

γ -Catenina (JUP) en Cáncer; Funciones Contradictorias y Potencial Terapéutico

γ -Catenin (JUP) in Cancer: Contradictory Functions and Therapeutic Potential

Jessica Alejandra Zapata García^{a*}

^a Departamento de Fundamentos Científicos, Unidad académica de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara. jessica.zapata@edu.uag.mx

* autor por correspondencia

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de las células, que pueden diseminarse del lugar de origen a otras partes del cuerpo. A pesar de los avances en tratamiento, el pronóstico en los estadios avanzados de estas enfermedades sigue siendo desfavorable convirtiéndose en un problema mundial, por lo que son necesarias investigaciones que contribuyan a comprender mejor la biología de los diferentes tipos e identificar nuevos blancos terapéuticos que ayuden a mejorar la efectividad de los tratamientos. La proteína γ -catenina también conocida como Plakoglobina, es codificada por el gen JUP y se ha relacionado con diferentes tipos de cáncer; ya que su rol varía según el contexto, por lo que en este artículo describimos su papel antitumoral, como también algunos casos donde puede beneficiar la progresión del cáncer. Algunos estudios han reportado que, en cáncer de mama, esófago y leucemia, γ -catenina se asocia con un aumento de proliferación y metástasis, mientras que, en otros tipos de cáncer, como gástrico y ovario, muestra efectos antitumorales. Interesantemente, en cáncer de páncreas y pulmón, su función es divergente, lo que refleja su complejidad. Además, encontramos que γ -catenina se relaciona con diferentes vías de señalización carcinogénicas como WNT, MAPK, PI3K/AKT, Hedgehog, Src, y MYC, pero los mecanismos moleculares a través de los cuales actúa siguen sin estar totalmente esclarecidos. En conclusión, la proteína γ -catenina tiene un rol complejo en cáncer y se destaca la necesidad, de realizar investigaciones posteriores que permitan indagar sobre su biología y posible aplicación clínica.

Palabras clave: γ -catenina, Plakoglobina, JUP, Cáncer, inmunoterapia.

ABSTRACT

Cancer is a disease characterized by the uncontrolled growth of cells, which can spread from their site of origin to other parts of the body. Despite advances in treatment, the prognosis in advanced stages of the disease remains unfavorable, making it a global health problem. Therefore, research aimed at better understanding the biology of different types of cancer and identifying new therapeutic targets is essential to improve treatment effectiveness. The γ -catenin protein, also known as Plakoglobin, is encoded by the JUP gene and has been associated with various types of cancer, as its role varies depending on the context. In this article, we describe both its antitumor functions and cases in which it may favor cancer progression. Some studies have reported that in ovarian, liver, and kidney cancer, γ -catenin is associated with increased proliferation and metastasis, whereas in other types such as breast cancer and leukemia, it shows antitumor effects. Interestingly, in colon and lung cancer, its function is divergent, reflecting its complexity. In addition, γ -catenin has been linked to several carcinogenic signaling pathways, including WNT, MAPK, PI3K/AKT, Hedgehog, Src, and MYC, although the molecular mechanisms through which it acts are not yet fully understood. In conclusion, γ -catenin plays a complex role in cancer, and further research is needed to explore its biology and potential clinical

applications.

Keywords: γ -catenin, Plakoglobin, JUP, cancer, immunotherapy.

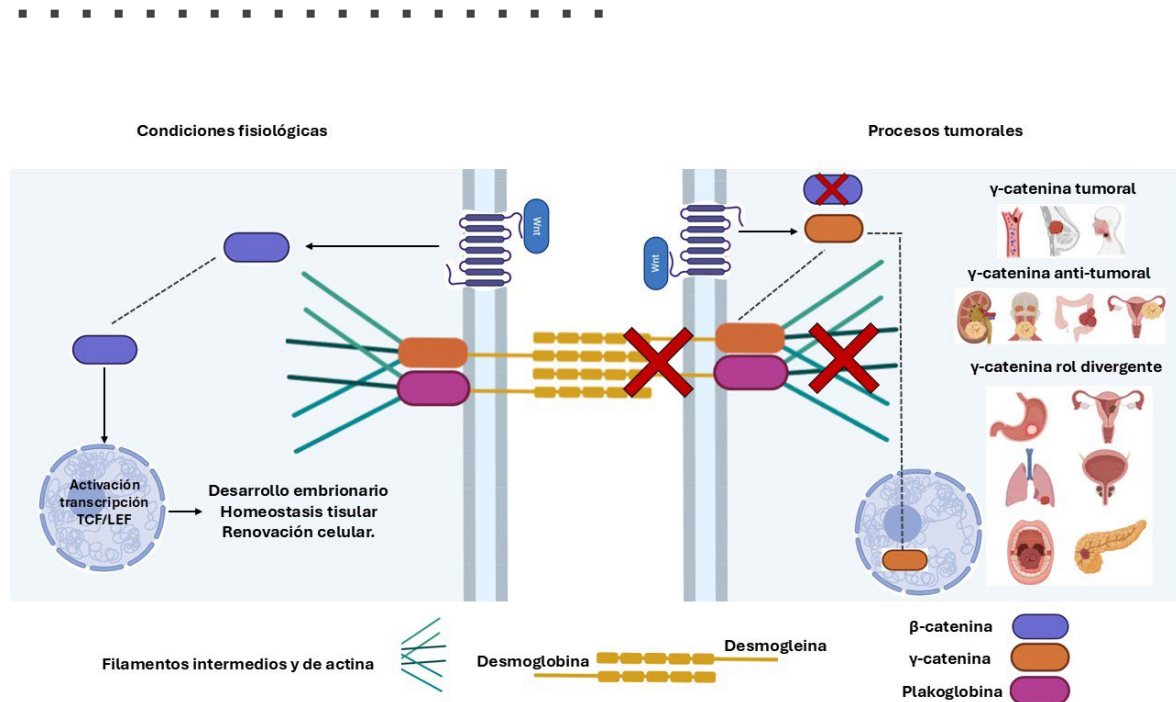


Figura 1. Rol de la γ -catenina en el tejido epitelial sano y en el microambiente tumoral. En condiciones fisiológicas, la γ -catenina participa en la adhesión celular formando parte de los desmosomas y uniones adherentes. En el contexto tumoral, la expresión y localización subcelular de la γ -catenina pueden alterarse, promoviendo cambios en la adhesión celular, migración, y transducción de señales oncogénicas. Dependiendo del tipo de cáncer, puede actuar como supresor, facilitar la progresión maligna o tener un rol divergente.

