

VI. CONCLUSIONS

1. Les diferents isoformes de transportadors de nucleòsids es regulen de manera diferencial. En un model d'epiteli intestinal, la inducció a la diferenciació produeix un increment de l'expressió i dels transportadors CNT2 i CNT1 que es tradueix en un augment de la seva activitat. En canvi, els agents proliferatius, com l'exposició a factors de creixement i el dany epitelial, estimulen de manera específica el transportador ENT1, mitjançant un mecanisme en el que intervenen les proteïna quinases ERK.
2. La reintroducció del transportador hCNT1 en la línia cel·lular colònica Caco-2, que només presenta activitats equilibratives, resulta en una activitat concentrativa pirimidino-preferent a la membrana apical de les cèl·lules i en un flux vectorial sodi-dependent apical de nucleòsids i fàrmacs derivats de nucleòsids.
3. El transportador concentratiu de nucleòsids CNT2 es regula per l'assequibilitat dels seus substrats. En concret, el tractament amb purines produeix un canvi en l'afinitat del transportador traduint-se en una ràpida disminució de la seva activitat.
4. L'adenosina extracel·lular activa l'AMPK mitjançant un mecanisme que depèn del seu transport i la seva fosforilació, resultant en la modulació de les dianes de l'AMPK. Aquest efecte depèn en part del transportador d'alta afinitat d'adenosina CNT2. Així, la funció CNT2 no respondria exclusivament als requeriments per a la síntesi de nucleòtids sinó que podria jugar un paper en la senyalització cel·lular mitjançada per l'AMPK.
5. La localització subcel·lular de CNT2 i la seva inserció a la membrana apical de les cèl·lules epitelials absortives depèn d'un senyal de direccionament o *sorting* present a l'extrem amino-terminal de la proteïna.