

表面活性蛋白在病毒性角膜炎中的作用

万琪^{1,2}, 张志勇^{1,2}, 杨硕²

引用: 万琪, 张志勇, 杨硕. 表面活性蛋白在病毒性角膜炎中的作用. 国际眼科杂志 2021; 21(12): 2072-2075

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 81900816); 浙江省科技计划项目 (No. 2017C34004); 浙江省自然科学基金项目 (No. LY14H12005)

作者单位: ¹(310053) 中国浙江省杭州市, 浙江中医药大学第二临床医学院; ²(310009) 中国浙江省杭州市, 浙江大学医学院附属第二医院眼科中心

作者简介: 万琪, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 角膜病的先天免疫调控。

通讯作者: 张志勇, 毕业于浙江大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病的先天免疫调控. zhangzhiyong@zju.edu.cn

收稿日期: 2021-01-21 修回日期: 2021-11-01

摘要

自体免疫系统在病毒性角膜炎中扮演重要角色, 新近发现该系统的表面活性蛋白 (SP) A 和 D 在角膜炎中发挥重要作用。SP 通过对病毒配体的高度亲和, 抑制其黏附宿主细胞, 进一步经调理作用促进吞噬细胞吞噬病毒。同时 SP 调节免疫细胞功能, 保持组织在病毒感染早期的非炎症状态, 保证组织发挥正常功能。而当病原菌入侵增加, 机体呈应激状态时, SP-A 和 SP-D 又能促进炎症反应, 杀灭病原菌。在眼部, SP-A 和 SP-D 能在角膜、结膜等部位表达, 在腺病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒等主要致病病毒感染时, SP-A 和 SP-D 可以通过与病毒结合, 阻止病毒进入细胞, 促进吞噬细胞吞噬病毒, 以及直接中和杀灭病毒发挥抗病毒作用。此外, SP-A 和 SP-D 还展示了作为病毒感染重要临床诊断工具的前景, 以及将来有望应用重组 SP 作为治疗病毒性角膜炎的重要手段。本文就 SP-A 和 SP-D 在眼部病毒感染中的作用进行综述。

关键词: 表面活性蛋白 D; 表面活性蛋白 A; 病毒感染; 病毒性角膜炎; 抗病毒作用

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.12.09

Role of surfactant proteins in viral keratitis

Qi Wan^{1,2}, Zhi-Yong Zhang^{1,2}, Shuo Yang²

Foundation items: Youth Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81900816); Science and Technology Project of Zhejiang Province (No. 2017C34004); Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY14H12005)

¹The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; ²Eye Center, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Yong Zhang. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, Zhejiang Province, China; Eye Center, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China. zhangzhiyong@zju.edu.cn
Received: 2021-01-21 Accepted: 2021-11-01

Abstract

• Innate immunity plays an important role in viral keratitis. Recently, it has been found that surfactant proteins (SP) A and D in the innate immune system are essential in viral keratitis. SP can inhibit virus adhesion to host cells and further promote phagocytosis of virus through high affinity for virus ligands. In order to ensure the normal function of tissues in the early stage of virus infection, SP regulates immune cells to maintain a non-inflammatory state. However, when pathogen invasion increases, SP promoted inflammation and increased the immune cells to kill the pathogens. SP-A and SP-D could be expressed in cornea, conjunctiva. To play the role of anti-adenovirus, herpes simplex virus, cytomegalovirus and other major eye pathogenic viruses, SP-A and SP-D combine with the virus to prevent entry into cells, promote phagocytosis, and directly kill the virus. SP-A and SP-D may be used as clinical diagnostic tools for viral infection. In the future, recombinant SP is expected to be used as an important means for the treatment of viral keratitis. Here, we review the innate immune function of SP-A and SP-D in ocular viral infection.

