

ARTÍCULO DE REVISIÓN
SUN2: UNA PROTEÍNA DE ENVOLTURA
NUCLEAR CON ACCIONES SUPRESORAS
DE TUMORES

DE LOINKE2

Imagen tomada del mismo artículo

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SUN2: UNA PROTEÍNA DE ENVOLTURA NUCLEAR CON ACCIONES SUPRESORAS DE TUMORES

Leslie Olimpia Figueroa-Rivera (1), Sayra Ximena Zamora-Salas (1),
Marina Macías-Silva (2), Angeles C. Tecalco-Cruz* (1)

(1) Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad
de México (UACM), Ciudad de México, México

(2) Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México

*Autor de correspondencia correo E: angeles.tecalco@uacm.edu.mx

RESUMEN

SUN2 (por su nombre en inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*) es una proteína de envoltura nuclear que mantiene asociaciones con diversas proteínas, promoviendo una comunicación entre el compartimento citoplásmico y el núcleo celular. La proteína SUN2 se ha involucrado en la regulación de la expresión génica y en la inhibición de la progresión de algunos carcinomas. En consecuencia, su desregulación es reportada en el contexto del cáncer. Las investigaciones sugieren que SUN2 participa en la regulación de la expresión génica actuando como un supresor tumoral, función que se pierde en diferentes carcinomas. Esta revisión presenta una descripción del perfil de expresión y de las acciones de SUN2 en algunos carcinomas, así como también analiza su potencialidad como una molécula para el diagnóstico y la terapia de diversos tipos de cáncer.

PALABRAS CLAVE:

SUN2,
carcinoma,
envoltura
nuclear,
supresor
tumoral

ABSTRACT

SUN2 (*Sad1 and UNC84 Domain Containing 2*) is a nuclear envelope protein that maintains associations with several proteins, promoting communication between the cytoplasmic compartment and the cell nucleus. The SUN2 protein has been involved in the regulation of gene expression and the inhibition of the progression of some carcinomas. Consequently, its deregulation is reported in the context of cancer. Scientific evidence suggests that SUN2 participates in the regulation of gene expression acting as a tumor suppressor, a key function lost in different carcinomas. This review presents a description of the expression profile and actions of SUN2 in some carcinomas, as well as a discussion of its potential as a molecule for the diagnosis and therapy of various types of cancer.

KEYWORDS:

SUN2,
carcinoma,
the nuclear
envelope,
tumor
suppressor

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, asociada con alrededor de 10 millones de muertes en el año 2020 (1). Los principales sellos característicos del cáncer incluyen una proliferación celular constitutiva, una replicación sostenida, la insensibilidad a la señalización antiproliferativa, la resistencia a la apoptosis, angiogénesis, metástasis, inflamación crónica, inestabilidad genética, reprogramación metabólica y la evasión de la defensa inmunológica antitumoral (2). Dadas las altas tasas de mortalidad asociadas al cáncer, se busca entender mejor los mecanismos moleculares involucrados en la progresión de esta enfermedad. De manera interesante, las proteínas que conforman la envoltura nuclear (EN) están emergiendo como moléculas importantes con una participación en el desarrollo de carcinomas.

En las células eucariontes, la EN es un sistema de endomembranas que sirve como barrera para separar al núcleo del citoplasma. La EN participa en la organización del genoma y el mantenimiento de su estabilidad, así como en la regulación de los procesos de reparación del DNA y de la expresión génica. La EN es crítica en la organización de la cromatina (DNA asociado a las proteínas histonas) dentro del núcleo celular. Además, la EN actúa como un ancla para el centrosoma durante el ciclo celular (3). Por lo tanto, la EN es indispensable para las funciones nucleares de la célula.

La EN se divide principalmente en tres regiones que se encuentran interconectadas y que presentan diferencias morfológicas: la membrana nuclear externa (ONM, del inglés *Outer Nuclear Membrane*), la membrana nuclear interna (INM, del inglés *Inner Nuclear Membrane*) y el espacio entre membranas (4) (Fig.1). Dentro de la EN se ubican los complejos proteicos que forman los poros nucleares o NPC (del inglés *Nuclear Pore Complex*), los cuales están conformados por ~1000 copias de 30 nucleoporinas (3). Los poros nucleares están distribuidos en la EN y son elementos centrales en los procesos del transporte dinámico de moléculas entre el compartimento nuclear y el citoplásmico (5).

Las proteínas asociadas a la EN establecen una conexión física y funcional entre el citoplasma y el núcleo (4). Entre las proteínas de la EN localizadas en la INM se encuentran las proteínas con dominios LEM (*LAP2-Emerin-Man1*, también conocido como LEM-D), tales como LAP2 (del inglés *Lamina-associated polypeptide 2*), Emerina y Man1, las cuales se han asociado con la remodelación de la cromatina. Otra proteína de la INM es el receptor de la lámina B (LBR) que interactúa con la cromatina y que está involucrado en la unión de la heterocromatina a la EN (4). En la INM de las células somáticas de mamíferos también se encuentran las proteínas que conforman la lámina nuclear conocidas como láminas. Las láminas tipo A (láminas A y C) son codificadas por el gen *LMN* y generadas por empalme alternativo (del inglés, *alternative splicing*). Las láminas tipo B (Láminas B1 y B2) son codificadas por los genes *LMNB1* y *LMNB2*, respectivamente; mientras que las láminas C2 y B3 son codificadas por los genes *LMNA* y *LMNB1*, respectivamente (4). Las láminas se asocian con la cromatina, participando en su organización dentro del núcleo y en la regulación de la expresión génica.

