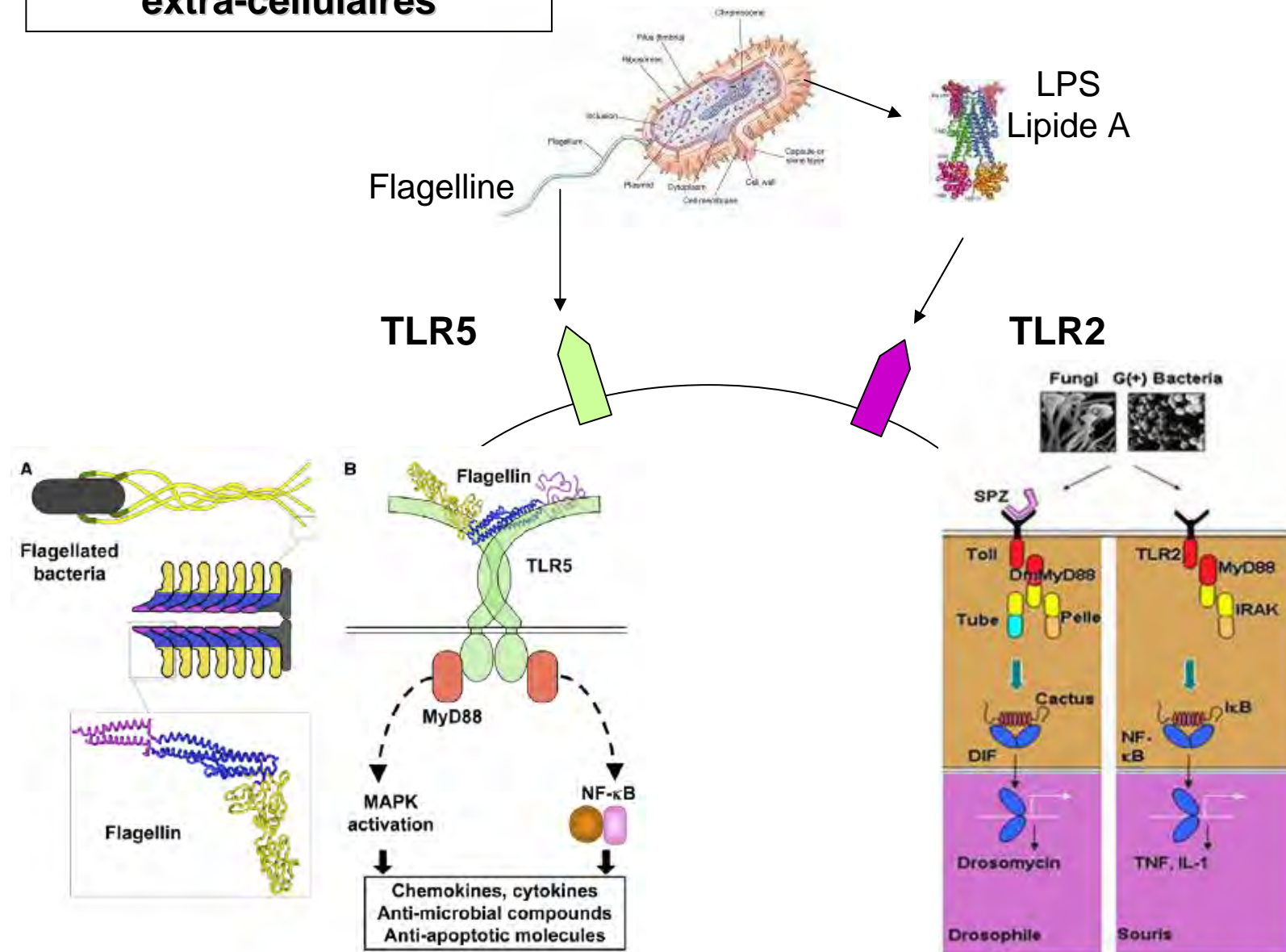
**Gram-neg bacteria**



Voie habituelle  
des BGN  
PAMP

PRR  
TLR4

# Récepteurs ou « sensors » extra-cellulaires



# Polymorphisme TLR

- Souris TLR 2 -/-

Hawn, TR, Smith, KD, Aderem, A, Skerett, SJ. **2006**. Myeloid differentiation primary response gene (88)- and Toll-like receptor 2-deficient mice are susceptible to infection with aerosolized *Legionella pneumophila*. *J Infect Dis* **193**: 1693-1702.

- Homme: polymorphisme TLR5

Hawn, TR, Verbon, A, Lettinga, KD, Zhao, LP, Li, SS, Laws, RJ, Skerret, SJ, Beutler, B, Schroeder, L, Nachman, A, Ozinsky, A, Smith, KD, Aderem, A. **2003**. A common dominant TLR 5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signalling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J Exp Med* **198**: 1563-1572.