• KEYWORDS: surfactant protein D; surfactant protein A; viral infection; viral keratitis; antiviral effect

Citation: Wan Q, Zhang ZY, Yang S. Role of surfactant proteins in viral keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(12): 2072-2075

0 引言

表面活性蛋白 (surfactant protein, SP) A 和 D 是机体重要的免疫蛋白, 目前在肺部已有广泛研究, 不仅发挥肺部表面活性作用, 还介导自体免疫防御和调节炎症反应^[1]。最新研究显示 SP-A 和 SP-D 在眼的结膜、角膜、泪腺和鼻泪道等的上皮细胞中均有表达^[2]。在机体受少量病原菌入侵的炎症早期, SP-A 和 SP-D 主要起抑制炎症反应, 维持内环境稳定, 保证机体正常功能的作用, 而当病原菌入侵增加, 机体呈应激状态时, SP-A 和 SP-D 又能促进炎症反应, 杀灭病原菌^[3]。SP-A 和 SP-D 参与机体抵抗各种病原体感染免疫过程, 不仅防御细菌和真菌感

染,还能与病毒融合蛋白结合,在病毒感染自体免疫过程中发挥重要作用^[4-6]。因此,加深眼部自体免疫系统在病毒性角膜炎发展过程中作用的理解,可为临床病毒性角膜炎诊断和治疗提供新的思路,本文对 SP-A 和 SP-D 在病毒性角膜炎发生、发展和转归中的先天免疫作用作一综述。

1 SP-A 和 SP-D 基本结构

SP 是一种凝集素,有 A、B、C、D 四种亚型,其中 SP-A 和 SP-D 的一级结构由 4 个区域组成:参与分子间二硫键形成的 N-末端,保持分子稳定性的三螺旋胶原区,维持多聚体状态的 α 螺旋颈区,以及球状的 C 型凝集素区,即碳水化合物识别结构域(carbohydrate-recognition domain, CRD),该区域是识别病毒等病原体的主要部位^[7]。

SP-A 和 SP-D 通常以三聚体形式存在于机体中,其 CRD 结构很独特,形成的 CRD 三聚体结构域之间距离很近,仅 45~61Å,这种近距离结构使其非常容易通过 3 个 CRD 位点之间的协同作用,与病原体表面的某些特定碳水化合物结构(如:低聚糖)形成高度亲和,牢牢地“抓住”病原体,而这些碳水化合物结构有极高的保守性,在绝大部分的病毒、细菌和其他病原体表面都有表达,这是 SP-A 和 SP-D 容易与大多数病毒非特异性结合的重要原因,更有意思的是,这些与 SP-A 和 SP-D 结合的碳水化合物结构不在人类细胞上表达,因此 SP-A 和 SP-D 能够十分高效地用这一简单的方式来区分人体细胞和病原体,找到其作用的目标^[8]。

2 SP-A 和 SP-D 对免疫的调节作用

SP-A 和 SP-D 其先天免疫防御作用能阻止病毒等病原体入侵宿主细胞,同时还参与机体的免疫反应^[7]。在病毒等病原体入侵早期,病原体数量较少时,SP-A 和 SP-D 能抑制炎症反应,维持机体正常生理功能^[2],而当病原菌入侵增加,机体呈应激状态时,SP-A 和 SP-D 又能促进炎症反应,杀灭病原菌^[3]。此外,SP-A 和 SP-D 还能促进巨噬细胞和中性粒细胞激活,并将结合的病原体传递给上述免疫细胞,使其吞噬病原体功能增强,促进免疫调节作用的发挥^[9]。

