

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad re-emergente cuyo tratamiento inadecuado conlleva al desarrollo de multidrogoresistencia (MDR) y resistencia extrema a drogas (XDR). No se han elucidado de manera completa todos los mecanismos del desarrollo de resistencia en *M. tuberculosis* debido a que la resistencia no puede ser explicada por un solo mecanismo. Un mecanismo cada vez más estudiado es el de las bombas de eflujo. Este trabajo investiga el rol que puede desempeñar una bomba de eflujo putativa en la susceptibilidad a drogas. Para ello se ha empleado el modelo de *Mycobacterium smegmatis* y se ha escogido al gen MSMEG5046, un homólogo al gen Rv1250 de *Mycobacterium tuberculosis*, que pertenecen a la familia de transportadores MFS, una familia numerosa en *Mycobacterium*. El gen homólogo fue noqueado usando la técnica de recombinación homóloga. La comprobación de la delección fue realizada por secuenciamiento y en la cepa de *M. smegmatis* carente de la bomba de eflujo putativa, se caracterizó su relación con el eflujo de las moléculas bromuro de etidio, estreptomina, kanamicina, rifampicina, isoniazida, ciprofloxacina, amikacina, etambutol, así como las drogas inhibitoras de bombas de eflujo (EPIs) verapamil y thioridazine. Se encontró un efecto significativo asociado solo a isoniazida donde la cepa noqueada mostró un fenotipo parcialmente resistente a INH con un valor de MIC dos veces mayor que la cepa control wild type mc²155 (P= 0.0325). No se detectó ninguna diferencia significativa en el MIC asociado a las otras drogas mencionadas. El uso de las drogas antituberculosas en adición a las EPIs thioridazine y verapamil lograron disminuir hasta en 4 veces la MIC en comparación al no uso de las EPIs incrementando el fenotipo susceptible. El uso de EPIs en adición con isoniazida por el contrario produjo un fenotipo aún menos susceptible.

Estos resultados sugieren que el gen MSMEG5046 de *M. smegmatis* podría estar asociado en la internalización de isoniazida al actuar como una probable proteína de influjo o alterar el mecanismo de activación de la droga.

Palabras clave

Tuberculosis, recombinación homóloga, Knock out de genes, mínima concentración inhibitoria, MDR, XDR.