
CONCLUSIONS

1.- Les cèl.lules del sistema immunitari, en concret limfòcits B i T, expressen hENT1, hENT2, hCNT2 i hCNT3, si bé l'expressió del transportador hCNT3 es perd en la majoria de línies cel.lulars. Els nivells d'expressió dels transportadors de nucleòsids varien entre individus i alhora poden variar en funció del seu grau de proliferació o diferenciació.

2.- L'anàleg de nucleòsid fludarabina és transportat a través de les isoformes equilibratives hENT1 i hENT2 i de la concentrativa hCNT3. A diferència de la majoria de nucleòsids, la fludarabina és més afí per al transportador hENT2 que per hENT1.

3.- Malgrat les cèl.lules de pacients de leucèmia limfàtica crònica expressen hCNT2 i hCNT3, la captació de fludarabina és mitjançada únicament pels transportadors equilibratius. De fet, només en la meitat dels casos estudiats es detecta transport concentratiu de guanosina, corresponent a la isoforma hCNT2.

4.- L'expressió de la proteïna hENT2 pot jugar un paper predictiu en la resposta a la fludarabina en la leucèmia limfàtica crònica. Alhora, la captació total de fludarabina mesurada als 10 segons es correlaciona amb la sensibilitat *ex vivo* de les cèl.lules de leucèmia limfàtica crònica a la fludarabina mesurada a les 48 hores.

5.- El transportador hENT1 té un paper important en la sensibilitat a gemcitabina en el limfoma de cèl.lules de mantell. En concret, els nivells de proteïna i d'ARNm d'hENT1, així com el transport de gemcitabina, es correlacionen amb la sensibilitat a la gemcitabina, mentre que no existeix cap tipus de correlació amb la sensibilitat a la fludarabina.

6.- La resposta transcriptòmica associada al tractament amb 5'-DFUR és dependent de la funcionalitat del transportador hENT1. La 5'-DFUR indueix majoritàriament l'expressió de gens dependents de p53 i relacionats amb apoptosi o cicle cel.lular, de manera similar al 5-FU; la inhibició d'hENT1 bloqueja total o parcialment els canvis transcripcionals.

7.- El tractament amb fàrmacs antineoplàsics derivats de nucleòsids modula l'activitat i expressió dels transportadors de nucleòsids. En un model de tumor de mama, la 5'-DFUR produeix un increment dels nivells de proteïna i de l'activitat de hCNT1, mentre que el tractament amb gemcitabina provoca una disminució de l'expressió d'hENT1 associada a un augment de hCNT3.