2.1 调节炎症反应 SP-A 和 SP-D 在不同免疫背景下,有“抑制”和“促进”两种不同免疫调控作用,这是通过其 N 末端与人体免疫细胞表面不同的蛋白结合后,产生不同的免疫反应来实现的^[10]:(1)在病原体入侵早期,病原体数量较少,SP-A 和 SP-D 发挥抑制炎症反应作用时,SP-A 和 SP-D 仍然可以在不引起炎症情况下协助免疫细胞清除病原体,这一作用可以有效减少炎症因子等对肺泡毛细血管壁的损伤,从而维持有效的气体交换^[11]。在眼部,该作用同样也可以减少病毒等病原体引起的炎症反应,减轻其对屈光介质传递光线功能的负面影响^[12]。这一作用的机制是 SP-A 和 SP-D 的 CRD 与免疫细胞表面的信号抑制(SIRP α)结合,阻断 NF- κ B 和 AP-1 等调控的促炎介质信号通路,抑制促炎介质的产生^[13-14];(2)当病原体入侵增加,机体呈应激状态时,其作用机制转变为 SP-A 和 SP-D 的 CRD 与病原体表面模式分子结合,而 SP-A 和 SP-D 分子 N 末端的胶原蛋白结构域与吞噬细胞上的钙网蛋白/CD91 结合,促进吞噬细胞吞噬作用,并释放炎症因子,从而表现为促炎反应^[2-3]。因此,我们可以观察到在

肺部少量病原菌入侵时,SP-A 和 SP-D 不仅减少人体 T 细胞增殖,而且抑制白细胞介素-2 分泌^[15]。

2.2 对免疫细胞的调理作用及其直接杀菌作用 SP-A 和 SP-D 通过促进单核-巨噬细胞表面受体表达(如模式识别受体 CD14 和 TLR-2/TLR-4 受体)的方式,增强吞噬细胞识别、结合并吞噬病原体的能力,促进调理作用发挥^[7]。SP-A 和 SP-D 增强单核-巨噬细胞表面受体表达能力的机制是其 CRD 与病毒、细菌、真菌表面某些特定的糖基或糖蛋白结合后(例如 SP-A 与呼吸道合胞病毒 F 蛋白结合,SP-D 与呼吸道合胞病毒 G 蛋白结合),通过其 N 末端胶原结构结合单核-巨噬细胞,能进一步将刺激信号传递到后者细胞内,促进其表面分子的表达^[16]。

SP-A 和 SP-D 还可增强中性粒细胞,通过中性粒细胞胞外陷阱(NETs)作用发挥免疫功能^[17]。例如 SP-A 和 SP-D 与凋亡细胞的髓过氧化物酶、DNA 和 RNA 结合,促进中性粒细胞经 NETs 清除凋亡细胞和病原体^[18]。

此外,SP-A 和 SP-D 还有直接杀菌作用,研究显示它们通过增加大肠杆菌 K12 菌株的细胞膜通透性,可以直接杀死大肠杆菌^[19]。

2.3 抑制过敏反应 在机体发生过敏反应时,SP-A 和 SP-D 主动结合并抑制淋巴细胞增生和嗜酸性粒细胞释放 IL-8,减少组胺、IL-2、IL-5 等过敏相关因子的表达,减轻机体过敏反应^[20]。在机体感染烟曲霉时,SP-A 和 SP-D 抑制特异性 IgE 与烟曲霉结合,阻止变应原诱导的嗜碱性粒细胞释放组胺^[7]。

3 SP-A 和 SP-D 与感染的关系

SP-A 和 SP-D 对病毒的免疫作用同样表现为抑制病毒进入细胞,促进吞噬细胞调理作用和直接杀灭病毒作用^[16]。

SP-A 和 SP-D 与病毒结合的机制,是其形成的三聚体 CRD 与病毒表面各种三聚化糖蛋白结构均非常接近,因此使其能够顺利地病毒结合一方面发挥中和病毒作用以及聚集病毒,促进吞噬细胞的摄取并清除病毒作用,另一方面阻断病毒表面三聚体蛋白与宿主细胞受体的结合,抑制病毒进入细胞^[8]。更重要地是,几乎所有的病毒表面都表达三聚体融合蛋白,比如甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)和呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)的融合蛋白是由 3 个单一蛋白构成三聚体^[21-22],人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的融合包膜蛋白是由两个非共价结合的糖蛋白 gp120 和 gp41 组成^[23],疱疹病毒家族的融合蛋白 gB、gH 和 gL 整体三聚体结构都相同^[24]。因此,SP-A 和 SP-D 就能与几乎所有的病毒结合发挥免疫作用。

