

TRAF3 y STAT6 en cáncer de próstata en población mexicana: implicaciones moleculares en la polarización de macrófagos y progresión tumoral

Yoselin B. Macías-Gutiérrez,¹ Tania P. Alvarez-Domínguez,¹ Oscar A. Reboreda-Hernández² y Nayeli Gonzalez-Rodriguez^{2*}

¹Centro Médico Naval, Secretaría de Marina; ²Laboratorio de Patología, Departamento de Morfología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer de próstata es una de las principales neoplasias en hombres, con altas tasas de incidencia y mortalidad en México. Los macrófagos asociados a tumor (TAMs), especialmente los subtipos M1 y M2, influyen de manera crítica en el microambiente tumoral. Las proteínas TRAF3 y STAT6 son reguladores clave de la polarización de macrófagos, pero sus patrones de expresión en tejido prostático aún no están completamente caracterizados. **Objetivo:** Identificar y analizar la expresión de TRAF3 y STAT6 en tejidos con cáncer de próstata de una cohorte de pacientes mexicanos. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en 99 muestras de biopsias prostáticas de pacientes con sospecha de cáncer de próstata. Las muestras fueron procesadas mediante inclusión en parafina, tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para evaluar la expresión de TRAF3 y STAT6. **Resultados:** La cohorte incluyó adenocarcinoma glandular (85.9%) y adenocarcinoma acinar multifocal (14.1%). Un hallazgo clave fue la expresión constante de TRAF3 en todos los casos multifocales. En general, se detectó expresión de STAT6 en una proporción significativa de los tumores. **Conclusiones:** La expresión de TRAF3 y STAT6 sugiere un posible papel de estas proteínas en la polarización de macrófagos y en la progresión del cáncer de próstata. Estos hallazgos los destacan como posibles blancos moleculares que merecen mayor investigación, especialmente en regiones con alta incidencia como México.

PALABRAS CLAVE: Polarización de macrófagos. Cáncer de próstata. STAT6. TRAF3.

TRAF3 and STAT6 in prostate cancer in the Mexican population: molecular insights into macrophage polarization and tumor progression

Abstract

Background: Prostate cancer is a leading malignancy in men, with high incidence and mortality rates in Mexico. Tumor-associated macrophages (TAMs), particularly M1 and M2 subtypes, critically influence the tumor microenvironment. The proteins TRAF3 and STAT6 are key regulators of macrophage polarization, but their expression patterns in prostate tissue are not fully characterized. **Objectives:** The objective of the study was to identify and analyze the expression of TRAF3 and STAT6 in prostate cancer tissues from a cohort of Mexican patients. **Materials and methods:** A retrospective, cross-sectional, and descriptive study was conducted on 99 prostate biopsy samples from patients with suspected prostate cancer. Samples were processed by paraffin-embedding, hematoxylin-eosin staining, and immunohistochemistry to assess TRAF3 and STAT6 expression. **Results:** The cohort included glandular adenocarcinoma (85.9%) and multifocal acinar adenocarcinoma (14.1%). A key finding was the consistent expression of TRAF3 in all multifocal cases. Overall, STAT6 expression was detected in a significant portion of the tumors. **Conclusion:** The expression of TRAF3 and STAT6 suggests a potential role for these proteins in

*Correspondencia:

Nayeli Gonzalez-Rodriguez

E-mail: dipetalogaster@gmail.com

Fecha de recepción: 11-06-2025

Fecha de aceptación: 22-09-2025

DOI: 10.24875/GMM.M26001085

Gac Med Mex. 2026;162:174-179

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

macrophage polarization and prostate cancer progression. These findings highlight them as possible molecular targets that warrant further investigation, especially in high-incidence regions such as Mexico.

KEYWORDS: Macrophage polarization. Prostate cancer. STAT6. TRAF3.

