

CARTA AL EDITOR

ANÁLISIS PRELIMINAR *in silico* DE AZITROMICINA CON PROTEÍNAS HUMANAS RELACIONADAS AL SARS-CoV-2PRELIMINARY *in silico* ANALYSIS OF AZITHROMYCIN IN HUMAN PROTEINS RELATED TO SARS-CoV-2

Mariella Farfán-López ^{1,2,a},
Abraham Espinoza-Culupú ^{2,3,a,b}

¹ Laboratorio de Microbiología Molecular y Biotecnología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² BIOMET GRUP, Universidad Nacional de Ingeniería, Lima, Perú.

³ Laboratorio de Bacteriología, Instituto Butantan, São Paulo, Brasil.

^a Biólogo; ^b magíster en Biología Molecular.

Sr. Editor. Actualmente se buscan nuevos fármacos y vacunas para combatir la pandemia producida por el virus SARS-CoV-2. Una de las primeras investigaciones realizadas por Gautret *et al.* encontró una menor carga viral en pacientes que recibieron hidroxiclороquina y azitromicina en comparación con aquellos que recibieron monoterapia con hidroxiclороquina ⁽¹⁾. Sin embargo, el estudio presenta limitaciones, como la falta de aleatorización, el reducido tamaño de la muestra (n=42), el uso combinado de medicamentos que incrementan la aparición de eventos adversos y la exclusión injustificada de pacientes. En tal sentido sería importante estudiar si los antibacterianos pueden contribuir al tratamiento de una enfermedad viral.

La azitromicina es un macrólido que se absorbe en el tracto gastrointestinal y logra altas concentraciones tisulares e intracelulares ⁽²⁾; los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que reduce la proliferación viral contra el virus del Zika ^(3,4), del Ébola ⁽⁵⁾ y contra el rinovirus ⁽⁶⁾. En la actualidad y debido a la falta de nuevos tratamientos contra la COVID-19, la comunidad científica realiza estudios a partir

de la reposición de fármacos, tratando de encontrar nuevas propiedades en medicamentos que han sido utilizados en otras patologías.

En el presente estudio se realizó un análisis *in silico* de la molécula de la azitromicina utilizando herramientas computacionales para encontrar blancos moleculares relacionados a la COVID-19. El análisis de las interacciones fármaco-proteína es fundamental para desarrollar nuevos candidatos a fármacos. Existen modelos de predicción y estrategias computacionales capaces de realizar estos análisis mediante el uso de bases de datos o servidores web, como SwissTargetprediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), SEA (<http://sea.bkslab.org/>), ChEMBL database (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>), PDID (<http://biomine.cs.vcu.edu/servers/PDID/index.php>), entre otros, donde se buscan estructuras similares al fármaco o molécula en estudio.

Entre 21 y el 24 de marzo de 2020, se accedió a las bases de datos y servidores web mencionados para evaluar la estructura de la azitromicina en formato *Simplified Molecular Input Line Entry* (SMILE): CCC1C(C(C(N(CC(CC(C(C(C(-C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(C(C(O3)C)N(C)C)O)(C)O)C)C)O)(C)O en busca de blancos moleculares (receptores humanos).

Los resultados de estos análisis de predicción se muestran en la Tabla 1. En todas las plataformas evaluadas se encontraron más de diez proteínas que podrían interactuar con la azitromicina. Asimismo, se muestran algunos receptores que tienen ligación directa con la entrada de ciertos virus, por ejemplo, el receptor de quimiocina C-C tipo 3, la integrina alfa 4 beta 1, integrina alfa 4 beta 7 y moléculas CMH de clase I, como receptores de coronavirus ⁽⁷⁾; y el receptor del factor de crecimiento epidérmico relacionado con la entrada a la célula para el virus de la hepatitis C. Del mismo modo, se evaluó la predicción de la interacción del antibiótico eritromicina con el proteoma humano, usando la base de datos Protein-Drug Interaction Database (PDID). Los resultados mostraron que la eritromicina tendría una posible interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), el receptor de entrada para el virus SARS-CoV-2, al igual que con otras proteínas humanas. Complementariamente, se realizó un análisis de similitud estructural entre eritromicina y azitromicina con ChemMine Tools (<https://chemminetools.ucr.edu/>), y se obtuvo un índice de Taminoto de 0,78, que confirmaría la alta similitud entre ambos antibióticos y plantearía la hipótesis de que la azitromicina podría interactuar con la ACE-2.