在 SP-A 和 SP-D 与病毒融合蛋白结合中和病毒,并竞争性阻止病毒与宿主细胞受体结合方面的研究中,SP-A 和 SP-D 与 IAV 结合目前研究最为深入。其机制包括:(1)SP-D 通过与血凝素(HA)的唾液酸结合位点附近的高甘露糖结合,中和病毒;(2)SP-A 通过 CRD 唾液酸残基与 IAV 结合,占据 HA 结合位点,发挥阻止了 IAV 进入细胞作用^[25]。

SP-A 和 SP-D 对 HIV 的免疫作用有两个途径:(1)其与 HIV 的三聚化 gp120 顶部甘露糖结合,阻断病毒与 CD4⁺T 细胞融合从而抑制病毒的复制^[26-27];(2)SP-D 还

通过竞争性抑制 HIV 的 gp120 结合树突状细胞表面与特异性细胞间黏附分子 3 相关的非整合素 (DC-SIGN), 减少树突状细胞介导的 HIV-1 感染 CD4⁺T 细胞^[28]。

SP-D 与传染性非典型肺炎 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 病毒三聚体蛋白 (S 蛋白) 结合, 该结合是钙依赖性的, 并受到麦芽糖的抑制, 表现出经典的 C 型凝集素-碳水化合物相互作用的特征^[29]。

4 SP-A 和 SP-D 与眼部常见病毒感染的关系

SP-A 和 SP-D 在眼部常见病毒引起的病毒性角膜炎中免疫作用机制与上述类似: (1) 通过 CRD 与病毒表面不同蛋白结合, 阻止病毒进入细胞; (2) 促进吞噬细胞吞噬病毒和中和病毒^[20]。虽然 SP-A 和 SP-D 抵御病毒感染的能力在机体其他部位研究广泛, 眼部研究尚少, 但目前已知 SP-A 和 SP-D 能在角膜、结膜、泪腺和鼻泪道黏膜等部位表达, 在病毒性角膜炎发生时, 通过识别与清除病毒, 调节局部炎症反应, 来维持角膜正常功能^[30]。同样, 在病毒入侵的炎症早期, SP-A 和 SP-D 主要起抑制炎症反应, 保证机体正常功能的作用, 而当病毒入侵增加, 机体呈应激状态时 SP-A 和 SP-D 又能促进炎症反应, 杀灭病原菌^[3]。当前 SP-A 和 SP-D 的研究还显示了其作为临床诊断和治疗手段的广泛前景。体外实验研究发现, 重组 SP-A 和 SP-D 在中和 RSV、HIV, 增强吞噬细胞清除作用, 调节适应性免疫方面有着重要作用^[31]。尽管有这些早期研究, 但尚未有研究展示 SP 治疗在病毒感染引起眼部炎症和免疫反应方面的重要性, 未来重组 SP 的应用可作为病毒感染治疗的关键。

4.1 SP 与腺病毒角膜炎 严重的腺病毒 (adenovirus, ADV) 角膜炎可引起视力丧失^[32]。感染 ADV 的角膜, 中性粒细胞和单核细胞的释放炎症因子明显增加, 这与 Hrood 等^[33]报道的感染 ADV 的 SP-A^{-/-}小鼠, 支气管肺泡灌洗液, 炎症因子 (TNF- α 、IL-6、MIP-2、MIP-1 α 、MCP-1) 明显增多, 肺部出血和上皮损伤增加的表现类似, 而通过局部应用 SP-A 进行干预, 能抑制炎症反应, 提高巨噬细胞对腺病毒的清除率, 减少炎症因子的产生。因此, 在 ADV 感染性角膜炎中, 是否能通过体外局部应用 SP 控制炎症反应, 还需要进一步研究。

