

J. Urol. Urogynäkol. AT 2021 · 28:108–112
<https://doi.org/10.1007/s41972-021-00142-w>
 Angenommen: 12. August 2021
 Online publiziert: 16. September 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Frédéric R. Santer

Abteilung für Experimentelle Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

(Krebs)stammzellen in der Prostata

In meiner Vorlesung über Mechanismen der Therapieresistenz im Doktoratsprogramm an der Medizinischen Universität Innsbruck beginne ich das Kapitel über Krebsstammzellen mit einer Frage an die Studierenden: „Wer kennt eine gute Definition von „Krebs“?“. Dies sorgt meistens für etwas Erstaunen bei den Studierenden ob der vermeintlichen Einfachheit dieser Frage, und wir können uns auch dann meistens recht schnell auf die allgemeingültige Antwort „Krebs ist ein krankhaftes Wachstum von Zellen, welche sich unkontrolliert teilen und in manchen Fällen metastasieren“ einigen. So weit, so gut. Freilich wollte ich etwas anderes hören – können wir nicht eine Definition finden, welche besser mit dem Thema des Kapitels (Krebsstammzellen!) einhergeht? Ich zeige dann das altbekannte Schema von Gleason [1], welches Uropathologen benutzen, um die histopathologische Diagnose von Prostatakrebsgewebe zu erstellen. Grad 1 zeigt dabei ein schön differenziertes Drüsen Gewebe, beim Grad 3 sind die Drüsen schon recht ungleichmäßig und haben einen moderaten Differenzierungsgrad. Grad 5 hingegen ist eine undifferenzierte Zellansammlung, welche nicht mehr an normales Prostata Drüsengewebe erinnert. Möchte der Herr Dozent vielleicht irgendetwas mit Differenzierung hören? Ja genau!

Krebs kann in der Tat sehr wohl als abnormal differenziertes Gewebe oder noch präziser als Gewebe mit fehlender terminaler Differenzierung bezeichnet werden. Dies impliziert, dass im Krebsgewebe, analog zum normalen Gewebe, verschieden differenzierte Zellen vorkommen. Es gibt also eine Zellhierarchie mit höher differenzierten Zellen, welche aus Zellen mit geringe-

rem Differenzierungsgrad hervorgehen. Allgemein geht die Organisation im nichtentarteten Gewebe von der selten vorkommenden, quieszenten (selten teilenden) und lang überlebenden, dafür aber multipotenten (Fähigkeit, unterschiedliche Zelltypen zu generieren) Gewebestammzelle aus (Abb. 1). Die epitheliale Prostatastammzelle ist in der Basalschicht zu finden, deren Zellen an der Basallamina anhaften – Letztere trennt die Epithelschicht vom umliegenden Stroma (Bindegewebe). Ausgehend von der Stammzelle können sich alle 3 Abstammungslinien („lineages“) des Prostataepithels entwickeln: bipotente basale Vorläufer („progenitors“), unipotente luminalen Vorläufer sowie seltene neuroendokrine Zellen. Diese 3 Abstammungslinien können anhand von Markern voneinander getrennt werden: Basale Zellen exprimieren den Transkriptionsfaktor p63 und das zur Zellstabilität beitragende Intermediärfilament Zytokeratin 5. Luminale Zellen hingegen sind positiv für Zytokeratin 8 und den Androgenrezeptor (AR), einen Transkriptionsfaktor, der Testosteron bindet und u. a. das Genprogramm für die Produktion des Prostatasekrets steuert und somit auch des Tumormarkers PSA (eine Protease, die das Samenkoagulum verflüssigt). Der am wenigsten erforschte Zelltyp – die neuroendokrine Zelle – geht vermutlich direkt aus der Gewebestammzelle hervor und exprimiert die neuroendokrinen (Tumor-)Marker Chromogranin A und Synaptophysin. Während der adulten Gewebshomöostase generieren sowohl die basalen als auch die luminalen Vorläufer den basalen bzw. luminalen Zellpool. Zusätzlich können basale Vorläufer, da bipotent, zu luminalen Zellen differenzieren. Ähnlich

verhält sich die Ausdifferenzierung nach einem Regenerationszyklus – damit ist die Wiederherstellung des Prostatagewebes nach chemischer oder chirurgischer Kastration bei erneut normalen Testosteronkonzentrationen gemeint. Durch die Kastration verliert die Prostata ca. 90% ihres Volumens, dies durch den Verlust von androgenabhängigen, differenzierten Luminalzellen. Dieser Zellpool wird also wiederum durch luminalen und basalen Vorläuferzellen bei eugonadalen Testosteronkonzentrationen im Körper aufgebaut. Neuesten Erkenntnissen einer Einzelzellsequenzierungsstudie in der Maus zufolge könnten auch die Kastration überlebende, differenzierte Luminalzellen zur Regeneration der Prostata beitragen, indem sie stammzellähnliche, regenerative Eigenschaften annehmen [2].