Introducción

El cáncer de próstata es un importante problema de salud pública y es el 2º cáncer más diagnosticado en hombres a nivel mundial y una causa relevante de mortalidad relacionada con cáncer. Se caracteriza por la proliferación descontrolada de células en la glándula prostática, un órgano pequeño con forma de nuez en los varones, responsable de producir parte del líquido seminal. El cáncer de próstata presenta un amplio espectro de comportamientos biológicos: algunos casos progresan lentamente y representan un riesgo mínimo para la salud, mientras que otros son agresivos y metastatizan rápidamente a órganos distantes.¹

En 2023, el cáncer de próstata continuó siendo una prioridad de salud global, manteniéndose como el 2º cáncer más diagnosticado en hombres y la 5ª causa de muerte por cáncer en varones.² En México, las tasas de incidencia alcanzaron 279.6 por 100,000 varones, con una tasa de mortalidad de 99.1 por 100,000 varones.³

Dentro del microambiente tumoral (MAT), los macrófagos asociados a tumor (TAM) desempeñan un papel fundamental. Los TAM presentan dos fenotipos principales —proinflamatorio M1 y antiinflamatorio M2— que ejercen efectos opuestos en el desarrollo tumoral.⁴ Los macrófagos M1, típicamente activados por interferón gamma, median efectos antitumorales mediante la producción de citocinas proinflamatorias y la estimulación de la actividad citotóxica. Por el contrario, los macrófagos M2, inducidos por citocinas como IL-4 e IL-13, promueven el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la inmunosupresión.^{4,5} El equilibrio entre estos fenotipos está determinado por señales dentro del MAT y es crucial para la progresión de la enfermedad.

Dos proteínas clave, TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3) y STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6), son reguladoras críticas de este proceso.⁶ TRAF3, una ligasa E3 ubiquitina, favorece el fenotipo M1 e inhibe la polarización M2, reforzando así la inmunidad antitumoral.⁶ En cambio, STAT6 es un factor de transcripción clave en la polarización M2 mediada por IL-4. El eje TRAF3/STAT6 representa un

punto de control regulador esencial, en el cual TRAF3 modula la ubiquitinación de STAT6 para controlar el fenotipo de los macrófagos.⁶ La presencia y función de estas proteínas han sido documentadas en diversas neoplasias.

Por ejemplo, TRAF3 está implicada en la proliferación y supervivencia celular en cáncer de mama, colon, gástrico, pulmonar y hepático.⁷⁻¹⁰ Esta participación amplia en diferentes tumores subraya la importancia de investigar su función en el cáncer de próstata. A pesar de la evidencia que destaca a TRAF3 y STAT6 como elementos clave en el MAT, su perfil de expresión en tejido de cáncer de próstata permanece en gran medida desconocido. Por ello, este estudio tiene como objetivo investigar su expresión en cáncer de próstata, ampliando la comprensión de su papel potencial en la progresión de la enfermedad y como posibles dianas terapéuticas.

Materiales y métodos

Población: Este estudio retrospectivo, transversal y descriptivo analizó muestras de tejido obtenidas de biopsias prostáticas realizadas en pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer de próstata en el Centro Médico Naval. Se empleó un muestreo por conveniencia, obteniéndose un tamaño final de muestra de 99 casos. Además, se revisaron los expedientes clínicos de estos pacientes.

Los criterios de inclusión fueron muestras y registros de pacientes con sospecha de cáncer de próstata que dieron su consentimiento para participar en el estudio. En cambio, se excluyeron muestras y registros de pacientes con diagnósticos distintos a cáncer de próstata o que rechazaron participar.

Las muestras con preservación inadecuada que impedían la aplicación de las técnicas analíticas necesarias fueron eliminadas. Asimismo, se excluyeron los expedientes clínicos incompletos o no disponibles.

Inclusión en parafina

Se utilizó la técnica de inclusión en parafina para preparar las muestras de tejido para el análisis

microscópico. El proceso incluyó fijación con formalina, deshidratación con alcohol, aclaramiento con xileno e infiltración con parafina líquida a 60 °C. Por último, las muestras se incluyeron en moldes de parafina para formar bloques que fueron seccionados en cortes de 5 micras de espesor.¹¹

Tinción con hematoxilina-eosina (H&E)

Se aplicó la tinción H&E para visualizar las estructuras tisulares. El proceso incluyó fijación, desparafinización y rehidratación, seguido de tinción de los núcleos celulares con hematoxilina, lavado y diferenciación, tinción citoplasmática con eosina y posterior deshidratación y montaje para la evaluación microscópica.¹¹