4.2 SP 与 RSV 眼表面感染 RSV 感染引起过敏性结膜炎和角膜炎^[34]。动物实验研究显示, SP-A^{-/-}和 SP-D^{-/-}小鼠感染 RSV 后, 局部炎症细胞聚集, 炎症因子增加, RSV 病毒滴度明显增加, 而中性粒细胞和巨噬细胞的吞噬作用下降, 应用 SP-A 和 SP-D 则可抑制 RSV 感染导致的上述炎症反应^[35-36]。其作用机制为 SP-A 和 SP-D 通过其 CRD, 分别与 RSV 的三聚体 F 蛋白和 G 蛋白结合, 阻断 G 蛋白介导的病毒黏附上皮细胞过程, 以及 F 蛋白介导的病毒与细胞膜融合过程, 抑制 RSV 进入上皮细胞; SP-A 和 SP-D 还促进吞噬细胞吞噬 RSV, 从而起到中和 RSV 作用^[37]。

4.3 SP 与疱疹病毒角膜炎 单纯疱疹病毒 (herpes-simplex viruses, HSV)、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是主要的角膜炎相关疱疹病毒, 为双链 DNA 包膜病毒, 在与细胞膜融合, 感染角膜上皮细胞过程中, 病毒需要多个糖蛋白 (如 gB、gC、gD、gE、gH、gL) 和细胞膜受体的结合, 其中三聚体 III 类融合蛋白 gB 蛋白是主要的糖蛋白, 通过

其构象改变形成与细胞膜融合^[34]。SP-A 和 SP-D 同样通过 CRD 与 HSV、CMV 的三聚体糖蛋白结合, 抑制病毒感染细胞, 并促进吞噬细胞吞噬, 杀灭病毒^[38-40]。未来研究可以探讨 SP 与 HSV、CMV 等疱疹病毒相互作用的具体蛋白及作用机制, 为临床特异性治疗打下基础。

4.3.1 SP 与 HSV 角膜炎 SP 与 HSV 角膜炎的研究, 主要局限在 SP-A 与 HSV 的结合过程。研究显示, SP-A 的 CRD 与 HSV 结合受 SP-A 糖基化水平调控, 去糖基化的 SP-A, 因其与 HSV-1 相互作用受抑制, 导致 SP-A 的调理素作用减弱^[39]。具体由 SP-A 的何种糖基化导致其结合功能下降, 目前尚不清楚, 但由于甘露糖并不能竞争性抑制 SP-A 与 HSV-1 的结合, 说明该糖基化并非甘露糖基化引起^[39]。此外, SP-A 同样能促进巨噬细胞吞噬 HSV, 抑制 HSV 感染^[38]。

4.3.2 SP 与 CMV 角膜炎 CMV 感染能引起结膜、角膜、虹膜和视网膜等感染, 其中, CMV 角膜炎可导致严重的视力损害^[41]。Weyer 等^[40]对 SP-A 的抗 CMV 作用机制的研究中发现, SP-A 主要增强巨噬细胞对 CMV 的结合与吞噬过程。其机制是 SP-A 能增加巨噬细胞清道夫受体、甘露糖受体、Fc 和补体的表达, 促进巨噬细胞利用 Fc、CD46、TLR2、TLR3 和 TLR9 等受体来启动吞噬病毒的过程^[40, 42]。

5 总结与展望

综上所述, SP-A 和 SP-D 参与 RNA 和 DNA 病毒感染所致角膜炎的自体免疫过程; 在病毒感染早期, 既能有效清除病原微生物, 同时又能保持组织的非炎症环境, 保证正常组织功能的发挥; 而当病原菌入侵增加, 机体呈应激状态时, SP-A 和 SP-D 又能促进炎症反应, 杀灭病原菌。目前, SP-A 和 SP-D 在肺及其他组织中的研究较为深入, 但在病毒性角膜炎中具体作用机制还不十分清楚, 比如它们如何与眼部其他自体免疫蛋白协同作用保护角膜免受病毒感染; 泪腺分泌的 SP-A 和 SP-D 与角膜上皮表达 SP-A 和 SP-D 是否发挥不同的病毒免疫作用; 与病毒结合的 SP-A 和 SP-D 被巨噬细胞吞噬后, 在巨噬细胞内如何继续发挥免疫作用。因此, 对其机制的阐明不仅有助于加深对眼部自体免疫系统的了解, 还为将来病毒性角膜炎的诊断, 以及利用重组 SP-A 和 SP-D 片段治疗病毒性角膜炎提供思路。