1. Introducción

El cáncer es una enfermedad que se desarrolla debido a señalización y metabolismo alterados, lo que ocasiona división y supervivencia incontroladas (Upadhyay, 2021). La heterogeneidad intratumoral, es decir, la extrema diversidad genética entre las poblaciones celulares que residen en la misma masa tumoral (McGranahan & Swanton, 2017), implica que su estudio sea difícil y los tratamientos hasta ahora conocidos no sean suficientes para conseguir un buen pronóstico en estadios avanzados de la enfermedad. Es por esto por lo que se subraya la necesidad de realizar investigaciones que contribuyan a resaltar posibles nuevos objetivos terapéuticos para la enfermedad.

La γ -catenina, también conocida como Plakoglobina, es codificada por el gen JUP que se encuentra en el cromosoma 17q21.2 y compuesta por 14 exones. Hasta la fecha se han reportado siete variantes para este gen; sin embargo, la descripción presentada en este trabajo corresponde a la variante uno (NM_002230.4.). La proteína codificada por esta variante consta de aproximadamente 744 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 81.750 Dalton (Da); (National Center for Biotechnology Information, 2025).

En condiciones fisiológicas γ -catenina se expresa en membrana plasmática, uniones celulares y vesículas, pero no se ha detectado en otros compartimentos como el núcleo (Reactome, 2025). Su función principal es formar las placas asociadas a la membrana, como desmosomas y uniones intermedias donde se anclan los filamentos de actina, por lo que participa en la adhesión celular, contribuyendo al mantenimiento de los tejidos (Yeruva & Waschke, 2023), así mismo se ha descrito

que al ser fosforilada, participa en la comunicación citoesqueleto-proteína, a través de su interacción con el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los factores de transcripción TCF/LEF de la vía de señalización WNT, induciendo procesos como proliferación, diferenciación y supervivencia celular (OMIM, 2025; Maeda et al., 2004).

En relación con su expresión en líneas celulares no tumorales, presenta valores a nivel de RNA inferiores a 1000 transcritos por millón (TPM), (The Human Protein Atlas, 2025). En contraste en muestras tumorales derivadas del estudio The Cancer Genome Atlas Programme (TCGA), presenta niveles a nivel de RNA que van hasta los 1600 TPM. El rol mecanicista de γ -catenina en cáncer es diverso; ya que en algunos tipos de cáncer como el gástrico (Chen et al., 2021b) o mama (Li, et al., 2023), la disminución de su expresión promueve procesos como la transición epitelio mesénquima (Chandran et al., 2024), facilitando el inicio y la progresión del cáncer; sin embargo, en leucemia linfoblástica aguda su alta expresión puede secuestrar las proteínas de unión a β -catenina, y promover la supervivencia celular beneficiando el proceso tumoral (Luong-Gardiol et al., 2019).

Esta divergencia en el rol de γ -catenina está dada por su interacción con algunas vías de señalización que al ser desreguladas contribuyen a procesos oncogénicos como WNT y MYC- donde se ha visto que las células con mutaciones en la proteína supresora de tumores denominados Polyposis Col (APC), implican la acumulación de γ -catenina en núcleo y la posterior activación de c-MYC promoviendo la transformación celular (Kolligs et al., 2000). Por otra parte, también se ha reportado que la pérdida de expresión de γ -catenina implica la activación de PI3K/AKT, lo cual promueve la pérdida de la adhesión celular y la supervivencia (He et al., 2021).

Por lo tanto, el objetivo de este artículo fue describir el rol tumoral, antitumoral o divergente de la γ -catenina en diversos tipos de cáncer con los que a la fecha se ha relacionado, profundizando en su actividad biológica, como también en su posible impacto clínico.

2. Materiales y métodos

Este artículo de tipo narrativo fue realizado a partir de una revisión de los artículos científicos disponibles en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Sciences y Google Scholar. Los términos usados para la búsqueda fueron los oficialmente propuestos por el National Center for Biotechnology Information (NCBI): γ -catenina, Plakoblobina, JUP o los sinónimos del gen PG, DP3, PDGB, PKGB, CTNNG, o DPM3. Se excluyeron trabajos de investigación que presentaron fe de erratas, que no definieron de manera concluyente sus controles experimentales, y que analizaran de manera conjunta la expresión de β -catenina y γ catenina. En total esta revisión incluyó un total de 40 artículos, donde se evaluaron diversos aspectos moleculares o clínicos de γ -catenina. No se empleó un intervalo de tiempo específico.

3. Resultados y discusión

3.1 γ -catenina y su relación con vías de señalización oncogénicas

La γ -catenina es una proteína que forma parte de las vías de señalización WNT que normalmente intervienen en procesos como la proliferación, diferenciación y migración celular (Ramakrishna et al., 2023). Aunque en condiciones normales la β -catenina es la encargada de modular la cascada de señalización en sentido descendente, se ha identificado que en el contexto carcinogénico la γ -catenina compite por los mismos sitios de unión (Aktary & Pasdar, 2012). Dicha competencia implica que la γ -catenina mitigue los efectos tumorigénicos mediados por β -catenina.

Otras investigaciones que apoyan el efecto antitumoral de γ -catenina identificaron que su interacción con la proteína supresora de tumores p53 en líneas celulares de cáncer de mama o de piel provoca una reducción del crecimiento celular, así como de la migración y la invasión (Alaee & Pasda, et al., 2016). En queratinocitos murinos, la γ -catenina ha demostrado la capacidad de suprimir el gen c-Myc (MYC) independientemente de la β -catenina, supeditada a LEF-1, lo que culmina en una disminución del crecimiento celular (Williamson et al., 2006).