En la periferia nuclear se encuentra la cromatina inactiva o heterocromatina, mientras que en el interior del núcleo se encuentra la cromatina activa o eucromatina, la cual está menos condensada y está relacionada con actividad transcripcional. Además, la cromatina se encuentra organizada en distintos compartimentos denominados LADs (del inglés *Lamina-Associated Domains*), TADs (del inglés *Topologically Associating Domains*) y territorios cromosómicos. Los LADs son dominios de la cromatina que se asocian a la lámina nuclear; mientras que en los TADs la asociación ocurre entre regiones de la cromatina distales y en conjunto participan en la distribución de la cromatina dentro del núcleo celular, así como en la generación de territorios cromosómicos (6).

Por lo tanto, la EN forma parte de la arquitectura nuclear y participa en la señalización núcleo-citoplasma, en la distribución de la cromatina y en la regulación de la expresión génica. Adicionalmente, la EN es un mediador de la comunica-

ción entre los eventos del citoesqueleto y los nucleares y, en consecuencia, la adecuada organización y función de la EN tiene un impacto importante en diversos procesos celulares, entre los que destacan: el ciclo celular, la mitosis, la apoptosis, la reparación del DNA, y la migración celular. De manera interesante, algunos cambios en la EN asociados a su composición y función, se han reportado durante el envejecimiento, así como en algunas enfermedades monogénicas y

complejas. Al respecto, la alteración de la homeostasis de la EN también resulta ser importante en los procesos de tumorigénesis y metástasis (4). Durante la metástasis, las células tumorales penetran en los tejidos a través de estrechos espacios intersticiales, lo que provoca una deformación de la célula y de su núcleo (7), y es así como en las células cancerosas es posible observar una morfología nuclear alterada (4).

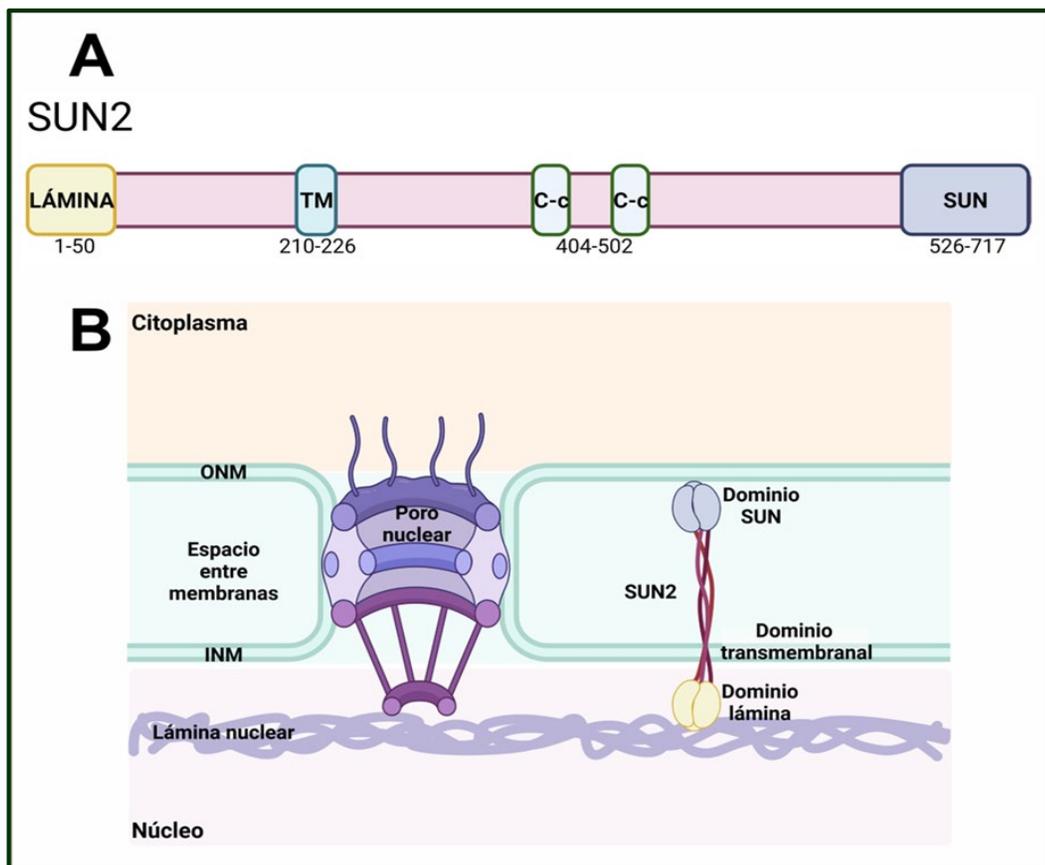


Figura 1. SUN2 es una proteína de la envoltura nuclear. A) Dominios de la proteína SUN2. B) Localización subcelular de la proteína SUN2 y su asociación con la lámina nuclear. Abreviaturas: **SUN2**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*; **TM**, dominio transmembranal; **C-c**, del inglés *coiled-coil domains*; **SUN**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain*; **ONM**, del inglés *Outer Nuclear Membrane*; **INM**, del inglés *Inner Nuclear Membrane*. Creado con BioRender.com.

En resumen, las proteínas de la EN son importantes para establecer la forma de la célula y mantenerla después de los procesos de mitosis, promoviendo la estabilidad genómica. Se considera que estas funciones de la EN se deben a las interacciones entre las proteínas que conforman la EN y las proteínas del citoesqueleto, así como del nucleoesqueleto (8). En consecuencia, las alteraciones en la estructura y la expresión de las proteínas de la EN conducen a modificaciones en su morfología, pero también a afectaciones en procesos celulares que incluyen la proliferación y la migración de las células. De esta forma, en enfermedades como el cáncer, ocurren alteracio-

nes en las proteínas de la EN que podrían afectar sus acciones en la regulación de la proliferación y la migración celular (8).