参考文献

- 1 Olmeda B, Martínez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat* 2017;209:78-92
- 2 Casals C, García-Fejeda B, Minutti CM. Soluble defense collagens: Sweeping up immune threats. *Mol Immunol* 2019;112:291-304
- 3 Vieira F, Kung JW, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat* 2017;211:184-201
- 4 Wong SSW, Rani M, Dodagatta-Marri E, et al. Fungal melanin stimulates surfactant protein D-mediated opsonization of and host immune response to *Aspergillus fumigatus* spores. *J Biol Chem* 2018;293(13):4901-4912
- 5 Kolomaznik M, Nova Z, Calkovska A. Pulmonary surfactant and bacterial lipopolysaccharide: the interaction and its functional consequences. *Physiol Res* 2017;66(Suppl 2):S147-S157
- 6 Hsieh IN, De Luna X, White MR, et al. The role and molecular

- mechanism of action of surfactant protein D in innate host defense against influenza A virus. *Front Immunol* 2018;9:1368
- 7 Sorensen GL. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:18
- 8 Watson A, Phipps MJS, Clark HW, et al. Surfactant proteins A and D: trimerized innate immunity proteins with an affinity for viral fusion proteins. *J Innate Immun* 2019;11(1):13-28
- 9 Casals C, Campanero-Rhodes MA, García-Fojeda B, et al. The role of collectins and galectins in lung innate immune defense. *Front Immunol* 2018;9:1998
- 10 Gardai SJ, Xiao YQ, Dickinson M, et al. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. *Cell* 2003;115(1):13-23
- 11 Han S, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(5):765-774
- 12 Vieira F, Kung JW, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat* 2017;211:184-201
- 13 Du J, Abdel-Razek O, Shi Q, et al. Surfactant protein D attenuates acute lung and kidney injuries in pneumonia-induced Sepsis through modulating apoptosis, inflammation and NF- κ B signaling. *Sci Rep* 2018;8(1):15393
- 14 Yamaguchi R, Sakamoto A, Yamamoto T, et al. Surfactant protein D inhibits interleukin - 12p40 production by macrophages through the SIRP α /ROCK/ERK signaling pathway. *Am J Med Sci* 2017;353(6):559-567
- 15 Borron PJ, Crouch EC, Lewis JF, et al. Recombinant rat surfactant-associated protein D inhibits human T lymphocyte proliferation and IL-2 production. *J Immunol* 1998;161(9):4599-4603
- 16 Foo SS, Reading PC, Jaillon S, et al. Pentraxins and collectins: friend or foe during pathogen invasion? *Trends Microbiol* 2015;23(12):799-811
- 17 Arroyo R, Khan MA, Echaide M, et al. SP - D attenuates LPS-induced formation of human neutrophil extracellular traps (NETs), protecting pulmonary surfactant inactivation by NETs. *Commun Biol* 2019;2:470
- 18 Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, et al. Lipid-protein and protein-protein interactions in the pulmonary surfactant system and their role in lung homeostasis. *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3708
- 19 Hu F, Ding G, Zhang Z, et al. Innate immunity of surfactant proteins A and D in urinary tract infection with uropathogenic *Escherichia coli*. *Innate Immun* 2016;22(1):9-20
- 20 Murugaiah V, Tsolaki AG, Kishore U. Collectins; Innate Immune Pattern Recognition Molecules. *Lectin Host Def Microb Infect* 2020;1204:75-127.
- 21 Hsieh IN, De Luna X, White MR, et al. The role and molecular mechanism of action of surfactant protein D in innate host defense against influenza A virus. *Front Immunol* 2018;9:1368