Por otra parte, también se ha demostrado que existe una relación inversa entre γ -catenina y la vía de señalización Src. Mientras que la γ -catenina puede reducir la migración celular regulando la

señalización Src, esta también puede disminuir la expresión de γ -catenina y/o fosforilarla, reduciendo así su capacidad supresora de tumores y favoreciendo la migración celular (Franzen et al., 2012), lo que beneficia su participación protumoral en este contexto.

3.2 Rol antitumoral de la γ -catenina

3.2.1. Carcinoma renal

El vínculo de γ -catenina con este tipo de cáncer ha sido específicamente en el carcinoma renal de células claras (ccRCC). A través de un modelo knockout de esta proteína, donde se identificó una mayor capacidad de tumorigénesis, mientras que el restablecimiento de su expresión se asoció con mayores niveles de hipoxia, probablemente mediados por la alta capacidad de unión de JUP al factor inducible por hipoxia 2α (HIF 2α) (Chen et al., 2021a). Por tanto, es posible que la expresión alta de γ -catenina en este tumor actúe como supresor, utilizando la hipoxia como mecanismo regulador del crecimiento celular. Clínicamente, se ha visto que en muestras derivadas de ccRCC la metilación de γ -catenina se asocia con un pronóstico pobre (Angulo et al., 2021), lo que resalta su probable potencial como predictor para monitorear la progresión de la enfermedad.

3.2.2. Carcinoma de cabeza y cuello

En el cáncer escamoso de cabeza y cuello (CECyC), se encontró una relación directa entre la γ -catenina y la desmogleína 3 (DSG3), ya que en conjunto proporcionan una adhesión entre células como componentes de los desmosomas. En experimentos con las líneas celulares OECM1 y SAS, se encontró que la interrupción del vínculo entre estas proteínas a través del silenciamiento DSG3, implica la traslocación de γ -catenina a núcleo lo que lleva a una disminución de la actividad transcripcional de TCF/LEF y como consecuencia la baja expresión de genes asociados con el crecimiento celular y la invasión tumoral como c-myc, cyclin D1 y MMP-7 (Chen et al., 2013).

3.2.3. Cáncer de hígado

En un modelo in vitro murino knockout para β -catenina se determinó un gran aumento en los niveles de γ -catenina, gracias a la proteína quinasa A (PKA), pero diferente a lo comúnmente observado, está condición no modula la señalización por medio de WNT; sin embargo, si interviene en la estabilización de desmosomas y por ende la unión intercelular (Wickline et al., 2013). En consecuencia, la γ -catenina en esta enfermedad podría pensarse como una alternativa para la estabilidad de la unión celular en un escenario independiente de β -catenina. Esta información convierte a la γ -catenina en una molécula interesante para futuras investigaciones donde se identifique si en el contexto de supresión de β -catenina, también podría influir en estadios avanzados del tumor.

3.2.4. Cáncer colorrectal

A través de experimentos in vitro e in vivo, usando un modelo de xenoinjerto tumoral con las líneas celulares DLD-1 y RKO, se ha demostrado que la alta expresión de γ -catenina tiene un efecto supresor de tumores a través de la señalización WNT a diferencia de su parólogo β -catenina (Nagel et al., 2017). Diversos mecanismos se han identificado como posibles reguladores negativos de la expresión de γ -catenina en el cáncer colorrectal. Por ejemplo, en la línea celular Caco-2, se comprobó que el microRNA miR-195-5p modula su expresión (Piccinno et al., 2023). Además, en tejidos derivados de pacientes con cáncer colorrectal en estadio III, se ha observado que γ -catenina sufre modificaciones en sus cisteínas C420 y C457, debido al estrés oxidativo, afectando su interacción con otras proteínas de unión como E-cadherina/ α - β -catenina, que son clave para la adhesión celular (Kim et al., 2027). Estas alteraciones impiden el mantenimiento de la integridad de la estructura del tejido. Esta evidencia, sugiere la posibilidad de que el restablecimiento de la expresión alta de γ -catenina, podría tener un efecto terapéutico en esta enfermedad.

3.2.5. Cáncer de ovario

En esta neoplasia la alta expresión de γ -catenina en sangre se asocia con la disminución de la expresión de la N-cadherina y p53 mutante, proteínas capaces promover el crecimiento, migración e invasión celular (Alaee et al., 2016). Además, se ha demostrado que los niveles séricos altos de γ -catenina en los estadios IA+B representan una significancia diagnóstica del 76 y 94% respectivamente (Weiland et al., 2020). Respecto a su relación con inmunoterapias, se ha encontrado que pacientes tratadas con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), presentaron niveles altos de expresión de γ -catenina a nivel de RNA, lo que resalta su potencial como objetivo inmunoterapéutico en la enfermedad (Anurogo et al., 2024).

3.3 Rol tumoral de la γ -catenina

3.3.1. Leucemia

Como se mencionó anteriormente, en condiciones normales la β -catenina modula las vías WNT en contextos normales y carcinogénicos, pero en leucemia linfoblástica aguda BCR-ABL1-positiva (LLA-B), se ha reportado que la γ -catenina tiene la capacidad de secuestrar las proteínas de unión a β -catenina, estimular la inducción de la proteína survivina (BIRC5), y promover la supervivencia celular (Luong-Gardioli et al., 2019). Además, γ -catenina se relaciona con la resistencia a vincristina o dexametasona; ya que su interacción con el coactivador de la proteína de unión a CREB (CBP), induce la transcripción de las proteínas MYC y BIRC5, implicadas en la supervivencia y proliferación (Gang et al., 2014). En leucemia mieloide aguda (LMA) se ha evidenciado que la expresión alta de γ -catenina, induce un aumento en la capacidad de proliferación y supervivencia, a través del eje WNT/ β -catenina-MYC-cíclica D1 (Qian et al., 2020). Por lo que, se exhibe que γ -catenina tiene la capacidad de promover la supervivencia de células leucémicas, de diferente linaje, a través de diferentes vías de señalización.

