

Resumen

La Pirazinamida (PZA), junto con la isoniazida y la rifampicina son considerados los medicamentos pilares del tratamiento antituberculoso. Durante las últimas décadas se ha incrementado la identificación de pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* resistente a antibióticos, lo cual complica el control de la enfermedad alrededor del mundo. El gen de *M. tuberculosis pncA* codifica a una nicotinamidasas intracelular llamada pirazinamidasas, debido a que hidroliza la droga antituberculosa pirazinamida (PZA) en su componente activo, ácido pirazínico (POA), el cual se cree es el causante de la muerte de la micobacteria.

Con el objetivo de contribuir al control de la tuberculosis, esta tesis doctoral: 1) reporta que la pirazinamidasas de *M. tuberculosis* PZAse es capaz de formar dímeros que mantienen la actividad enzimática, así como que puede formar complejos multiméricos de alto peso molecular con reducida actividad enzimática; 2) reporta la expresión *in vitro* en un sistema libre de célula (cell-free expression) de un grupo de pirazinamidasas obtenidas a partir de aislados clínicos susceptibles y resistentes a PZA, caracterizándolos enzimáticamente y contrastando estos resultados con resultados de fenotipificación de las mismas cepas; 3) acoplado al resultado anterior, se presenta la estandarización de un nuevo método para estimar la actividad de pirazinamidasas utilizando un espectrómetro de masas MALDI-TOF; y 4) se presenta la prueba de concepto de un nuevo método de cuantificar ácido pirazínico en solución.

Palabras clave: Tuberculosis, pirazinamida, resistencia a drogas, espectrometría de masas.