Inmunohistoquímica

Se empleó inmunohistoquímica para analizar TRAF3/STAT6, detectando antígenos mediante anticuerpos marcados. El procedimiento incluyó fijación con formalina, desparafinización y rehidratación, recuperación antigénica mediante calor o enzimas, bloqueo de la peroxidasa endógena con H₂O₂ y bloqueo de sitios inespecíficos con suero. Posteriormente, las muestras se incubaron con anticuerpos primarios y secundarios, se detectaron mediante un sustrato cromogénico o fluorocromos, se contratiñeron con hematoxilina y se montaron para su evaluación microscópica.¹²

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando GraphPad Prism 7® (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). Se empleó la prueba de la X² para determinar si la distribución de frecuencias observada de la expresión de STAT6 (casos positivos frente a negativos) difería significativamente de una distribución uniforme. Se consideró significación estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados

El análisis histopatológico de las 99 muestras de tejido prostático reveló que la mayoría de los casos correspondían a adenocarcinoma glandular (85.9%), mientras que un porcentaje menor presentó adenocarcinoma acinar multifocal (14.1%) (Figura 1). El análisis inmunohistoquímico mostró que todas las

Tabla 1. La expresión de STAT6 y su distribución en los 99 casos analizados se evaluaron mediante una prueba de chi-cuadrada, la cual reveló una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.013$).

Expresión de STAT6	Frecuencia (n)	(%)	Chi-cuadrada (χ^2)
Positivo	62	62.6	6.121
Negativo	37	37.4	
Total	99	100.0	$p = 0.013$

muestras de adenocarcinoma acinar multifocal dieron positivo para el marcador TRAF3. En líneas generales, la expresión de STAT6 fue positiva en 62 de los 99 casos (62.6%). En el subgrupo de adenocarcinoma glandular, la expresión de STAT6 se detectó en el 46% de las muestras (Figura 2). La distribución de frecuencias de la expresión de STAT6 en toda la cohorte difirió significativamente de una distribución uniforme ($\chi^2 = 6.121$; $p = 0.013$), como se detalla en la tabla 1.

Discusión

Este estudio proporciona evidencia significativa que avala la presencia de TRAF3 y STAT6 en tejidos de cáncer de próstata. La expresión consistente de estos marcadores resalta su posible relevancia en la fisiopatología del cáncer de próstata y refuerza la hipótesis de que el eje TRAF3/STAT6 puede desempeñar un papel en la dinámica tumoral.^{13,14}

La detección de TRAF3 en tejidos de cáncer de próstata concuerda con su papel establecido en la promoción de la polarización de macrófagos M1, lo que contribuye a respuestas inmunitarias proinflamatorias y antitumorales.¹³ La presencia de TRAF3 sugiere que este marcador podría actuar como modulador de la activación inmune dentro del MAT, potencialmente limitando la progresión tumoral al potenciar las respuestas citotóxicas contra las células cancerosas. Estudios previos en cáncer de mama y gástrico han demostrado la capacidad de TRAF3 para suprimir el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la señalización del factor nuclear- κ B, una vía crítica para la regulación inmune y la inflamación.¹³ Las similitudes entre estos hallazgos y los de nuestro estudio subrayan la posible universalidad del eje TRAF3/STAT6 en la biología tumoral, reforzando a TRAF3 como una diana terapéutica en múltiples neoplasias.