3.3.2. Cáncer de mama

La expresión de γ -catenina varía según el subtipo molecular del cáncer de mama; en muestras derivadas de pacientes positivas a los subtipos Luminal A y B se encontró una baja o nula expresión, mientras que en los subtipos más agresivos HER2 enriquecido y Luminal HER2 se encontró una alta expresión (Sivriköz., et al 2013). Además, se ha demostrado que el aumento de la expresión de γ -catenina se asocia directamente con el proceso metastásico, debido a que la pérdida de adhesión celular contribuye a la diseminación tumoral (Holen et al., 2012). A nivel molecular, en la línea celular MCF7, se ha identificado que la keratina 13 (KRT13) regula los mecanismos que orquestan esta asociación metastásica a través de la estimulación del eje γ -catenina/c-Myc (Yin et al., 2022), lo que refuerza que γ -catenina se involucra en estadios avanzados y agresivos de la enfermedad y no en el inicio de esta.

Respecto a su significancia clínica, se ha determinado que las pacientes con lesiones residuales que tienen baja expresión de γ -catenina tienen una mejor supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante (Li et al., 2023). Las perspectivas de la utilidad que puede tener γ -catenina en esta enfermedad son prometedoras, ya que se ha reportado que su incremento se mantiene en células tumorales circundantes de pacientes con cáncer metastásico (Lu et al., 2015), lo que puede ser de gran utilidad como un marcador sérico.

3.3.3. Cáncer de esófago

La pérdida de expresión de γ -catenina a nivel de RNA en 95 muestras de tejido derivado de pacientes con cáncer de esófago, en contraste con tejido no tumoral, se asoció con tumores de alto grado histológico. A nivel molecular, se encontró que la disminución de γ -catenina impide la activación de la vía canónica Wnt/ β -catenina, afectando las uniones celulares y alterando la regulación de procesos

como la proliferación celular (Fang et al., 2014). Adicionalmente, en un estudio con líneas celulares de cáncer de esófago (KYSE450, KYSE510, KYSE140, KYSE70 y KYSE30), se determinó que la proteína quinasa de origen celular T-LAK (TOPK), promueve la invasión celular por medio de las vías de señalización Src/GSK3 β /STAT3 y ERK, a través de la señalización orquestada por γ -catenina (Jiang et al., 2020), lo que resalta el papel protumoral la proteína en la enfermedad. Clínicamente, también se ha encontrado que la pérdida de expresión de E-cadherina y γ -catenina se asocia con una peor supervivencia con estadios avanzados y agresivos de la enfermedad (Lin et al., 2004).

3.4 Funciones duales de la γ -catenina en cáncer

3.4.1. Cáncer gástrico

En esta enfermedad se ha visto una pérdida gradual de γ -catenina en la membrana y el citoplasma, y un aumentado a nivel nuclear a medida que el cáncer gástrico progresa, lo que induce una transición epitelio-mesénquima (EMT). En contraste, la sobreexpresión de γ -catenina (JUP) en células malignas atenúa estas características invasivas. Los mecanismos moleculares explican este comportamiento: ya que las células tumorales responden a la pérdida de expresión de γ -catenina en la membrana/citoplasma, liberando al Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), activando la vía de señalización EGFR/AKT/GSK3 β , lo que estabiliza β -catenina. La proteína γ -catenina se transloca a núcleo e interactúa con TCF4, potenciando la transcripción de genes como MMP7, que facilitan la invasión tumoral (Chen et al., 2021b). Respecto al rol antitumoral, también se ha identificado que γ -catenina (JUP) es ubiquitinada por la ligasa TRIM50 y esto impide su traslocación a núcleo, inhibiendo así la vía de señalización MYC, lo que se traduce en una inhibición del crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas (Hu et al., 2023).

3.4.2. Cáncer de endometrio

En este tipo de cáncer la expresión de γ -catenina, parece depender del subtipo; ya que es divergente. En carcinomas endometrioides de bajo grado la expresión alta de γ -catenina se presenta a nivel nuclear, mientras que en carcinoma endometrial con diferenciación escamosa se encontró una pérdida de su expresión y una estimulación de la expresión de la β -catenina. (Ashihara et al., 2002; Palacios et al., 2001). Por lo que la expresión de γ -catenina podría relacionarse específicamente con estadios tempranos de la enfermedad, y β -catenina podría modular los estadios más avanzados, sin embargo, es necesario explorar en futuras investigaciones si esta afirmación es cierta. Molecularmente, al igual que en otros tipos de cáncer, se ha visto que la pérdida de expresión de γ -catenina en la membrana celular, implica una estimulación intracelular de vía APC/ β -catenina/Tcf, lo que contribuye al desarrollo del tumor. (Palacios et al., 2001).

3.4.3. Cáncer de pulmón

En este tumor la γ -catenina tiene un rol ambiguo; ya que algunos estudios han indicado que las histonas desacetilasas (HDAC) pueden inhibir la expresión de esta proteína y esto favorece la proliferación, migración, invasión y metástasis (Sang et al., 2019). Mientras que otras investigaciones han identificado que la sobreexpresión de γ -catenina a nivel de ARN y proteína, se asocia con la invasión linfática de células tumorales en el cáncer colorrectal, facilitando así la formación de metástasis (Kucukkose et al., 2023).

3.4.4. Cáncer de próstata

Un estudio conformado por 11,267 muestras derivadas de prostatectomía a pacientes con cáncer de próstata encontró que los niveles de γ -catenina se correlacionaron con el reordenamiento TMPRSS2-ERG, lo cual tuvo una relación con un mal pronóstico. Por otra parte, pacientes con cáncer de próstata negativos a CDH1 presentan un bajo nivel de la proteína γ -catenina, que sorpresivamente también se asocia con un mal pronóstico (Spethmann et al., 2021). Estos hallazgos nos permiten remarcar que el rol de γ -catenina (JUP), en este tipo de tumor es complejo, además consideramos que se debe investigar si el valor pronóstico de esta proteína se asocia sólo con ciertos subtipos moleculares.