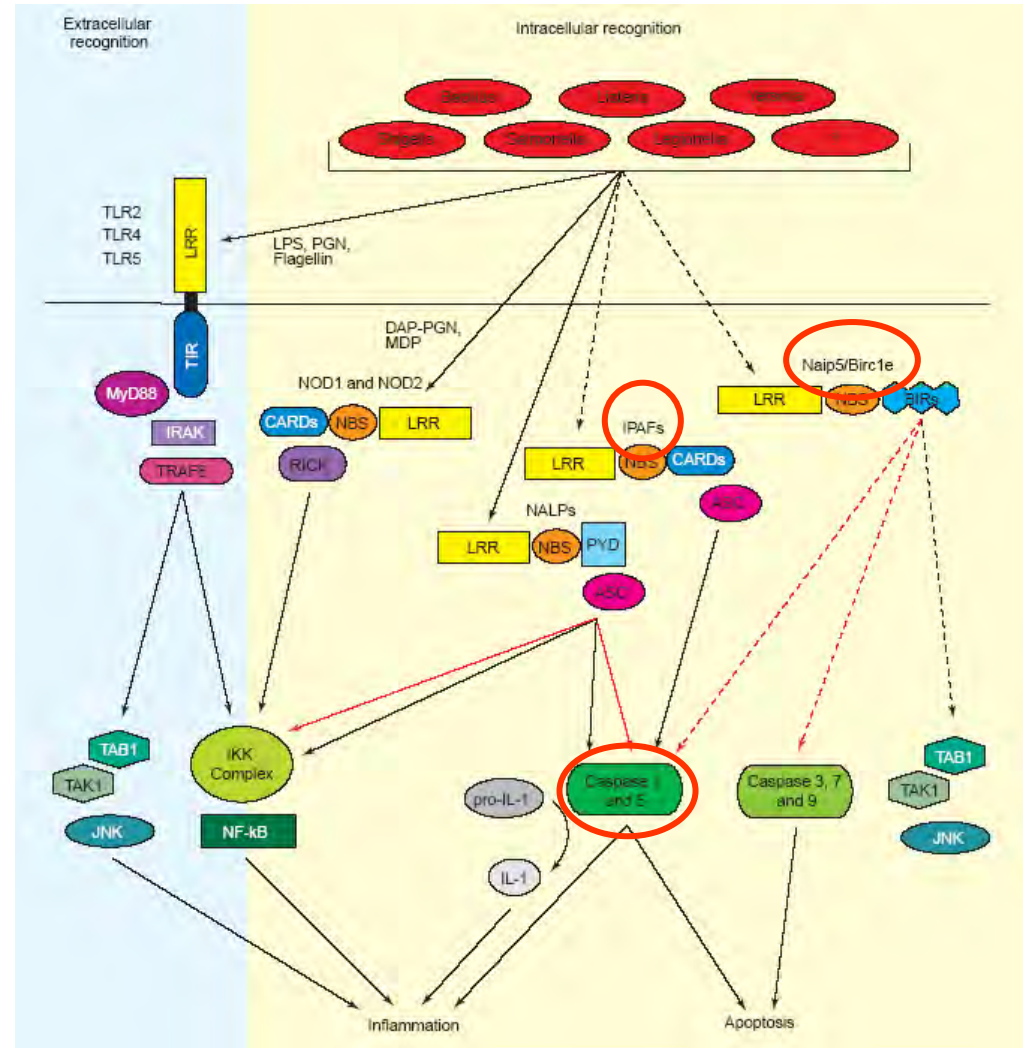
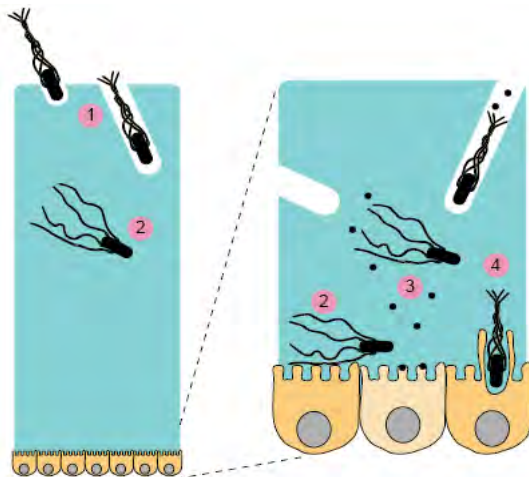
# Récepteurs ou « sensors » intra-cellulaires

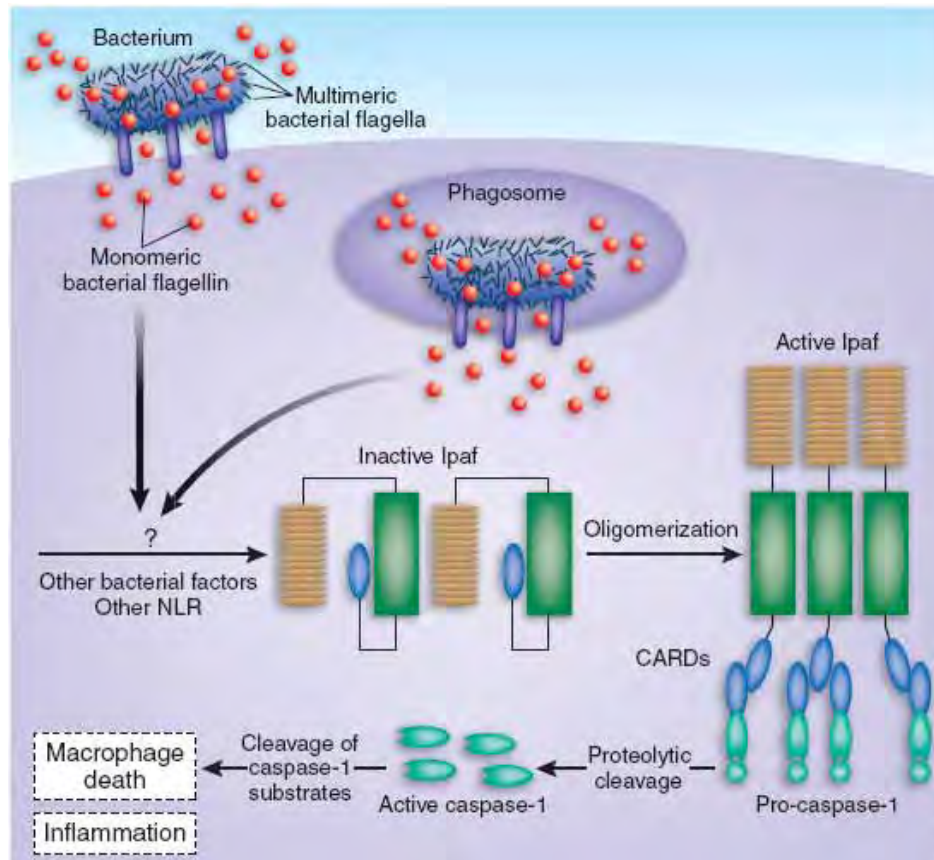


Double système de sécurité



Monomères de flagelline





Etape critique intra-cellulaire:  
Interaction sensors/pathogènes



Naip5/Birc1e et Ipaf: sensors cytosoliques majeurs de *Legionella* et des pathogènes intra-cellulaires ?