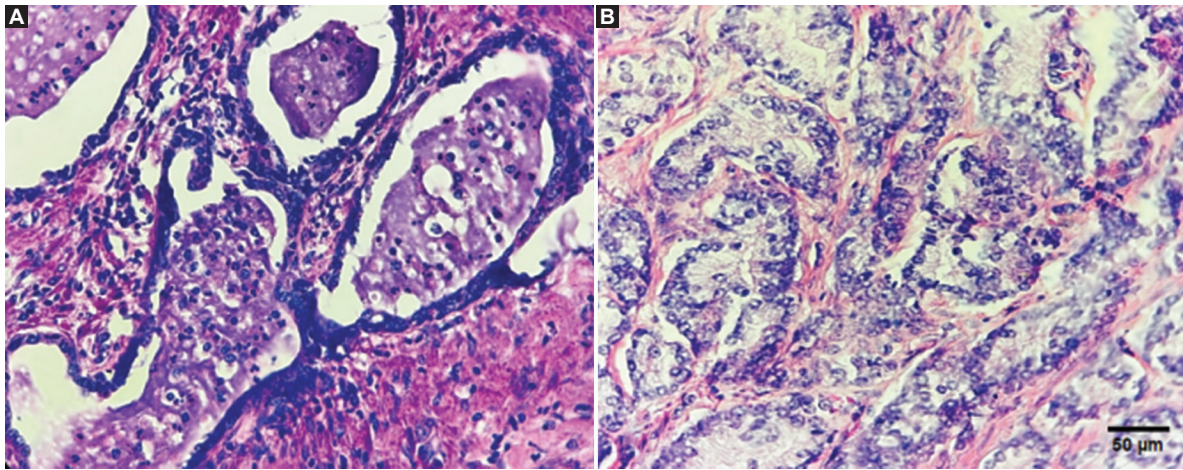


Figura 1. Hallazgos histopatológicos representativos de diferentes pacientes. **A:** corte que muestra adenocarcinoma acinar multifocal, caracterizado por glándulas pequeñas y densamente agrupadas. **B:** corte que muestra adenocarcinoma glandular con glándulas bien formadas pero irregulares infiltrando el estroma (tinción H&E, aumento $\times 40$).

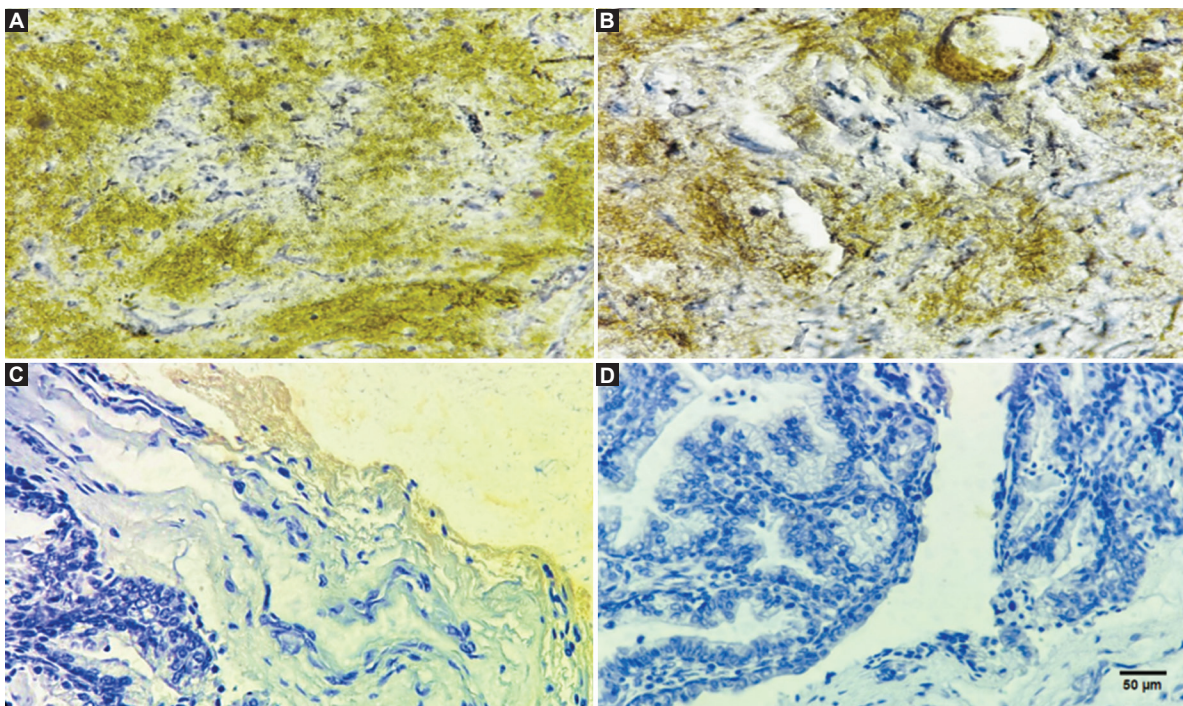


Figura 2. Hallazgos inmunohistoquímicos representativos de la expresión de TRAF3 y STAT6 en diferentes pacientes. **A:** corte de tejido positivo para el marcador TRAF3. **B:** corte de tejido positivo para el marcador STAT6. **C:** corte de tejido positivo para ambos marcadores TRAF3 y STAT6. **D:** corte de tejido control negativo sin tinción para ninguno de los marcadores.