3.4.5. Carcinoma urotelial de vejiga

Se ha visto que los niveles de γ -catenina en células de cáncer de vejiga son bajos y están relacionados con estadios avanzados de la enfermedad y mal pronóstico y el tratamiento con histonas desacetilasas (HDAC), tiene la capacidad de reestablecer los niveles de γ -catenina e inducir supresión tumoral (Canes et al., 2005; Rieger-Christ et al., 2005). En contraste, una investigación in vitro encontró que el andrógeno dihidrotestosterona (DHT) puede promover este tipo de cáncer mediante la proteína p38-MAPK promoviendo aumento de la expresión de EPPK1-JUP (γ -catenina), mejorando la proliferación e invasión (Yang et al., 2023). Por lo que el rol de γ -catenina en este tipo de cáncer puede depender de la vía de señalización que regule su expresión.

3.4.6. Cáncer de páncreas

En esta enfermedad los hallazgos para γ -catenina, por un lado, identificaron una baja expresión a nivel de proteína en muestras de pacientes con cáncer de páncreas en contraste con tejidos normales, mientras que un estudio posterior donde usaron transcriptómica determinó niveles altos de γ -catenina correlacionados con el enriquecimiento de las vías de señalización oncogénicas PI3K/AKT y MAPK (Kang et al., 2014; Nweke et al., 2020). Esta información indica que a pesar de que los niveles de γ -catenina son altos a nivel de RNA, pueden no mantenerse a nivel de proteína. Además, se deben realizar más estudios que permitan conocer los mecanismos empleados por la célula para modular la expresión de γ -catenina.

3.4.7. Cáncer oral de células escamosas

En esta neoplasia existe evidencia que indica que γ -catenina interviene en la transformación maligna desde etapas tempranas como la leucoplasia oral. Un estudio realizado con 25 muestras de pacientes con leucoplasia oral demostró una pérdida progresiva de expresión de γ -catenina en conjunto con la proteína de unión celular-desmogleína 3 (Dsg3). La reducción de expresión de estas proteínas fue aún mayor en 25 muestras de pacientes con carcinoma oral de células escamosas (COCE), lo que sugiere que la pérdida de expresión de γ -catenina podría tener potencial como biomarcador de transformación maligna (Kyrodinou et al., 2014).

Sin embargo; una investigación más amplia donde se usaron 273 muestras de COCE, determinó un patrón opuesto para γ -catenina. Se encontró una elevada expresión a nivel de RNA y proteína de esta molécula, cuando se comparó con queratinocitos orales normales. Además, en experimentos funcionales también encontraron que γ -catenina interviene en la promoción de proliferación, metástasis, invasión celular e inhibición de la apoptosis (Dai et al., 2020).

4. Conclusiones

Esta revisión de tipo narrativo describe los hallazgos que hasta la fecha se han encontrado sobre la γ -catenina, en el contexto del cáncer. De acuerdo con las investigaciones aquí descritas se puede concluir que esta proteína en condiciones normales participa en la adhesión celular y mantenimiento estructural de los tejidos; ya que hace parte de los desmosomas. En ciertos tipos de cáncer como de ovario, cabeza y cuello, hígado, renal y colon, la γ -catenina funciona como un supresor tumoral, impidiendo la migración e invasión. En contraste, γ -catenina también está vinculada con estadios avanzados y resultados adversos en cáncer de mama, esófago y leucemia.

Interesantemente, γ -catenina puede presentar una actividad dual, en cáncer gástrico, endometrial, pulmón, próstata, vejiga, páncreas y oral de células escamosas; ya que interviene en procesos tumorales y antitumorales, de acuerdo con el subtipo o la vía de señalización que module su expresión (WNT, MAPK, PI3K/AKT, Hedgehog, MYC o Src). Clínicamente, en cáncer de esófago, mama, gástrico, próstata, vejiga y carcinoma renal de células claras, se resalta la significancia pronóstica,

de γ -catenina. Además, en cáncer de ovario se ha identificado su posible rol como biomarcador de detección temprana. En conjunto estos hallazgos resaltan la necesidad de abordar la utilidad de γ -catenina en futuras investigaciones donde se aborden cohortes más amplias de pacientes. Finalmente, queremos mencionar que adicional al texto, se puede consultar la Tabla suplementaria 1, que realiza una recopilación de todos los aspectos abordados en este artículo, además, se mencionan algunos tipos de cáncer que no hacen parte de este documento, por la poca evidencia reportada hasta el momento.

Financiamiento y/o Agradecimientos

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiamiento. Agradezco a la Universidad Autónoma de Guadalajara por permitir que los docentes que realizamos investigación tengamos un medio de difusión gratuito y con acceso universal.

Conflictos de interés

Como autor único declaro no tener ningún conflicto de interés.

Contribución de autores

Como autor único, declaro que la totalidad del documento fue elaborada por mí.