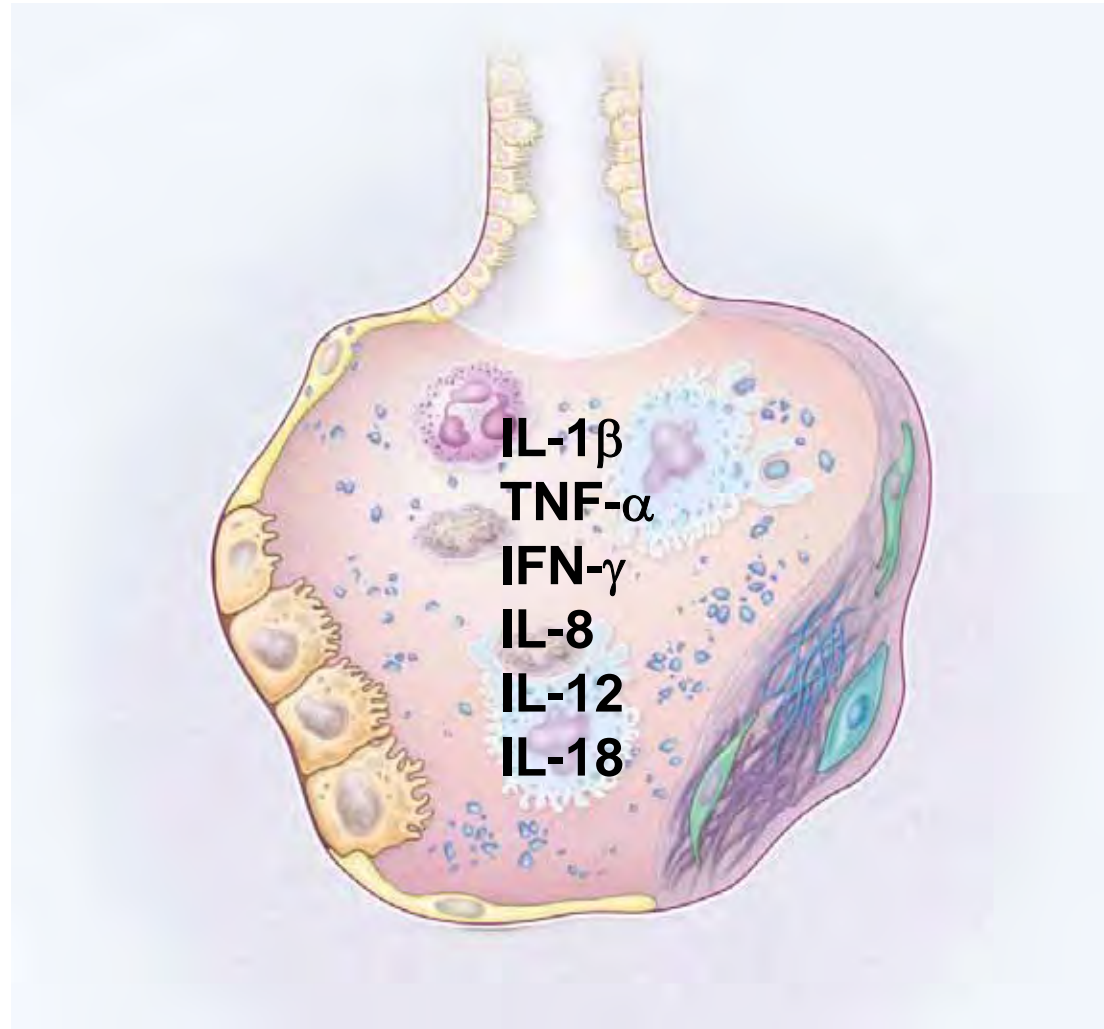


CASPASE-1: protéase pivot de *Legionella* et des pathogènes intra-cellulaires ?



Transgénèse:  
Ipaf<sup>-/-</sup>  
ASC<sup>-/-</sup>  
Rip2<sup>-/-</sup> ...