Asimismo, la identificación de STAT6 en una proporción significativa de tejidos de cáncer de próstata destaca su posible papel en la polarización M2, la cual facilita la progresión tumoral.¹³ Esta observación es consistente con hallazgos en otros tipos de cáncer; por ejemplo, estudios en tumores de colon y pulmón

han vinculado la actividad de STAT6 con la supresión de la respuesta inmune antitumoral y el aumento de la metástasis.^{15,16} Estas similitudes ponen de relieve el posible papel protumoral de STAT6, consolidándolo como un regulador clave de la modulación inmune en el MAT.

La expresión diferencial de STAT6 es especialmente relevante. Nuestro análisis reveló que el 62.6% de los casos fueron positivos para STAT6, y esta distribución fue estadísticamente significativa ($p = 0.013$). Este hallazgo sugiere un posible papel funcional de STAT6 en la biología tumoral del adenocarcinoma prostático, particularmente en vías relacionadas con la señalización de IL-4/IL-13 y la inmunosupresión.^{16,17} Nuestros resultados coinciden con la hipótesis de que STAT6 participa en mecanismos de evasión inmune, aunque no puede establecerse una relación causal debido al diseño retrospectivo del estudio.

La relevancia molecular de la detección de TRAF3 y STAT6 en tejido de cáncer de próstata amplía nuestra comprensión de la biología del cáncer en la población mexicana. Dadas las elevadas tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en México,¹⁸ este estudio resalta la necesidad de investigación específica por población. La identificación de estos marcadores moleculares podría proporcionar una base para enfoques terapéuticos personalizados y contribuir al diseño de estrategias de salud pública al destacar dianas moleculares relevantes para esta población.

No obstante, este estudio presenta varias limitaciones. Su diseño retrospectivo y transversal limita la capacidad para inferir relaciones causales. Además, el estudio se ve limitado por la ausencia de un grupo control de tejido prostático normal o con hiperplasia benigna y por la falta de datos demográficos. El uso de un muestreo por conveniencia puede introducir sesgo de selección, y el tamaño muestral relativamente pequeño impide realizar análisis robustos de correlación con desenlaces clínicos. También reconocemos las limitaciones técnicas de la inmunohistoquímica, que puede estar sujeta a variabilidad e interpretación subjetiva, y que nuestro estudio no incluyó una evaluación semicuantitativa de la expresión. Por último, aunque nuestros hallazgos sugieren un papel del eje TRAF3/STAT6 en el MAT, este estudio no proporciona evidencia funcional directa de la polarización de macrófagos, lo cual requeriría validación experimental adicional.

En resumen, este estudio confirma la presencia de TRAF3 y STAT6 en tejidos de cáncer de próstata, destacando su papel clave dentro del MAT. TRAF3 contribuye a la inmunidad antitumoral al favorecer la polarización de macrófagos M1, mientras que STAT6 facilita la diferenciación de macrófagos M2 con efectos protumorales, reforzando el impacto del eje TRAF3/STAT6 en la regulación de los macrófagos. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia existente

en otras neoplasias, lo que respalda la naturaleza conservada de este eje en la biología del cáncer.

Conclusiones

Al aportar información molecular valiosa, este estudio amplía la comprensión del cáncer de próstata en la población mexicana. La expresión de TRAF3 y STAT6 en estos tumores sugiere que su modulación representa una vía prometedora para la investigación terapéutica. Los hallazgos señalan al eje TRAF3/STAT6 como una fuente potencial de dianas moleculares que deben ser exploradas en futuros estudios preclínicos y clínicos, con el objetivo de desarrollar estrategias dirigidas a potenciar la respuesta inmune antitumoral.