En conclusión, este estudio preliminar *in silico* muestra que la azitromicina podría unirse a receptores que juegan un papel muy importante en el reconocimiento y entrada del SARS-CoV-2. Se necesitan realizar ensayos *in vitro* de azitromicina con el SARS-CoV-2 que permitan comprobar estos hallazgos. Asimismo, es indispensable crear una base de da-

Citar como: Farfán-López M, Espinoza-Culupú A. Análisis preliminar *in silico* de azitromicina con proteínas humanas relacionadas al SARS-CoV-2. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(2):383-4. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5465>

Correspondencia: Abraham Omar Espinoza Culupú; Av. Vital Brasil 1500, Butantã, São Paulo, Brasil; aespinozac20@gmail.com

Recibido: 01/04/2020 Aprobado: 22/04/2020 En línea: 02/05/2020

Tabla 1. Predicción de blancos moleculares de azitromicina

Base de datos o servidor web / Proteína blanco	Código
SEA server	PDB
Enzima convertidora de angiotensina	1O86
Enzima convertidora de endotelina 1	3DWB
C-X-C Receptor de quimiocinas 4	3ODU
Receptor para el factor de crecimiento endotelial vascular 2	3EWH
Factor estimulante de colonias -1 (CSF-1)	2I1M
Receptores de angiopoyetina-1	2O08
Receptor de tirosina quinasa ALK	2XBA
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	2RGP
Receptor de estrógeno	1XPC
Receptor de quinasa 6 acoplada a proteína G	3NYN
ChEMBL database	Uniprot
Receptor de tirotrópina	P16473
Receptor de calcitonina	P30988
Receptor de colecistoquinina A	P32238
Receptor de quimiocina C-C tipo 4	P51679
Receptor de quimiocina C-C tipo 2	P41597
Receptor de angiotensina II AT2	P50052
Receptores cisteinil-leucotrieno tipo 1 (CYSLTR1)	Q9Y271
Receptor de vasopresina 1A	P37288
Receptor de quimiocina C-C tipo 5	P51681
Receptor de interleucina-8 beta	P25025
Receptores de tipo II del péptido intestinal vasoactivo	P32241
Receptor de endotelina tipo A	P25101
SwissTargetPrediction	Uniprot
Receptor de quimiocina C-C tipo 1	P32246
Receptor de quimiocina C-C tipo 3	P51677
Quinasa 4 asociada al receptor de interleucina-1 (IRAK4)	Q9NWZ3
Integrina alfa 4 beta 1	P05556 / P13612
Integrina alfa 4 beta 7	P26010 / P13612
Receptor del factor de crecimiento epidérmico erbB1	P00533
Receptor de tirosina-proteína quinasa AXL	P30530
Receptor de tirosina-proteína quinasa TYRO3	Q06418
Integrina alfa 4	P13612
PDID	PDB
Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)	3D0G
Proteínas tirosina fosfatasas	2FH7
Enzima convertidora de endotelina 1	3DWB
Moléculas CMH de clase I	3VFP
Integrina beta 3	3FCS
Receptor de estrógeno	2YAT
Neuropilina 2	2QQK
Glicoproteína de superficie CD1B células T	1GZQ
Quinasa del receptor adrenérgico beta	3KRW
Receptor del factor de crecimiento epidérmico	1NQL
Receptor de glucocorticoides	1NHZ

PDB: Protein Data Bank

tos actualizada con los usos, propiedades y eventos adversos de los fármacos disponibles en el territorio peruano, lo cual facilitará las investigaciones sobre la reposición de fármacos, y los estudios *in silico* e *in vitro*.

Contribuciones de autoría: MFL realizó los análisis de predicción en SwissTargetPrediction y SEA server, AEC en ChEMBL database, PDID y ChemMine Tools. Ambos autores participaron en la concepción, redacción, revisión final, aprobación del manuscrito y asumen la responsabilidad por sus contenidos.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991;10(10):807-12. doi: https://doi.org/10.1007/BF01975832.
- Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, *et al.* Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(50):14408-13. doi: 10.1073/pnas.1618029113.
- Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, Pina J, Rolain J, Raoult D, *et al.* Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *J Antivir Antiretrovir.* 2018;10(1):6-11. doi: 10.4172/1948-5964.1000173.
- Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, *et al.* Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis.* 2015;1(7):317-26. doi: 10.1021/acscinfed.5b0003.
- Gielen V, Johnston SL, Edwards MR. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J.* 2010;36(3):646-54. doi: 10.1183/09031936.00095809.
- Norkin LC. Virus receptors: implications for pathogenesis and the design of antiviral agents. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(2):293-315. doi: 10.1128/CMR.8.2.293.