En este trabajo nos enfocaremos en una de las proteínas clave de la EN que muestra implicaciones potenciales en el desarrollo del cáncer y que se denomina SUN2 (por su nombre en inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*).

Generalidades de SUN2

SUN2 es una proteína de la EN de 85 kDa que está conservada en eucariotas y es codificada por el gen *UNC84B* (*Unc-84 homolog B*) (9,10). La

proteína SUN2 forma parte de la familia de las proteínas SUN1, SUN3, SUN4/SPAG4 (*Sperm Associated Antigen 4*) y SPAG4L que se caracterizan por presentar un dominio SUN en su extremo C-terminal y al menos un dominio transmembranal. Las proteínas más estudiadas de la familia son SUN1 y SUN2, quienes comparten en su estructura, además del dominio SUN, dominios *coiled-coil*, dominios transmembranales, y un dominio de unión a lámina. En general, SUN1 y SUN2 están localizadas en la INM, con su dominio SUN C-terminal orientado hacia el espacio periplásmico, es decir, entre la INM y la ONM; mientras que su dominio N-terminal está orientado hacia el nucleoplasma, interaccionando con las láminas tipo A. Dado que SUN1 y SUN2 pueden formar tanto homodímeros como heterodímeros podrían compartir diversas funciones (11). SUN2 parece también formar trímeros y asociarse con proteínas de la INM como las láminas, además de asociarse con proteínas de la EN con dominios citoplásmicos como las nesprinas. Debido a estas características, SUN2 participa en el anclaje, la migración y el posicionamiento del núcleo durante la meiosis, así como en la localización del centrómero. Además, SUN2 es importante para la nucleocinesis, el acoplamiento centrosoma-núcleo en la migración glial y neuronal, y participa en la unión de los telómeros a la EN (12).

SUN2 es parte del complejo LINC. El complejo proteico LINC (por su nombre en inglés *Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton*) está conformado por una proteína con dominio KASH (del inglés *Klarsicht, ANC-1, Syne homology*) de la ONM que se asocia con proteínas del citoesqueleto, y por una proteína con dominio SUN de la INM, la cual mantiene una estrecha interacción con la lámina nuclear. De esta forma, el complejo LINC es el responsable de la conexión entre el citoesqueleto y el nucleoesqueleto (13). Por lo tanto, SUN2 puede formar parte del complejo LINC al asociarse con el dominio KASH de la proteína nesprina. Las proteínas nesprina 1 y 2 se asocian con los filamentos de actina, la nesprina-3 con los filamentos intermedios y la nesprina-4 con los microtúbulos. A través de estas interacciones, el complejo LINC estabiliza a la EN frente a las fuerzas mecánicas del citoplasma y del posicionamiento nuclear, regulando algunos procesos

celulares como la división, el establecimiento de la polaridad, la migración y la diferenciación (14).

SUN2 y la exportación nuclear de moléculas.

El transporte de macromoléculas en la EN sucede a través del NPC. El transporte se da por difusión pasiva y facilitada mediante procesos de importación y/o exportación nuclear. Para ello, las proteínas cuentan con motivos conocidos como NLS (por su nombre en inglés *Nuclear Localization Sequence*) y NES (por su nombre en inglés *Nuclear Export Signal*), los cuales son reconocidos por importinas y exportinas para regular la entrada o salida del núcleo celular, respectivamente (15). La exportina 1 también llamada CRM-1 (por su nombre en inglés *Chromosomal Maintenance 1*), está asociada con el transporte núcleo-citoplasma de moléculas de RNA y proteínas. De manera interesante, SUN1 y SUN2 interaccionan con CRM-1, sugiriendo una posible participación de las proteínas SUN en la exportación de proteínas nucleares (16). La interacción entre las proteínas SUN1/2 con CRM-1 se determinó mediante ensayos de co-inmuno-precipitación (CoIP) de proteínas, por lo que el complejo de SUN1/2 con CRM-1 podría tener una contribución en el transporte molecular, pero esto es un tema aún en investigación (16).

SUN2 como un elemento de los procesos co-transcripcionales. El empalme alternativo es un proceso co-transcripcional requerido para la maduración del pre-RNA que consiste en la eliminación de intrones (regiones no codificantes) y en la unión de los exones (regiones codificantes). A través del empalme alternativo se pueden generar isoformas funcionalmente diferentes del mismo gen, por la eliminación o retención de intrones específicos. Recientemente se ha demostrado que SUN2 puede asociarse con proteínas que conforman el complejo de corte y empalme (del inglés *spliceosome*), sugiriendo que SUN2 podría afectar la expresión de genes relacionados con el ciclo celular. Específicamente, se corroboró mediante ensayos de CoIP que SUN2 se asocia con los factores de corte y empalme SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1. Además, la deficiencia de SUN2, SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1 resulta en un incremento en la retención del intrón 1 en el RNA del gen *CDCA5*, un gen implicado en la división celular. Por lo tanto, SUN2 podría cola-

borar con estos factores en el procesamiento del empalme alternativo del gen *CDCA5* (17).