# Cytokines/Chemokines



# Cytokines

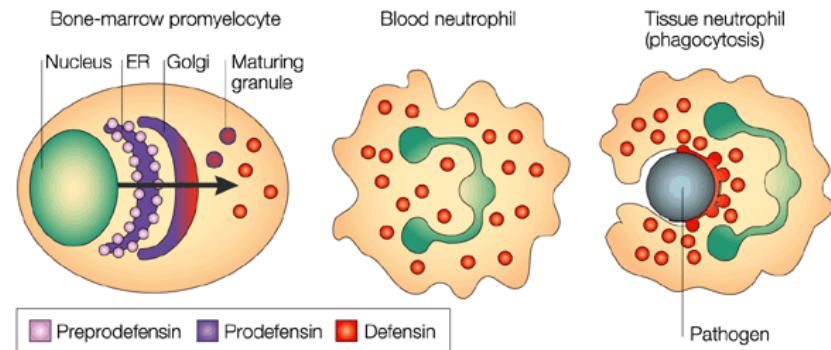
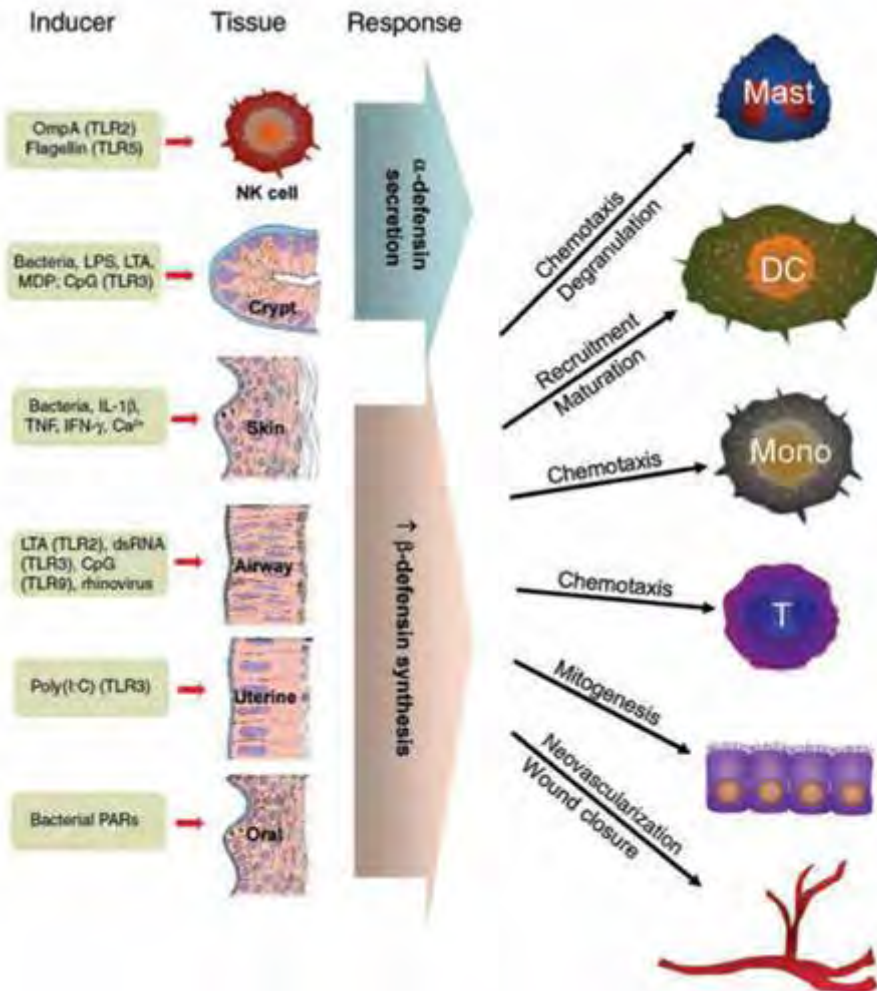
- IFN- $\gamma$

**Lettinga, KD**, Weijer, S, Speelman, P, Prins, JM, van der Poll, T, Verbon, A. **2003**. [Reduced interferon- \$\gamma\$  release in patients recovered from Legionnaires' disease.](#) *Thorax* **58**: 63-67.

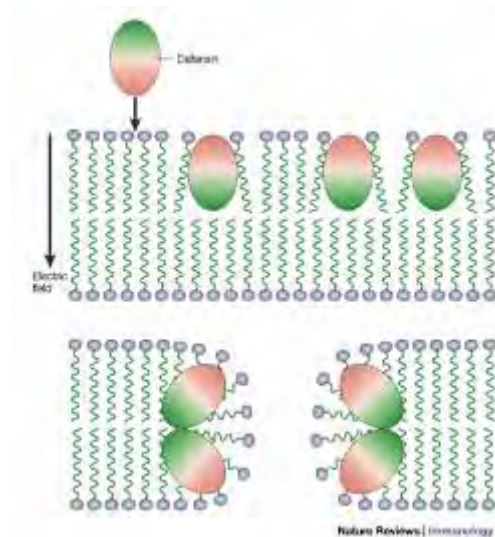
- TNF- $\alpha$

**Tubach, F**, Ravaud, P, Salmon-Ceron, D, Petitpain, N, Brocq, O, Grados, F, Guillaume, J.C, Leport, J, Roudaut, A, Solau-Gervais, E, Lemann, M, Mariette, X, Lortholary, O for the Recherche Axée sur la Tolérance des Biothérapies (RATIO) group. **2006**. [Emergence of \*Legionella pneumophila\* pneumonia in patients receiving Tumor Necrosis Factor- \$\alpha\$  antagonists.](#) *Clin Infect Dis* **43**:e95-100. Epub ahead of print.

# Peptides antimicrobiens ou défensines



Nature Reviews | Immunology



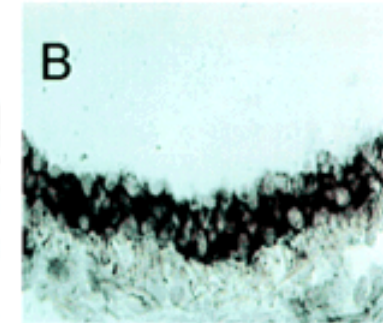
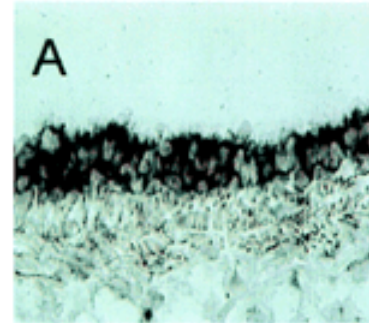
# Détection des transcrits des gènes mBD1 et mBD3 dans le tractus respiratoire murin