Agradecimientos

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiación externa.

Consideraciones éticas

Protección de sujetos humanos y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustaron a las normas éticas del comité responsable de experimentación en humanos, así como a la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética Institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores obtuvieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos anonimizados recopilados de forma rutinaria; por lo tanto, no fue necesario el consentimiento informado individual. Se siguieron las recomendaciones éticas pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción o elaboración del contenido de este manuscrito.

Referencias

- Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011;29:3669-76.
- Zhang W, Cao G, Wu F, Wang Y, Liu Z, Hu H, et al. Global burden of prostate cancer and association with socioeconomic status, 1990-2019: a systematic analysis from the global burden of disease study. *J Epidemiol Glob Health.* 2023;13:407-21.
- Torres-Sánchez LE, Hernández-Pérez JG, Escamilla-Núñez C, Rodríguez-Covarrubias F, Manzanilla-García H, Mohar A, et al. Disparities on prostate cancer survival in Mexico: a retrospective cohort study. *Salud Publica Mex.* 2023;65:e14266.
- Liu J, Geng X, Hou J, Wu G. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int.* 2021;21:389.
- Toledo B, Zhu Chen L, Paniagua-Sancho M, Marchal JA, Perán M, Giovannetti E. Deciphering the performance of macrophages in tumour microenvironment: a call for precision immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2024;17:44.
- Shi Y, Zhang J, Wang H, Liu G. TRAF3/STAT6 axis and macrophage polarization in cancer. *Cancer Res Ther.* 2023;29:345-56.
- Papanastasiou A, Sirinian C, Theakou M, Peroukidis S, Chaniotis D, Kalofonos H, et al. TRAF3 as a regulator of breast cancer aggressiveness. *Cancer Res.* 2023;83 5 Suppl: P2-26-03.
- Zou M, Wang F, Jiang A, Xia A, Kong S, Gong C, et al. MicroRNA-3178 ameliorates inflammation and gastric carcinogenesis promoted by *Helicobacter pylori* new toxin, Tip- α , by targeting TRAF3. *Helicobacter.* 2017;22:e12348.
- Zhang B, Yang C, Wang R, Wu J, Zhang Y, Liu D, et al. OTUD7B suppresses Smac mimetic-induced lung cancer cell invasion and migration via deubiquitinating TRAF3. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:244.
- Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. *Cold Spring Harb Protoc.* 2008;2008:pdb.prot4986.
- Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet Pathol.* 2005;42:405-26.
- Shi JH, Liu LN, Song DD, Liu WW, Ling C, Wu FX, et al. TRAF3/STAT6 axis regulates macrophage polarization and tumor progression. *Cell Death Differ.* 2023;30:2005-16.
- Li X, Chen H, Wang J, Li Q. TRAF3 regulates proliferation and migration in lung cancer cells. *J Thorac Oncol.* 2020;15:501-13.
- Zhao W, Wang L, Zhang M, Wang P, Zhang L. STAT6 promotes tumor progression in lung adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2018;11: 3025-33.
- Zhang Y, Liu Q, Zhang M, Yu Y, Liu X, Cao X. STAT6 expression promotes immunosuppressive macrophage polarization to facilitate the progression of colorectal cancer. *Cancer Immunol Res.* 2020;8: 861-73.
- Torres-Sánchez L, López-Carrillo L, Ríos C. Prostate cancer epidemiology in Mexico. *Rev Salud Publica.* 2023;25:123-30.
- Rivera-Rugeles AC, Delgado-Ramírez Y, Terrazas LI, Leon-Cabrera S. Targeting the STAT6 signaling pathway as a therapy against colon cancer. In: *Immunotherapy in Resistant Cancer: From the Lab Bench Work to Its Clinical Perspectives.* Vol 2. Elsevier; 2021. p. 149-172. doi: 10.1016/B978-0-12-822028-3.00017-0.
- Beltrán-Ontiveros SA, Fernández-Galindo MA, Moreno-Ortiz JM, Contreras-Gutiérrez JA, Madueña-Molina J, Arambula-Meraz E, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Prostate Cancer in Mexico from 2000 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers.* 2022;14(13):3184. doi: 10.3390/cancers14133184.