SUN2 está asociada a la modulación de la expresión génica. Dentro del núcleo se llevan a cabo diversos mecanismos para modular la expresión génica. Este proceso es determinante para la morfología y la funcionalidad de los diferentes tipos de células e impacta en el desarrollo de las enfermedades y el envejecimiento. Entre los mecanismos involucrados en la modulación de la expresión génica se encuentran la modificación química de las histonas (por ejemplo, desacetilación y acetilación), la metilación del DNA y la organización de la cromatina en LADs y TADs, por mencionar algunos (6). La proteína SUN2 podría estar involucrada en estos procesos de regulación de la expresión génica dado que existe una estrecha asociación con la lámina nuclear, en particular con las láminas A y C, las cuales a su vez se asocian a sitios específicos de la cromatina (18). Además, se ha reportado que

mientras la expresión de *SUN2* se incrementa, la expresión de ciertos genes como *GLUT1* (*Glucose transporter 1*), *LDHA* (*Lactate Dehydrogenase A*) y *SIRT1* (*Sirtuin 1*) se reduce en algunos tipos de cáncer (como se discutirá más adelante). Basado en estos datos, *SUN2* podría ser un factor importante en la regulación de la expresión génica; sin embargo, los mecanismos implicados aún no están del todo claros. Con base en lo anterior, la evidencia sugiere que *SUN2* podría ejercer algunos de sus efectos a través de sus interacciones con diversas proteínas. Sin embargo, hasta el momento, solamente se cuenta con evidencia experimental de la asociación de *SUN2* con las proteínas *SUN1*, *Nesprina*, *Lámina*, *SIRT1* y *CRM-1*. Por lo tanto, dadas las implicaciones funcionales de las proteínas asociadas a *SUN2*, las acciones moleculares de los complejos de *SUN2* podrían intervenir en procesos como el transporte molecular desde el núcleo al citoplasma, en la modulación de la expresión génica, y en la mecanotransducción (Fig. 2).

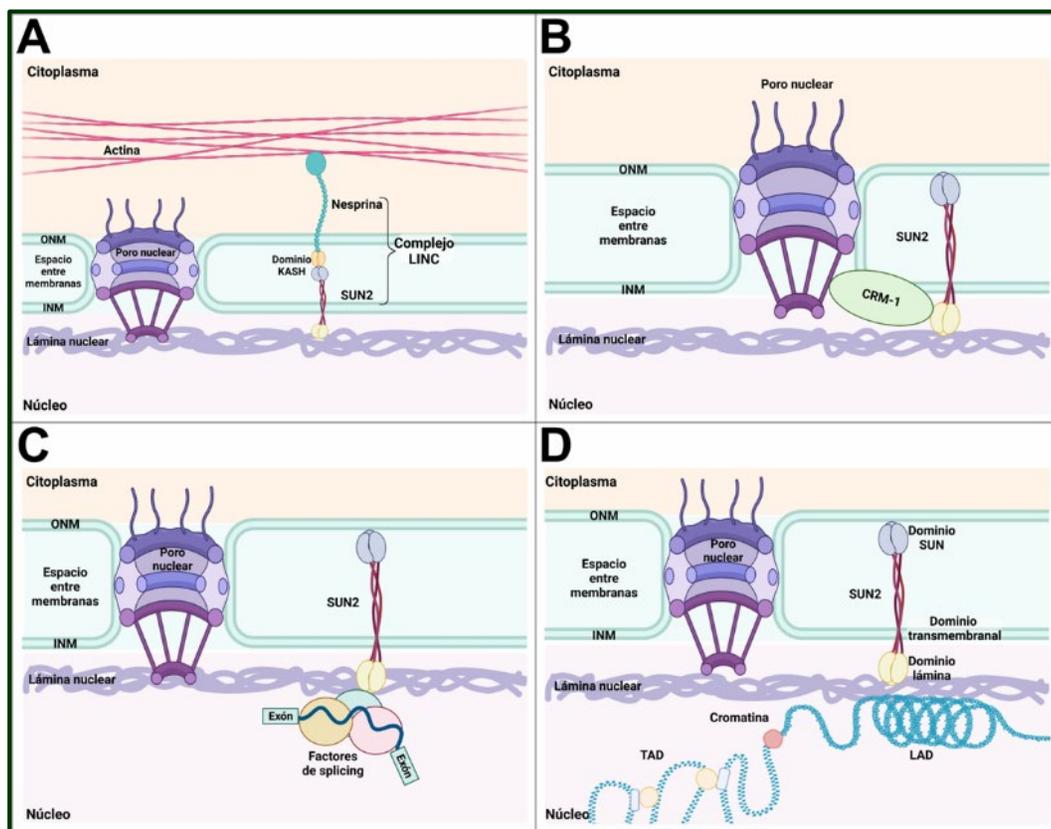


Figura 2. Asociaciones moleculares de SUN2.

A) SUN2 forma parte del complejo LINC asociándose con la lámina nuclear y con los dominios KASH de las proteínas nesprinas, las cuales se asocian con proteínas del citoesqueleto. **B)** SUN2 se asocia a proteínas de la exportación nuclear de moléculas como CRM1/exportina 1. **C)** SUN2 se asocia a factores del complejo de corte y empalme. **D)** SUN2 mantiene una asociación con la cromatina a través de la unión a la lámina nuclear. Abreviaturas: **ONM**, del inglés *Outer Nuclear Membrane*; **INM**, del inglés *Inner Nuclear Membrane*; **KASH**, del inglés *Klarsicht, ANC-1, Syne homology*; **SUN2**,

del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*; **LINC**, del inglés *Linkerof Nucleoskeleton and Cytoskeleton*; **CRM-1**, del inglés *Chromosomal Maintenance 1*, también conocido como *Exportin 1*; **TAD**, del inglés *Topologically Associating Domains*; **LAD**, del inglés *Lamina-Associated Domains*. Creado con BioRender.com.