*P.aeruginosa* PAO1

normal

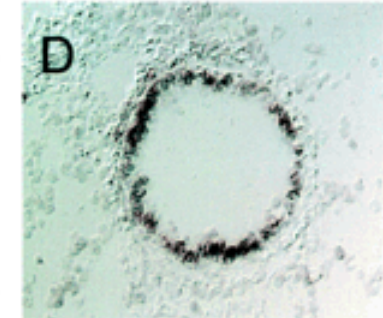
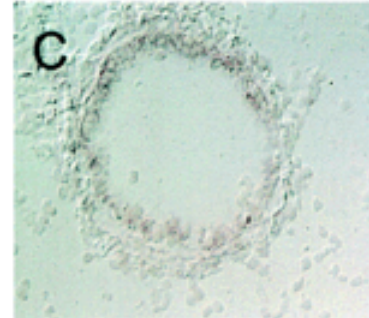
infected

Human  $\beta$ -defensin 1 (HBD-1) = mBD-1



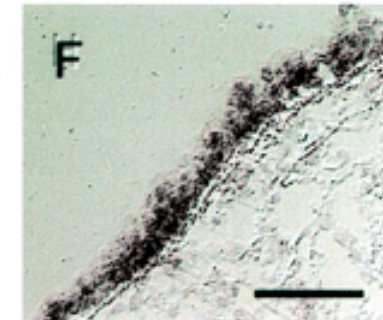
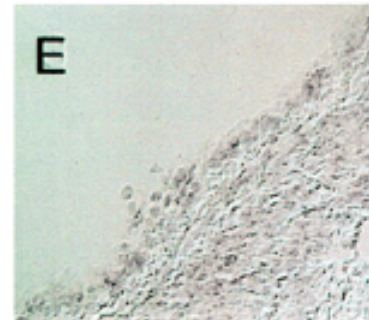
Human  $\beta$ -defensin 2 (HBD-2) =

mBD-3



Human  $\beta$ -defensin 2 (HBD-2) =

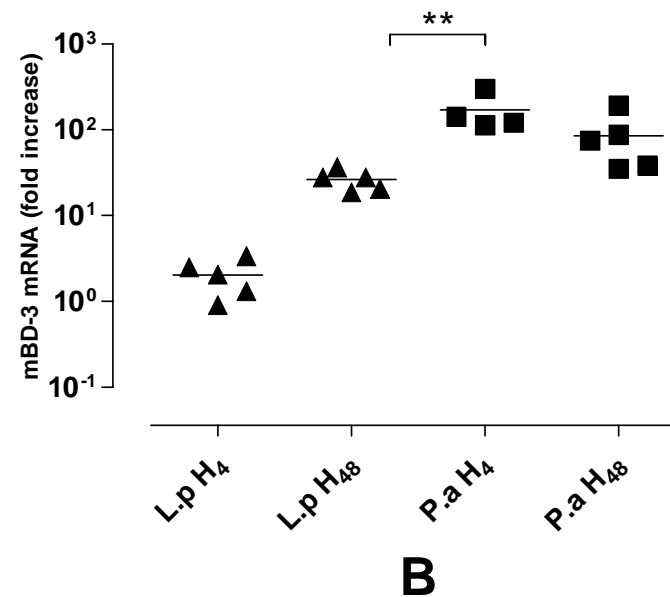
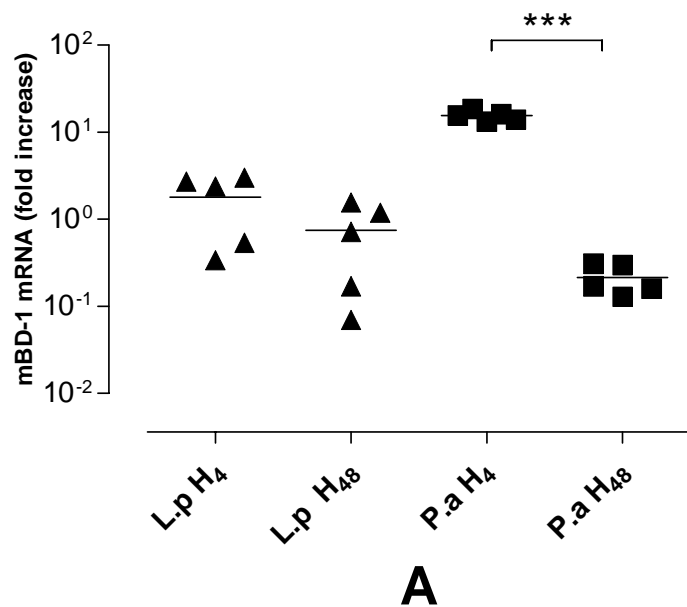
mBD-3