Referencias

- Angulo, J.C., Manini, C., López, J.I., Pueyo, A., Colás, B., Roperio, S.. (2021). The Role os Epigenetics in the Progression of Clear Cell Renal Cell Carcinoma and the Basis for Future Epigenetic Treatments. *Cancers*, 13(9). <https://doi:10.3390/cancers13092071>
- Aktary, Z., & Pashar, M. (2012). Plakoglobin: role in tumorigenesis and metastasis. *International Journal of Cell Biology*, (1). <https://doi.org/10.1155/2012/189521>
- Alaee, M., Danesh, G., & Pashar, M. (2016). Plakoglobin Reduces the in vitro Growth, Migration and Invasion of Ovarian Cancer Cells Expressing N-Cadherin and Mutant p53. *PLoS One*, 11(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154323>
- Anurogo, D., Liu, C.L., Chang, Y.C., Chang, Y.H., Qiu, J.T.. (2024). Discovery of differentially expressed proteins for CAR-T therapy of ovarian cancers with a bioinformatics analysis. *Aging*, 16(14), 11409-11433. <https://doi: 10.18632/aging.206024>
- Ashihara, K., Saito, T., Mizumoto, H., Adachi, K., Tanaka, R., Nishimura, M., Ito, E., & Kudo, R. (2002). Loss of gamma-Catenin expression in squamous differentiation in endometrial carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 21(3), 246-254. <https://doi.org/10.1097/00004347-200207000-00007>
- Canes, D., Chiang, G. J., Billmeyer, B. R., Austin, C. A., Kosakowski, M., Rieger-Christ, K. M., Libertino, J. A., & Summerhayes, I. C. (2005). Histone deacetylase inhibitors upregulate plakoglobin expression in bladder carcinoma cells and display antineoplastic activity in vitro and in vivo. *International Journal of Cancer*, 113(5), 841-848. <https://doi.org/10.1002/ijc.20634>
- Chandran, R. R., Vijayaraj, P., Garcia-Milian, R., King, J., Castillo, K., Chen, L., Kwon, Y., William, S., Rickabaugh, T. M., Langerman, J., Choi, W., Sen, C., Lever, J. E. P., Li, Q., Pavelkova, N., Plosa, E. J., Rowe, S. M., Plath, K., Clair, G., & Gomperts, B. N. (2024). Loss of cell junctional components and matrix alterations drive cell desquamation and fibrotic changes in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.06.17.599411>
- Chen, K., Zeng, J., Sun, Y., Ouyang, W., Yu, G., Zhou, H., Zhang, Y., Yao, W., Xiao, W., Hu, J., Xing, J., Xiao, K., Wu, L., Chen, Z., Ye, Z., & Xu, H. (2021a). Junction plakoglobin regulates and destabilizes HIF2alpha to inhibit tumorigenesis of renal cell carcinoma. *Cancer Commun*, 41(4), 316-332. <https://doi.org/10.1002/cac2.12142>
- Chen, Y., Yang, L., Qin, Y., Liu, S., Qiao, Y., Wan, X., Zeng, H., Tang, X., Liu, M., & Hou, Y. (2021b). Effects of differential distributed-JUP on the malignancy of gastric cancer. *J Adv Res*, 28, 195-208. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.06.026>
- Chen, Y. J., Lee, L. Y., Chao, Y. K., Chang, J. T., Lu, Y. C., Li, H. F., Chiu, C. C., Li, Y. C., Li, Y.

- L., Chiou, J. F., & Cheng, A. J. (2013). DSG3 facilitates cancer cell growth and invasion through the DSG3-plakoglobin-TCF/LEF-Myc/cyclin D1/MMP signaling pathway. *PLoS One*, 8(5), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064088>
- Dai, L., Fang, Q., Li, P., Wu, J., & Zhang, X. (2020). Secondary squamous cell carcinoma of the oral cavity after nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Research and Treatment*, 52(1), 109–116. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.202>
- Fang, W.K., Liao, L.D., Gu, W., Chen, B., Wu, Z.Y., Wu, J.Y., Shen, J., Xu, L.Y., Li, E.M.. (2024). Down-regulated γ -catenin expression is associated with tumor aggressiveness in esophageal cancer. *World J Gastroenterol*, 20(19), 5839-48. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5839>
- Franzen, C. A., Todorovic, V., Desai, B. V., Mirzoeva, S., Yang, X. J., Green, K. J., & Pelling, J. C. (2012). The desmosomal armadillo protein plakoglobin regulates prostate cancer cell adhesion and motility through vitronectin-dependent Src signaling. *PLoS One*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042132>
- Gang, E. J., Hsieh, Y. T., Pham, J., Zhao, Y., Nguyen, C., Huantes, S., Park, E., Naing, K., Klemm, L., Swaminathan, S., Conway, E. M., Pelus, L. M., Crispino, J., Mullighan, C. G., McMillan, M., Muschen, M., Kahn, M., & Kim, Y. M. (2014). Small-molecule inhibition of CBP/catenin interactions eliminates drug-resistant clones in acute lymphoblastic leukemia. *Oncogene*, 33(17), 2169-2178. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.169>
- He, Y., Sun, M. M., Zhang, G. G., Yang, J., Chen, K. S., Xu, W. W., & Li, B. (2021). Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(425). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- Holen, I., Whitworth, J., Nutter, F., Evans, A., Brown, H.K., Lefley, D.V., Barbaric, I., Jones, M., Ottewell, P.D.. (2017). Loss of plakoglobin promotes decreased cell-cell contact, increased invasion, and breast cancer cell dissemination in vivo. *Breast Cancer Res*, 14(3). <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0835-4>
- Hu, J., Huang, R., Liang, C., Wang, Y., Wang, M., Chen, Y., Wu, C., Zhang, J., Liu, Z., Zhao, Q., Liu, Z., Wang, F., Yuan, S. (2023). TRIM50 Inhibits Gastric Cancer Progression by Regulating the Ubiquitination and Nuclear Translocation of JUP. *Mol Cancer Res*, 21(10), 1107-1119. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0113>
- Jiang, Y., Zhang, J., Zhao, J., Li, Z., Chen, H., Qiao, Y., Chen, X., Liu, K., & Dong, Z. (2020). Correction to: TOPK promotes metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by activating the Src/GSK3 β /STAT3 signaling pathway via gamma-catenin. *BMC Cancer*, 20(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6514-3>
- Kang, Y. H., Shen, C. C., Yao, Y. Q., Yu, L., Cui, X. Y., He, Y., Yang, J. L., & Gou, L. T. (2014). Implications of PPPDE1 expression in the distribution of plakoglobin and beta-catenin in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*, 8(3), 1229-1233. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2279>
- Kim, S., Ahn, S.H., Yang, H.Y., Lee, J.S., Choi, H.G., Park, Y.K., Lee, T.H.. (2016) Modification of cysteine 457 in plakoglobin modulates the proliferation and migration of colorectal cancer cells by altering binding to E-cadherin/catenins. *Redox Rep*, 22(6), 272-281. <https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1215120>
- Kyrodinou, M., Andreadis, D., Drougou, A., Amanatiadou, E.P., Angelis, L., Barbatis, C., Epivatianos, A., Vizirianakis, I.S. (2013). Desmoglein-3/ γ -catenin and E-cadherin/ β -catenin differential expression in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Clin Oral Invest*, 18(1), 199-210. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0937-z>
- Kolligs, F. T., Kolligs, B., Hajra, K. M., Hu, G., Tani, M., Cho, K. R., & Fearon, E. R. (2000). γ -catenin is regulated by the APC tumor suppressor and its oncogenic activity is distinct from that of β -catenin. *Genes & Development*, 14(11), 1319–1331. <https://doi.org/10.1101/gad.14.11.1319>
- Kucukkose, E., Laoukili, J., Gorelick, A. N., Degner, S., Lacle, M. M., van den Bent, L., Peters, N. A., Verheem, A., Hung, W. T., Frenkel, N. C., Wassenaar, E. C. E., Lansu, N., Lenos, K. J., Vermeulen, L., Koopman, M., Roodhart, J. M. L., Kops, G., Borel Rinkes, I. H. M., Hagendoorn, J., Naxerova, K., & Kranenburg, O. (2023). Lymphatic Invasion of Plakoglobin-Dependent Tumor Cell Clusters Drives Formation of Polyclonal Lung Metastases in Colon Cancer.