Evidencias de la participación de SUN2 en distintos carcinomas

El carcinoma es el tipo más común de cáncer y se caracteriza por desarrollarse en las células epiteliales (19). A la fecha, la expresión y función de SUN2 se ha investigado en los carcinomas de próstata, oral, colon, mama y pulmón (Fig. 3, Tabla 1). Estos tipos de carcinomas son responsables de una alta mortalidad a nivel mundial y además son relevantes en la población mexicana. Por ejemplo, en el caso de las mujeres, los carci-

nomas mamarios se han convertido en el cáncer más prevalente, siendo el TNBC (del inglés *Triple-Negative Breast Cancer*) el que presenta una mayor mortalidad y el que no cuenta con terapias efectivas. Tan solo en México, Globocan en el 2020 reportó 7,931 muertes asociadas al cáncer de mama. En el caso de los hombres, el cáncer de próstata es el carcinoma diagnosticado más frecuentemente y ha resultado un reto el predecir su inicio, progresión y pronóstico. Globocan en el 2020 reportó 7,457 muertes en México asociadas a este tipo de cáncer (1).

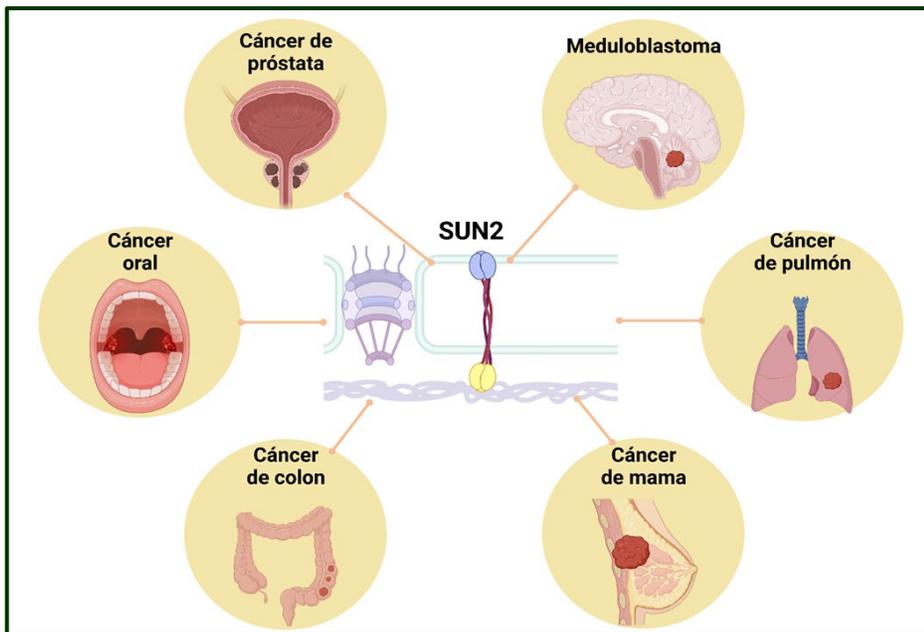


Figura 3. SUN2 y su relación con diferentes tipos de cáncer. La expresión de *SUN2* está reducida en carcinomas de pulmón, colon, mama, boca y próstata, en donde se la ha vinculado con funciones supresoras de tumores. Además de los carcinomas, la desregulación de *SUN2* también se ha reportado en otro tipo de tumores del sistema nervioso central como los AT/RT y MB. Abreviaturas: **SUN2**, del inglés *Sad1 And UNC84 Domain Containing 2*. Creado con BioRender.com.

Por otro lado, la prevalencia como la mortalidad asociada al cáncer de pulmón va en aumento tanto en hombres como en mujeres. El carcinoma de pulmón está catalogado como la principal causa de mortalidad a nivel mundial, presentando una tasa de supervivencia de 5 años menor al 16%. En México, en el 2020 se reportaron 7,100 muertes asociadas al cáncer de pulmón. El cáncer de colon es la cuarta causa de muerte a nivel mundial y la dificultad de obtener un diagnóstico temprano (antes de la metástasis) es una de las principales causas de fracaso en su tratamiento. En el 2020 se reportaron 6,245 muertes en México asociadas al cáncer de colon. En cuanto al cáncer oral, se reportaron 586 muertes para el año 2020, por lo que también comienza a representar un riesgo de salud pública importante para el país (1).

Estos datos en conjunto sugieren la importancia de identificar a los potenciales participantes moleculares que podrían estar involucrados en la progresión de estos tipos de carcinomas. A continuación, se describen los hallazgos reportados sobre *SUN2*, la relevancia en mantener niveles adecuados de esta proteína en las células, y su implicación como un importante supresor tumoral en distintos carcinomas.

SUN2 en el cáncer de próstata. En un estudio de cáncer de próstata se analizaron la expresión de *SUN2* y su efecto en la proliferación y metabolismo de las células cancerosas, *in vitro* e *in vivo*. El gen que codifica para *SUN2* presenta una baja expresión en los tejidos del cáncer de próstata en comparación con los tejidos normales (20). Adicionalmente, una expresión baja de *SUN2* se correlaciona con una menor supervivencia de los

pacientes, dado que la sobreexpresión de SUN2 inhibe la proliferación y promueve la apoptosis de las células cancerosas. En un estudio *in vivo* realizado por medio de un xenoinjerto de células

de cáncer de próstata en ratones inmunodeficientes, se observó que la sobreexpresión de SUN2 reduce significativamente el peso del tumor en comparación con el grupo control (21).

Tabla 1. Efectos asociados a la expresión de SUN2 en distintos carcinomas.