*In vitro*: bactéricidie intrinsèque de HBD-2 sur *L. pneumophila*

Edelstein et al., *Inf Immun* 2004

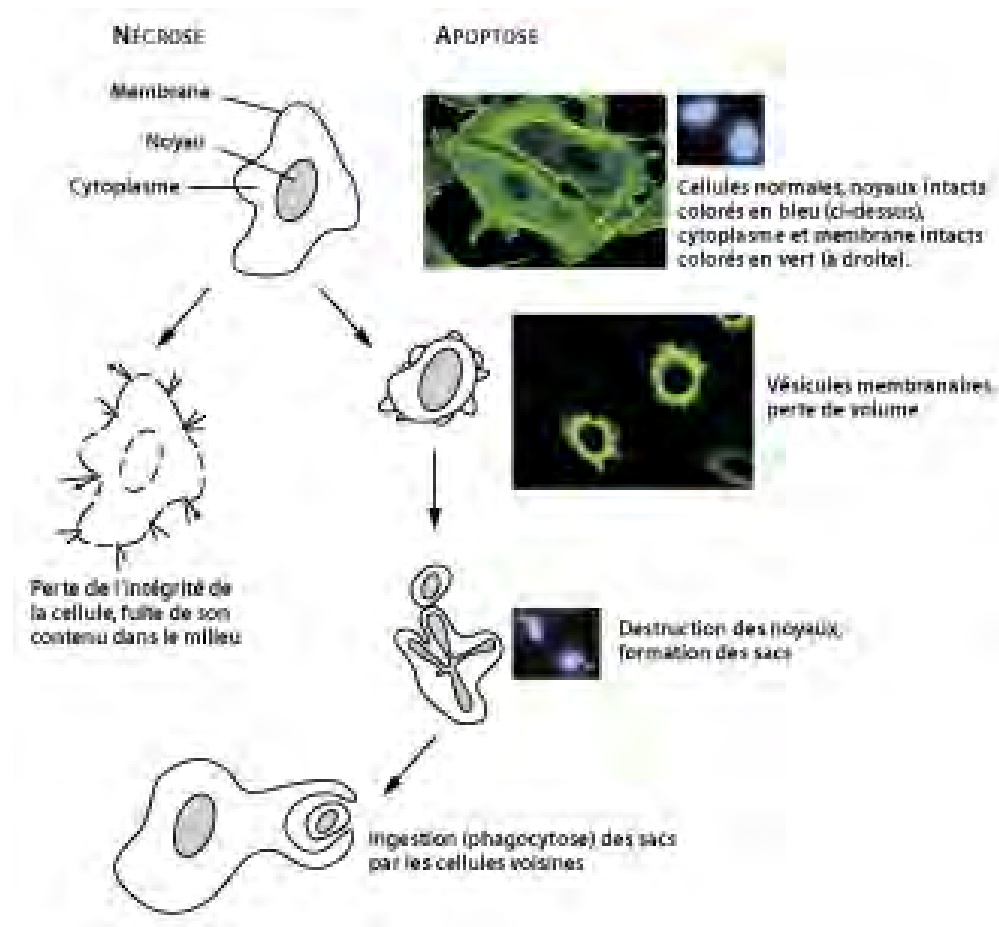
*In vivo*:



Downregulation *in vivo* de l'expression des  $\beta$ -defensines d'origine épithéliale dans l'infection à *Legionella* ?