- 22 Ha B, Yang JE, Chen XM, et al. Two RSV platforms for G, F, or G +F proteins VLPs. *Viruses* 2020;12(9):906
- 23 Pu J, Wang Q, Xu W, et al. Development of protein- and peptide-based HIV entry inhibitors targeting gp120 or gp41. *Viruses* 2019;11(8):705
- 24 Full F, Ensser A. Early Nuclear Events after Herpesviral Infection. *J Clin Med* 2019 ;8(9):1408
- 25 Al-Ahdal MN, Murugaiah V, Varghese PM, et al. Entry inhibition and modulation of pro-inflammatory immune response against influenza A virus by a recombinant truncated surfactant protein D. *Front Immunol* 2018;9:1586
- 26 Pandit H, Gopal S, Sonawani A, et al. Surfactant protein D inhibits HIV - 1 infection of target cells via interference with gp120 - CD4 interaction and modulates pro-inflammatory cytokine production. *PLoS One* 2014;9(7):e102395
- 27 Staitieh BS, Egea EE, Guidot DM. Pulmonary innate immune dysfunction in human immunodeficiency virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017;56(5):563-567
- 28 Dodagatta-Marri E, Mitchell DA, Pandit H, et al. Protein-protein interaction between surfactant protein D and DC-SIGN via C-type lectin domain can suppress HIV-1 transfer. *Front Immunol* 2017;8:834
- 29 Ghati A, Dam P, Tasdemir D, et al. Exogenous pulmonary surfactant: a review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr Opin Colloid Interface Sci* 2021;51:101413
- 30 Ujma S, Horsnell WG, Katz AA, et al. Non-pulmonary immune functions of surfactant proteins A and D. *J Innate Immun* 2017;9(1):3-11
- 31 Watson A, Madsen J, Clark HW. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front Immunol* 2020;11:622598
- 32 Ismail AM, Zhou X, Dyer DW, et al. Genomic foundations of evolution and ocular pathogenesis in human adenovirus species D. *FEBS Lett* 2019;593(24):3583-3608
- 33 Harrod KS, Trapnell BC, Otake K, et al. SP - A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol* 1999;277(3):580-588
- 34 Bitko V, Musiyenko A, Barik S. Viral infection of the lungs through the eye. *J Virol* 2007;81(2):783-790
- 35 LeVine AM, Gwozdz J, Stark J, et al. Surfactant protein-A enhances respiratory syncytial virus clearance in vivo. *J Clin Invest* 1999;103(7):1015-1021
- 36 LeVine AM, Elliott J, Whitsett JA, et al. Surfactant protein - d enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(2):193-199
- 37 Espinoza JA, Bohmwald K, Céspedes PF, et al. Modulation of host adaptive immunity by hRSV proteins. *Virulence* 2014;5(7):740-751
- 38 van Iwaarden JF, van Strijp JA, Ebskamp MJ, et al. Surfactant protein A is opsonin in phagocytosis of *Herpes simplex virus type 1* by rat alveolar macrophages. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 1991;261(2):204-209
- 39 van Iwaarden JF, van Strijp JA, Visser H, et al. Binding of surfactant protein A (SP - A) to herpes simplex virus type 1 - infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP - A. *J Biol Chem* 1992;267(35):25039-25043
- 40 Weyer C, Sabat R, Wissel H, et al. Surfactant protein A binding to *Cytomegalovirus* proteins enhances virus entry into rat lung cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23(1):71-78
- 41 Joye A, Gonzales JA. Ocular manifestations of *Cytomegalovirus* in immunocompetent hosts. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(6):535-542
- 42 Nikitina E, Larionova I, Choinzonov E, et al. Monocytes and macrophages as viral targets and reservoirs. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2821