Carcinomas	Acciones supresoras de tumores asociadas a SUN2	Referencia
Cáncer de próstata	SUN2 se asocia con la inhibición de la proliferación e inducción de la apoptosis.	(21)
Cáncer de oral	SUN2 reduce el efecto Warburg mediante la disminución de la expresión de GLUT1 y LDHA.	(24)
Cáncer de colon	SUN2 se asocia con SIRT1 conduciendo a una regulación negativa de la expresión de BDNF y a la inhibición de la migración y la invasión de las células de cáncer de colon.	(26)
Cáncer de mama	SUN2 se asocia con SNRPD2, SNRPD3 y NHP2L1, formando parte del complejo de corte y empalme responsable del empalme alternativo del gen CDCA5, implicado en la división celular.	(17)
Cáncer de pulmón	SUN2 reduce el efecto Warburg mediante la disminución de la expresión de GLUT1 y LDHA.	(29)

SUN2 en el cáncer oral. Para su crecimiento, las células cancerosas tienen una acelerada captación de glucosa y producción de lactato. Este proceso, conocido como el efecto Warburg, facilita la proliferación de las células transformadas y la evasión de la apoptosis (22). El efecto Warburg es un proceso importante en los tumores malignos, y se caracteriza por el incremento de la tasa glucolítica como resultado del aumento en la expresión de los genes que codifican a las enzimas de la glicólisis y a los factores de transcripción mediadores de la respuesta celular a la hipoxia, como son HIF-1 y HIF-2 (*Hypoxia Inducible Factor*) (23).

Liao y colaboradores en el 2021 observaron que los niveles de SUN2 están disminuidos en tejidos y células de cáncer oral, y propusieron que esto podría favorecer la progresión del cáncer al modular positivamente la glucólisis. Las células de cáncer oral que presentan bajos niveles de SUN2 se caracterizan por expresar altos niveles de *GLUT1* y *LDHA*, que aumentan la captación de glucosa y la producción de lactato, además tienen altos niveles de ATP y una alta proliferación. De manera interesante, la sobreexpresión de SUN2 reduce la glucólisis de las células de cáncer oral al suprimir la captación de glucosa, mientras que al silenciar la expresión de *SUN2* se restablece

esta actividad. En conjunto, los datos sugieren que SUN2 participa en la inhibición del efecto Warburg al reducir la expresión de *GLUT1* y *LDHA*, actuando así como un potencial supresor tumoral en el contexto del cáncer oral (24) donde la reducción en la expresión de supresores tumorales tiene una contribución favorable en el desarrollo del cáncer (25).

SUN2 en el cáncer de colon. El inicio y la progresión del cáncer de colon se han relacionado con la inactivación de genes supresores de tumores o con la sobreexpresión de oncogenes, los cuales se encuentran implicados en la aparición de las características biológicas alteradas de las células cancerosas tales como la proliferación celular acelerada, la migración e invasión a otros tejidos, y la reducción de la apoptosis. Se ha propuesto que SUN2 puede estar inhibiendo algunos de estos procesos relacionados con la progresión del cáncer (26).

Liu y colaboradores, en el 2021, observaron que la sobreexpresión de SUN2 inhibe la migración y la invasión *in vitro* de las células de cáncer de colon, mientras que el silenciamiento de *SUN2* promueve su metástasis *in vivo*. En cuanto a las muestras de pacientes, se determinó que los niveles de *SUN2* son significativamente más bajos

en los tejidos primarios de cáncer de colon en comparación con los tejidos normales de colon, relacionándose una alta expresión de *SUN2* con una mayor supervivencia. Con base en dichos resultados, se analizó el efecto de *SUN2* sobre la expresión de *BDNF* (del inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), una proteína asociada con la progresión del cáncer de colon, y se encontró que la expresión de *SUN2* implica una reducción de los niveles de *BDNF*. Además, *SUN2* se asocia con la desacetilasa *SIRT1* dando lugar al aumento en la acetilación de la proteína *MeCP2* (por su nombre en inglés *Methyl-CpG binding Protein*). De esta manera, *SUN2* interacciona con una proteína ligada con los cambios en la cromatina y sus niveles correlacionan negativamente con la expresión del gen *BDNF*, resultando en la inhibición de la progresión del cáncer de colon (26).

SUN2 en el cáncer de mama. Algunos mecanismos del empalme alternativo se han relacionado con vías implicadas en la progresión del cáncer de mama. Hay un aproximado de 250 proteínas que se encargan de catalizar la reacción de corte y empalme. El complejo de corte y empalme está conformado por factores de empalme entre los que se encuentran: *SNRPD2* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein D2 Polypeptide*), *SNRPD3* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein D3 Polypeptide*) y *NHP2L1* (*Non-Histone Chromosome Protein 2*). Se ha propuesto que una deficiencia en los factores de corte y empalme se asocia con una segregación cromosómica aberrante en la mitosis (17).

Koedoot y colaboradores, en el 2021, realizaron un análisis utilizando la estrategia de RNA interferente para evaluar sistemáticamente la relevancia funcional de diferentes factores de corte y empalme en la proliferación celular en TNBC. La reducción en la expresión de *SNRPD2*, *SNRPD3* y *NHP2L1* inhibió la proliferación celular *in vitro* y afectó los factores de cohesión de las cromátidas hermanas *ESPL1* (del inglés *Extra Spindle Pole Bodies Like 1, Separase*), *SMC1* (del inglés *Structural maintenance of chromosomes protein 1*) y *MAU2* (del inglés *MAU2 Sister Chromatid Cohesion Factor*), promoviendo la retención del intrón 1 en el RNAm del gen *CDC45* que codifica para Sororina, una proteína asociada con el ciclo celular en las líneas celulares derivadas de cáncer de mama triple negativo Hs578T y MDA-MB-231.

Como resultado se observó que el ciclo celular se detuvo al transitar de la fase G1 a la fase S, lo que resultó en la muerte celular. Un dato sobresaliente de este estudio consiste en la identificación de *SUN2* como una proteína que se asocia al complejo de corte y empalme (*SNRPD2*, *SNRPD3* y *NHP2L1*) en las células derivadas de cáncer de mama. No obstante, se requieren más estudios para profundizar en la contribución de *SUN2* a la funcionalidad de los complejos implicados en el empalme alternativo (17).