# Apoptose et *L. pneumophila*

## « L'échappée belle »



Le paradoxe de l'apoptose



Pathogène intra-cellulaire



Apoptose = bactéricidie

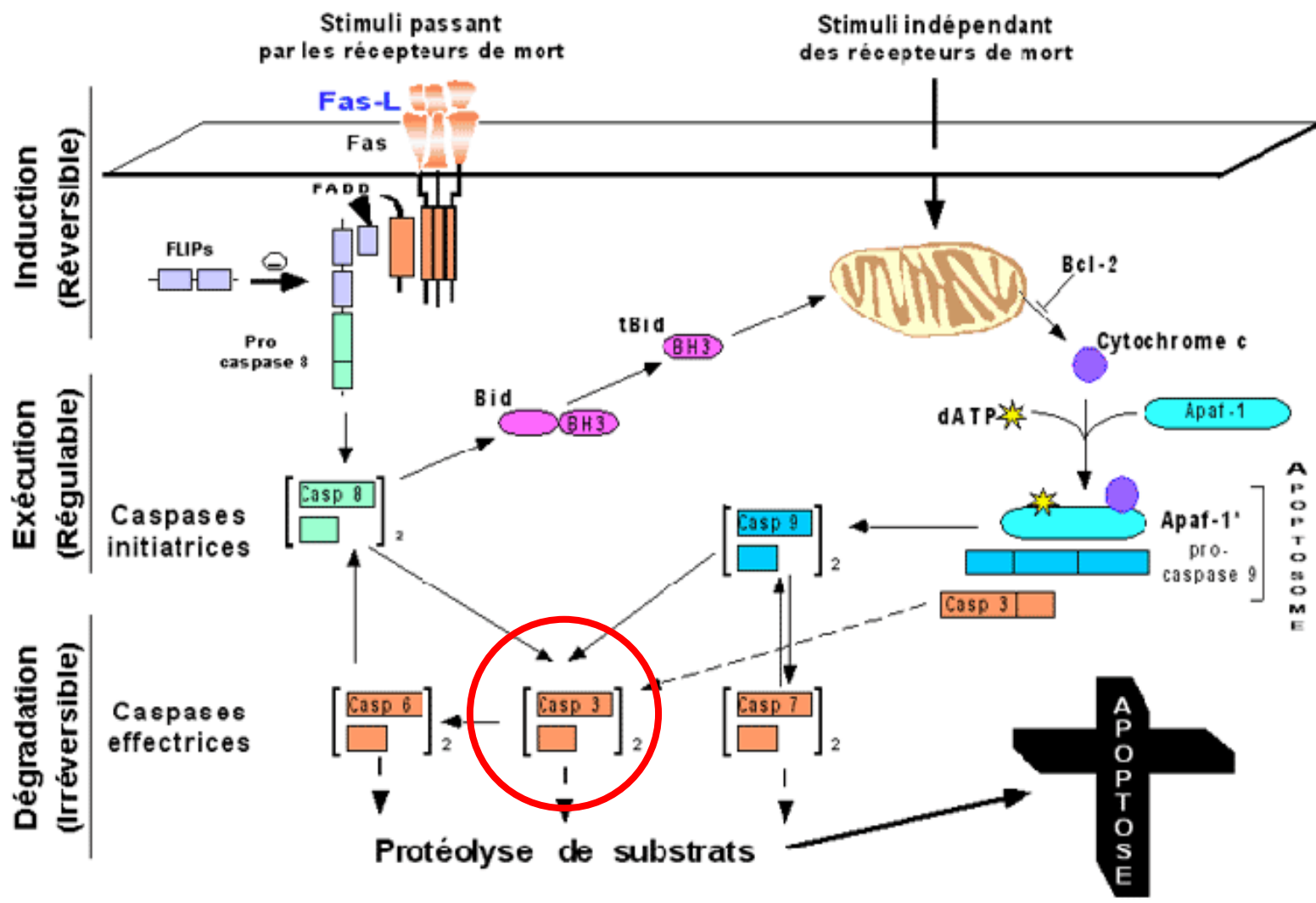


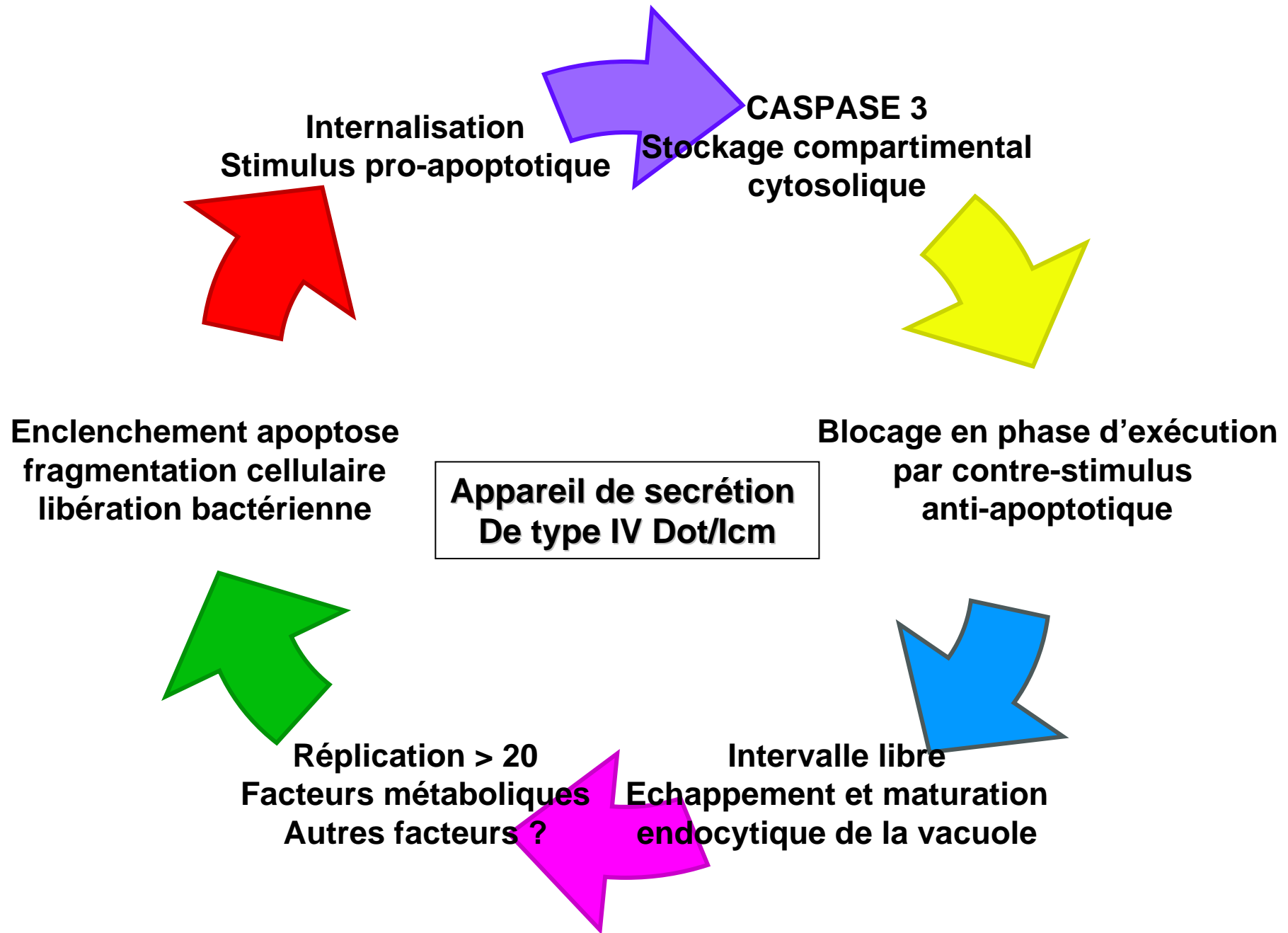
BALANCE

Bactéricidie



Cytotoxicité



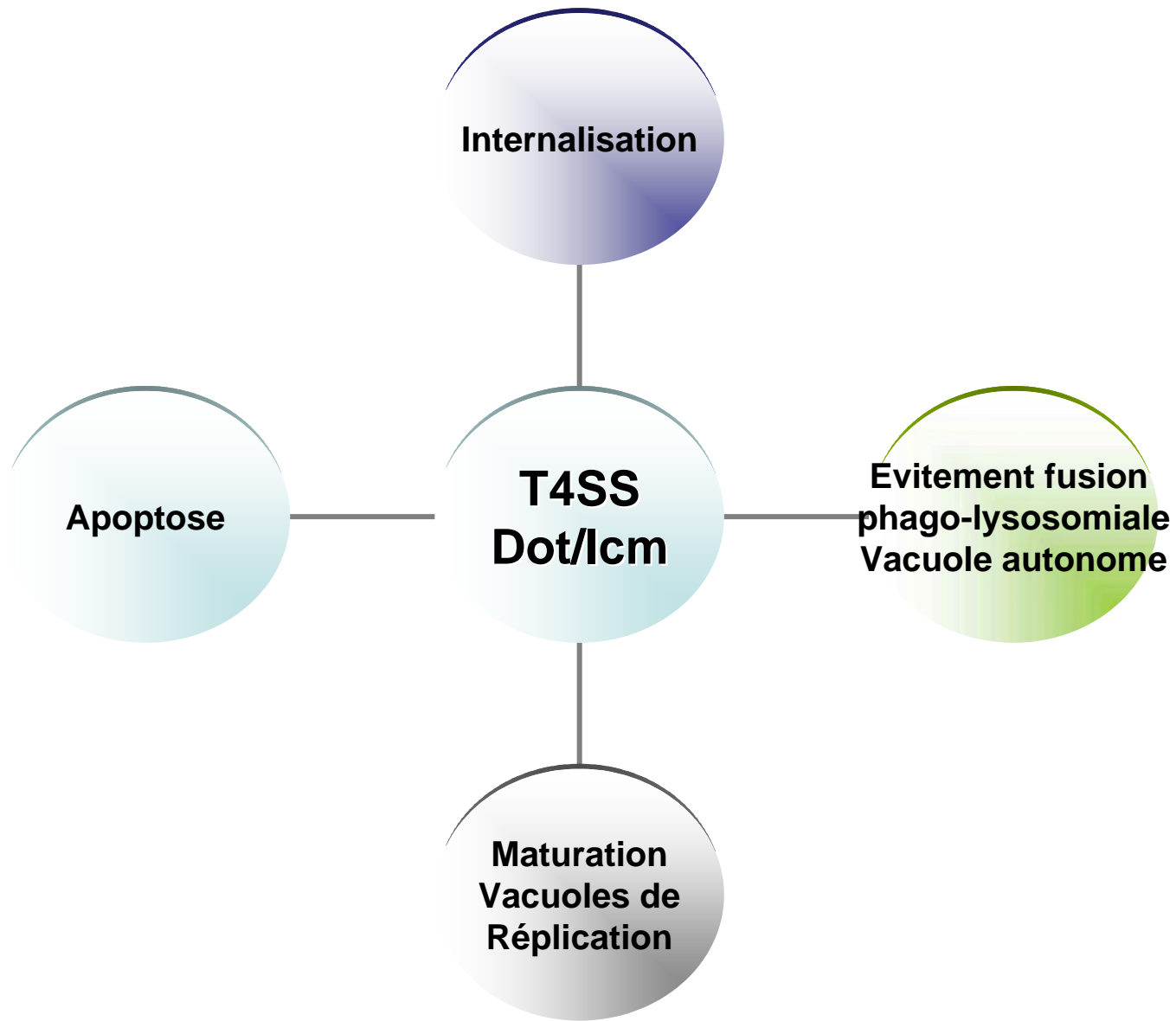


L'appareil de sécrétion de type IV  
de *L. pneumophila*: T4SS Dot/Icm

## Bloc de loci

<b>T4SSs and their effector molecules of pathogenic bacteria and symbionts.</b>					
Bacterium	T4SS	Known effector(s)	Target cells	Associated diseases	References
<b><u>Extracellular pathogens</u></b>					
<i>A. tumefaciens</i>	VirB/VirD4 (pTi)	T-DNA, VirD2, VirD5, VirE2, VirE3, VirF	Plant cells	Crown gall tumors	[2,4,12,22,23]
<i>H. pylori</i>	cagPAI	CagA, peptidoglycan	Human gastric epithelial cells, phagocytes	Gastritis, ulcer, cancer	[26,27,45*]
<i>B. pertussis</i>	Ptl	Pertussis toxin	Human ciliated respiratory epithelial cells	Whooping cough	[10,47,48]
<b><u>Intracellular pathogens</u></b>					