- Gastroenterology*, 165(2), 429-444. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.02.047>
- Li, Y., Guo, L., Guo, C. Y., Lei, C. Q., Zhang, K., Wang, N. C., Wang, Z. Z., & Xuan, L. X. (2023). The expression of Plakoglobin in residual cancer after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and its prognostic impact on patients. *Revista China de Oncología i*, 45(12), 1057-1064. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20230714-00293>
- Lin, Y.C., Wu, M.Y., Li, D.R., Wu, X.Y., Zheng, R.M.. (2014). Prognostic and clinicopathological features of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin, gamma-catenin and cyclin D1 expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i22.3235>.
- Lu, L., Zeng, H., Gu, X., & Ma, W. (2015). Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin and breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat*, 151(3), 491-500. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3416-1>
- Luong-Gardiol, N., Siddiqui, I., Pizzitola, I., Jeevan-Raj, B., Charmoy, M., Huang, Y., Irmisch, A., Curtet, S., Angelov, G. S., Danilo, M., Juilland, M., Bornhauser, B., Thome, M., Hantschel, O., Chalandon, Y., Cazzaniga, G., Bourquin, J. P., Huelsken, J., & Held, W. (2019). gamma-Catenin-Dependent Signals Maintain BCR-ABL1(+) B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*, 35(4), 649-663. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.03.005>
- Maeda, O., Usami, N., Kondo, M., Takahashi, M., Goto, H., Shimokata, K., Kusugami, K., & Sekido, Y. (2004). Plakoglobin (gamma-catenin) has TCF/LEF family-dependent transcriptional activity in beta-catenin-deficient cell line. *Oncogene*, 23(4), 964-972. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207254>
- McGranahan, N., & Swanton, C. (2017). Clonal Heterogeneity and Tumor Evolution: Past, Present, and the Future. *Cell*, 168(4), 613-628. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.018>
- Nagel, J. M., Lahm, H., Ofner, A., Goke, B., & Kolligs, F. T. (2017). gamma-Catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanisms in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 32(9), 1243-1251. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2846-0>
- National Center for Biotechnology Information. (2025). *JUP junction plakoglobin [Homo sapiens (human)]* (Gene ID: 3728). In Gene. U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3728><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3728>
- Nweke, E., Ntwasa, M., Brand, M., Devar, J., Smith, M., & Candy, G. (2020). Increased expression of plakoglobin is associated with upregulated MAPK and PI3K/AKT signalling pathways in early resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Lett*, 19(6), 4133-4141. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11473>
- Online Mendelian Inheritance in Man. (2025). JUP: Junction plakoglobin; OMIM entry 173325. OMIM. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/173325?search=JUP&highlight=jup>.
- Palacios, J., Catusus, L., Moreno-Bueno, G., Matias-Guiu, X., Prat, J., & Gamallo, C. (2001). Beta- and gamma-catenin expression in endometrial carcinoma. Relationship with clinicopathological features and microsatellite instability. *Virchows Arch*, 438(5), 464-469. <https://doi.org/10.1007/s004280000371>
- Piccinno E, Scalavino V, Armentano R, Giannelli G, Serino G. (2023) miR-195-5p as Regulator of γ -Catenin and Desmosome Junctions in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*, 24(23). <https://doi.org/10.3390/ijms242317084>.
- Qian, J., Huang, X., Zhang, Y., Ye, X., & Qian, W. (2020). gamma-Catenin Overexpression in AML Patients May Promote Tumor Cell Survival via Activation of the Wnt/beta-Catenin Axis. *Onco Targets Ther*, 13, 1265-1276. <https://doi.org/10.2147/OTT.S230873>
- Ramakrishna K, Nalla LV, Naresh D, Venkateswarlu K, Viswanadh MK, Nalluri BN, Chakravarthy G, Duguluri S, Singh P, Rai SN, Kumar A, Singh V, Singh SK. (2023, Junio). WNT- β Catenin Signaling as a Potential Therapeutic Target for Neurodegenerative Diseases: Current Status and Future Perspective. *Diseases*, 25;11(3):89. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10366863/>
- Reactome. (2025). *JUP junction plakoglobin expression*. <https://reactome.org/>
- Rieger-Christ, K. M., Ng, L., Hanley, R. S., Durrani, O., Ma, H., Yee, A. S., Libertino, J. A., & Summerhayes, I. C. (2005). Restoration of plakoglobin expression in bladder carcinoma cell lines