Estos resultados son importantes considerando que además se ha reportado una reducción en los niveles de expresión de *SUN2* en muestras de tejido de tumores mamarios de pacientes en comparación con el tejido mamario normal, sugiriendo la posible participación de *SUN2* como un importante supresor tumoral en este tipo de carcinomas (6,27,28).

SUN2 en carcinomas de pulmón. El inicio, la progresión y la resistencia a la terapia en los carcinomas de pulmón, están relacionados con el mantenimiento de una señalización proliferativa, así como con una inducción de la angiogénesis, invasión y metástasis, por lo que es importante la identificación de blancos terapéuticos para este tipo de cáncer. Al respecto, el efecto Warburg se ha relacionado con la pérdida de supresores de tumores y con la activación de oncogenes; un ejemplo de ello son los oncogenes *AKT* (*Protein kinase B*), *c-Myc* y *Ras*, los cuales promueven el efecto Warburg, mientras que los supresores de tumores *p53* y *PTEN* (del inglés *Phosphatase And Tensin Homolog*) lo inhiben; sin embargo, aún no son claros los mecanismos moleculares involucrados. Lv y colaboradores, en el 2016, reportaron que los niveles del RNAm y de la proteína *SUN2* están significativamente reducidos en tejidos de cáncer de pulmón en comparación con los tejidos normales. Además, demostraron que la sobreexpresión de *SUN2* inhibe la proliferación y la migración en células derivadas de cáncer de pulmón. Dado que los genes *GLUT1* y *LDHA* están asociados con el efecto Warburg, se analizó el efecto de *SUN2* sobre la expresión de estos genes. Como resultado, se reportó que la sobreexpresión de *SUN2* disminuye la expresión de *GLUT1* y *LDHA*; por el contrario, la expresión de estos genes aumentó al silenciar a *SUN2*. Por lo tanto, *SUN2* parece inhibir el efecto Warburg,

mientras que la reducción de *SUN2* promueve la progresión del cáncer de pulmón (29).

SUN2 en otros tipos de tumores. La participación de SUN2 ha sido evaluada en otros tipos de tumores que no son carcinomas, como en algunos tumores de cerebro. Los tumores embrionarios como el tumor teratoide/rabdoideo atípico (AT/RT) y el meduloblastoma (MB) requieren altas dosis de quimioterapia y suelen ser de difícil diagnóstico, mientras que su tasa de supervivencia es baja. Por esta razón es necesario el estudio de marcadores para estos tumores cerebrales pediátricos que permitan mejorar el diagnóstico y, a su vez, las terapias. Hsieh y colaboradores, en el 2014, demostraron que hay un nivel más bajo de proteína SUN2 en los tumores de AT/RT con respecto al MB. Además, mostraron que los miRNA-221 y miRNA-222 actúan como oncomiRNAs que regulan negativamente los niveles del RNAm de *SUN2*. En un ensayo *in vivo*, por medio de un xenoinjerto en ratones desnudos de células de MB con bajos niveles de SUN2 por acción de un RNA interferente, se observó un mayor crecimiento tumoral en comparación con el control. Los autores proponen que SUN2 regula la proliferación celular y la malignidad de estos en tumores embrionarios, actuando como una proteína supresora de tumores (30).

Conclusiones

SUN2 es una proteína de la EN que forma parte de un sistema de comunicación entre el citoesqueleto y el nucleoesqueleto a través del complejo LINC. SUN2 se asocia con proteínas que median la exportación nuclear de moléculas como CRM-1, interacciona con subunidades del complejo de corte y empalme, y con proteínas que modulan la expresión génica como las láminas y SIRT1. A la fecha, se ha reportado una dismi-

nución en los niveles de expresión de SUN2 en los tumores malignos de próstata, mama, pulmón, colon y boca, además de los tumores embrionarios de cerebro como AT/RT y MB. Además, el restablecimiento de una expresión adecuada de SUN2 en distintos carcinomas se relaciona con una reducción en la expresión de genes protumorales como GLUT1, LDHA y BDNF. En conjunto, la evidencia reportada sugiere que SUN2 participa como un importante supresor tumoral en diversos carcinomas y que sus mecanismos de acción podrían estar ligados a la regulación del transporte núcleo-citoplásmico de reguladores de la transcripción, a la actividad del complejo de corte y empalme, y a la remodelación de la cromatina, lo que resulta en la modulación de la expresión génica. Cabe mencionar que los mecanismos moleculares implicados en la regulación de la expresión de SUN2 están poco estudiados, aunque se ha descrito la metilación de su gen, la regulación de su RNAm por miRNAs y la regulación de la estabilidad de la proteína por modificaciones postraduccionales como la glucosilación y la ubiquitinación. Por lo tanto, considerando la versatilidad y transcendencia de sus funciones, las proteínas de la EN, como SUN2, demandan atención y estudios profundos sobre sus implicaciones potenciales en patologías como el cáncer. 

Agradecimientos

Este trabajo es apoyado por los Proyectos de investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología, de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM), con folio CCYT-2022-08. Leslie Olimpia Figueroa Rivera y Sayra Ximena Zamora Salas son apoyadas con una beca del CONACyT para sus estudios de Maestría en el Posgrado de Ciencias Genómicas de la UACM.