<i>L. pneumophila</i>	Dot/Icm	LidA, RalF, LepA, LepB, SidA-SidH, SdbA-SdbD, SdcA-SdcB, SdeA-SdeE, SdhA-SdhC, VipA, VipD, DotA <sup>a</sup> , plasmid RSF1010	Human macrophages, protozoa	Pneumonia (Legionnaires' disease)	[5,49–51,53*,54–56]
<i>Bartonella spp.</i>	VirB/VirD4 Trw	BepA-BepG Plasmid RSF1010	Mammalian erythrocytes, vascular epithelial cells	Intraerythrocytic Bacteremia, cat scratch disease	[72*]
<i>Brucella suis</i> , <i>Brucella abortus</i>	VirB	?	Macrophages	Brucellosis	[62–65,66*,67]
<i>Coxiella burnetii</i>	Dot/Icm <sup>b</sup>	?	Mononuclear phagocytes	Q fever	[68–70]
<i>Rickettsia spp.</i>	VirB/VirD4 <sup>b</sup>	?	Mammalian host cells	Typhus, spotted fever	[5]
<b><u>Intracellular symbionts</u></b>					
<i>Mesorhizobium loti</i>	VirB/VirD4	Msi059, Msi060	Plant cells	Microsymbiont	[74]
<i>Wolbachia spp.</i>	VirB/VirD4 <sup>b</sup>		Arthropods	River blindness	[75]





# Stratégie d'investigations

- Cibles « immunogènes » bactériennes
  - Adhésine(s) ?
  - Flagelle
  - Appareil de sécrétion de type IV
- Résistance environnementale
  - Biofilm
  - Pression de sélection aux biocides
  - Lutte anti-vectorielle
- Cibles d'immunomodulation
  - TLR
  - Protéines NLR
  - Vacuole de réplication
- ATB