- suppresses cell migration and tumorigenic potential. *British Journal of Cancer*, 92(12), 2153-2159. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602651>
- Sang, Y., Sun, L., Wu, Y., Yuan, W., Liu, Y., & Li, S. W. (2019). Histone deacetylase 7 inhibits plakoglobin expression to promote lung cancer cell growth and metastasis. *International Journal of Oncology*, 54(3), 1112-1122. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4682>
- Spethmann, T., Böckelmann, L.C., Labitzky, V., Ahlers, A.K., Schröder-Schwarz, J., Bonk, S., Simon, R., Sauter, G., Huland, H., Kypta, R., Schumacher, U., Lange, T.. (2021). Opposing prognostic relevance of junction plakoglobin in distinct prostate cancer patient subsets. *Molecular Oncology*, 15(7), 1956-1969. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8253102/>
- Sivrikoz, O.N., Doganay, L., Sivrikoz, U.K., Karaarslan, S., Sanal, S.M.. (2013). Distribution of CXCR4 and γ -catenin expression pattern in breast cancer subtypes and their relationship to axillary nodal involvement. *Pol J Pathol*, 64(4), 253-259. <https://doi.org/10.5114/pjp.2013.39333>.
- The Human Protein Atlas. (2025). *JUP junction plakoglobin [Homo sapiens]*. <https://www.proteinatlas.org/https://www.proteinatlas.org/>
- Upadhyay, A. (2021). Cancer: An unknown territory; rethinking before going ahead. *Genes Disease*, 8(5), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.09.002>
- Weiland, F., Lokman, N. A., Klingler-Hoffmann, M., Jobling, T., Stephens, A. N., Sundfeldt, K., Hoffmann, P., & Oehler, M. K. (2020). Ovarian Blood Sampling Identifies Junction Plakoglobin as a Novel Biomarker of Early Ovarian Cancer. *Frontiers Oncology*, 10, 1767. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01767>
- Wickline, E. D., Du, Y., Stolz, D. B., Kahn, M., & Monga, S. P. (2013). gamma-Catenin at adherens junctions: mechanism and biologic implications in hepatocellular cancer after beta-catenin knockdown. *Neoplasia*, 15(4), 421-434. <https://doi.org/10.1593/neo.122098>
- Williamson, L., Raess, N. A., Caldelari, R., Zakher, A., de Bruin, A., Posthaus, H., Bolli, R., Hunziker, T., Suter, M. M., & Muller, E. J. (2006). Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-Myc in the skin. *EMBO Journal*, 25(14), 3298-3309. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601224>
- Yeruva, S., & Waschke, J. (2023). Structure and regulation of desmosomes in intercalated discs: Lessons from epithelia. *Journal of Anatomy*, 242(1), 81-90. <https://doi.org/10.1111/joa.13634>
- Yin, L., Li, Q., Mrdenovic, S., Chu, G.C., Wu, B.J., Bu, H., Duan, P., Kim, J., You, S., Lewis, M.S., Liang, G., Wang, R., Zhau, H.E., Chung, L.W.K.. (2022). KRT13 promotes stemness and drives metastasis in breast cancer through a plakoglobin/c-Myc signaling pathway. *Breast Cancer Res.*, 24(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01502-6>
- Yang, L., Huang, W., Bai, X., Wang, H., Wang, X., Xiao, H., & Li, Y. (2023, Junio). Androgen dihydrotestosterone promotes bladder cancer cell proliferation and invasion via EPPK1-mediated MAPK/JUP signalling. *Cell Death Disease*, 14(6), 363. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05882-1>

Tabla suplementaria 1. Principales aspectos de la expresión y características generales de la proteína γ -catenina.

Tipo de cáncer	Expresión RNA	Expresión Proteína	Protumoral/ Antitumoral/Divergente	Otro tipo de evidencia
Leucemia linfoblástica aguda	Alta	Alta	Antitumoral (Luong-Gardiol et al., 2019)	Resistencia a quimioterapia con voncristina o dexametasona Gang et al., 2014)
Leucemia mieloide aguda	Sin información	Alta	Antitumoral (Qian et al., 2020)	
Cáncer de ovario	Sin información	Alta	Antitumoral (Alaee et al., 2016 ; Weiland et al., 2020).	
Cáncer de mama	Sin información	Alta	Protumoral (Li et al., 2023), (Lu et al., 2015).	
Cáncer de endometrio	Sin información	Sin información	Divergente- (Ashihara et al., 2002; Palacios et al., 2001).	
Cáncer gástrico	Baja	Baja	Divergente- (Y. Chen et al., 2021b)	
Cáncer colorrectal	Alta		Antitumoral (Nagel et al., 2017)	
Cáncer de pulmón	Alta	Baja Alta	Divergente- (Sang et al., 2019), (Kucukkose et al., 2023).	
Cáncer oral de células escamosas	Alta	Alta	Divergente- (Fang et al., 2020)	
Carcinoma de cabeza y cuello	Alta	Sin información	Antitumoral (Chen et al., 2013)	
Cáncer de esófago	Alta	Sin información	Protumoral (Jiang et al., 2020)	
Carcinoma urotelial de vejiga	Alta	Baja	Divergente- (Canes et al., 2005; Rieger-Christ et al., 2005). (Yang et al., 2023).	Tratamiento con histonas desacetilasas (HDACis), reestablece la expresión de γ -catenina.
Neuroblastoma	Sin información	Baja	Sin información	Correlación con estadios clínicos adversos (Amitay et al., 2001).

Glioblastoma	Sin información	Alta	Sin información	Correlación con tumores de bajo grado (Pillai et al., 2004).
Cáncer de hígado		Baja	Antitumoral- (Wickline et al., 2013)	En un modelo murino knockout para β -catenina, la proteína γ -catenina aumenta su expresión y promueve la estabilidad de la unión celular.
Carcinoma renal	Alta	Alta	Antitumoral- (Chen et al., 2021a)	
Mesotelioma	Sin información	Alta - (Orecchia et al., 2004)	Sin información	
Cáncer de páncreas	Alta	Baja	Divergente- (Kang et al., 2014; Nweke et al., 2020)	
Sarcoma	Sin información	Alta/Baja	Sin información - (Gastaldi et al., 2006; Sato et al., 2001)	
Carcinoma testicular	Alta	Sin información	(Hofer et al., 2005; Skotheim et al., 2002).	
Carcinoma de tiroides		Alta y Baja	Divergente: Baja- tumores anaplásicos Alta- carcinoma papilar y folicular	Parece que la expresión de la γ -catenina depende del subtipo del cáncer.