Referencias

1. World Health Organization, Cáncer: 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> .
2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions., Cancer Discovery. 2022; 12 (1): 31-46.
3. Hampoelz B, Baumbach J. Nuclear envelope assembly and dynamics during

- development. *Semin Cell Dev Biol.* 2023; 133:96-106.
4. Alvarado-Kristensson M, Rosselló CA. The biology of the nuclear envelope and its implications in cancer biology. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10):2586
 5. Donnalaja F, Jacchetti E, Soncini M, Raimondi MT. Mechanosensing at the nuclear envelope by nuclear pore complex stretch activation and its effect in physiology and pathology. *Front. Physiol.* 2019; 10.
 6. Tecalco-Cruz AC, Macías-Silva M, Ramírez-Jarquín JO, Ríos-López DG, Zepeda-Cervantes J. Mecanismos básicos en la modulación de la expresión génica: algunas implicaciones en el envejecimiento del cerebro. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas.* 2021; 24.
 7. Denais CM, Gilbert RM, Isermann P, McGregor AL, te Lindert M, Weigelin B, et al. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science* (1979). 2016;352(6283): 353-358.
 8. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. The role of inner nuclear membrane proteins in tumorigenesis and as potential targets for cancer therapy. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2022; 41(4):953–63.
 9. Schaller T, Bulli L, Pollpeter D, Betancor G, Kutzner J, Apolonia L, et al. Effects of Inner Nuclear Membrane Proteins SUN1/UNC-84A and SUN2/UNC-84B on the Early Steps of HIV-1 Infection. *J Virol.* 2017;91(19).
 10. Hodzic DM, Yeater DB, Bengtsson L, Otto H, Stahl PD. Sun2 is a novel mammalian inner nuclear membrane protein. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(24):25805–25812.
 11. Méjat A, Misteli T. LINC complexes in health and disease. *Nucleus.* 2010;1(1): 40-52.
 12. Schmitt J, Benavente R, Hodzic D, Höög C, Stewart CL, Alsheimer M. Transmembrane protein Sun2 is involved in tethering mammalian meiotic telomeres to the nuclear envelope. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(18): 7426–7431.
 13. Khilan AA, Al-Maslmani NA, Horn HF. Cell stretchers and the LINC complex in mechanotransduction. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 2021;702: 108829.
 14. Bouzid T, Kim E, Riehl BD, Esfahani AM, Rosenbohm J, Yang R, et al. The LINC complex, mechanotransduction, and mesenchymal stem cell function and fate., *Journal of Biological Engineering.* 2019; 13(1):68.
 15. Paci G, Caria J, Lemke EA. Cargo transport through the nuclear pore complex at a glance. *J Cell Sci.* 2021;134(2).
 16. Cruz-Ramos E, Sandoval-Hernández A, Tecalco-Cruz AC. Differential expression and molecular interactions of chromosome region maintenance 1 and calreticulin exportins in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;185:7-16.
 17. Koedoot E, van Steijn E, Vermeer M, González-Prieto R, Vertegaal ACO, Martens JWM, et al. Splicing factors control triple-negative breast cancer cell mitosis through SUN2 interaction and sororin intron retention. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):82.
 18. Sun WW, Jiao S, Sun L, Zhou Z, Jin X, Wang JH. SUN2 modulates HIV-1 infection and latency through association with lamin A/C to maintain the repressive Chromatin. *mBio.* 2018;9(3).
 19. ASC (Sociedad Americana Contra el Cáncer). 20-12-2022. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-origen-primariodesconocido/acerca/cancer-de-origen-primario-desconocido.html#referencias>

20. PCEC (Prostate Conditions Education Council), Gleason Score, 2022. Disponible en: <https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score>
21. Yajun C, Chen Y, Xiaosa L, Xiao W, Jia C, Zhong W, et al. Loss of Sun2 promotes the progression of prostate cancer by regulating fatty acid oxidation. *Oncotarget*. 2017;8(52): 89620–89630.
22. Gonzales Rengifo GF, Gonzales Castañeda C, Espinosa Guerinoni D, Rojas Tubeh C. Sobre expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas. *Acta Med Per*. 2007;24(3): 187-197.
23. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Mol Cells*. 2010;29(5):435-42.
24. Liao Y, Zhao T, Li LY, Wang FQ. Elevated Sad1 and UNC84 Domain Containing 2 (SUN2) level inhibits cell growth and aerobic glycolysis in oral cancer through reducing the expressions of glucose transporter 1 (GLUT1) and lactate dehydrogenase A (LDHA). *J Dent Sci*. 2021;16(1): 460–466.
25. NHGRI (National Human Genome Research Institute), Gen supresor de tumores, 2022. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen-supresor-de-tumores>
26. Liu L, Li SW, Yuan W, Tang J, Sang Y. Downregulation of SUN2 promotes metastasis of colon cancer by activating BDNF/TrkB signalling by interacting with SIRT1. *J Pathol*. 2021;254(5):531-542.
27. Sharma VP, Williams J, Leung E, Sanders J, Eddy R, Castracane J, et al. Sun-mkl1 crosstalk regulates nuclear deformation and fast motility of breast carcinoma cells in fibrillar ECM microenvironment. *Cells*. 2021;10(6):1549.
28. Matsumoto A, Hieda M, Yokoyama Y, Nishioka Y, Yoshidome K, Tsujimoto M, et al. Global loss of a nuclear lamina component, lamin A/C, and LINC complex components SUN1, SUN2, and nesprin-2 in breast cancer. *Cancer Med*. 2015;4(10):1547–1557.
29. Lv X bin, Liu L, Cheng C, Yu B, Xiong L, Hu K, et al. SUN2 exerts tumor suppressor functions by suppressing the Warburg effect in lung cancer. *Sci Rep*. 2015;5:17940.
30. Hsieh TH, Chien CL, Lee YH, Lin CI, Hsieh JY, Chao ME, et al. Downregulation of SUN2, a novel tumor suppressor, mediates miR-221/222-induced malignancy in central nervous system embryonal tumors. *Carcinogenesis*. 2014;35(10):2164-74