Die Zelldifferenzierungsprozesse in der normalen Prostata sind also noch nicht vollständig erforscht. Auch im entarteten Gewebe steckt unser Verständnis der Zellhierarchie noch in den Kinderschuhen, sie dürfte zudem eine noch höhere Komplexität als im normalen Gewebe haben. Einvernehmen herrscht darüber, dass nicht jede Tumorzelle die Fähigkeit besitzt, einen neuen Tumor zu initiieren. Dies kann man z. B. in Mausversuchen oder auch in der Zellkultur überprüfen, indem einzelne, anhand von verschiedenen Markern aufgereinigte Zelltypen in die immunsupprimierte Maus eingepflanzt bzw. auf die Zellkulturschale ausgesät werden (Abb. 2). Der Großteil der Zellen kann keine neuen Tumoren bzw. Kolonien ausbilden, nur eher selten vorkommende Zellen haben die Fähigkeit der Tumorumitiation und auch die Fähigkeit, sämtliche ursprünglich vorkommende Zelltypen wieder

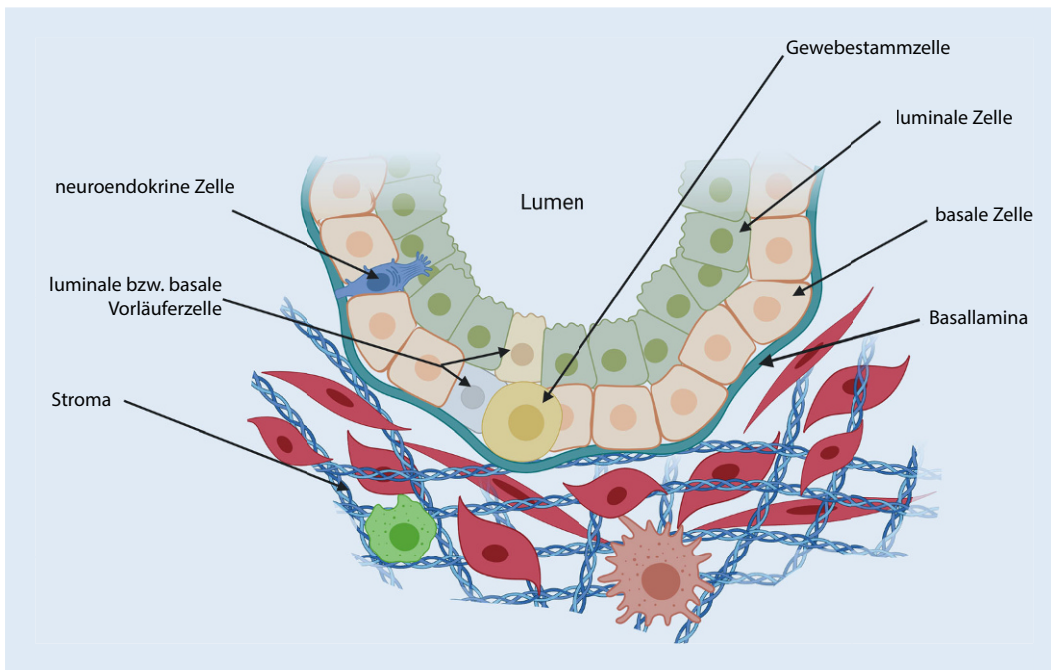


Abb. 1 ◀ Vereinfachtes Schema der Drüsenstruktur der adulten Prostata mit epithelialen Zelltypen. Gezeichnet mit BioRender.com (Toronto, Ontario, Kanada [Lizenz Zoran Cullig])

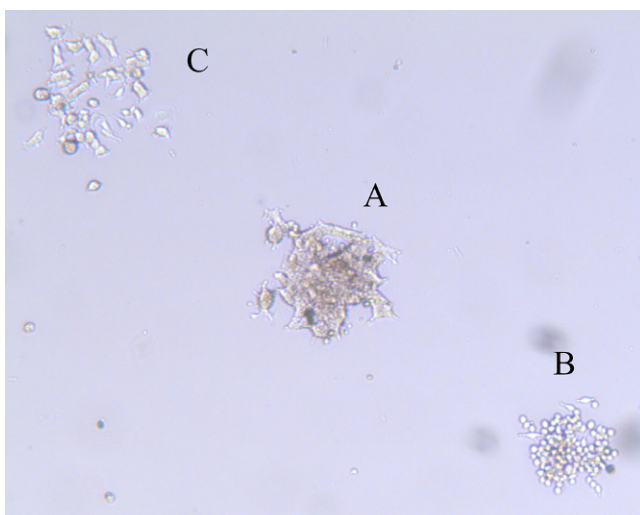


Abb. 2 ◀ Einzelne Zellen einer Prostatakrebszelllinie wurde auf der Zellkulturschale ausgesät („colony forming assay“). Es entstehen 3 verschiedene Kolonietypen, A Holoklone, B Meroklone und C Paraklone. Nur die Zellen der Holoklone haben die Fähigkeit, wiederholt neue Kolonien zu bilden, dabei werden wiederum alle 3 Typen von Kolonien gebildet

zu generieren. Diese tumorinitiierende Zelle hat also durchaus Ähnlichkeit mit im normalen Gewebe vorkommenden Vorläuferzellen, was ihre Fähigkeiten der Selbsterneuerung und der Potenz zur Ausdifferenzierung, also der (entarteten) Geweberegeneration, betrifft. Die tumorinitiierende Zelle wird daher auch als Krebsstammzelle bezeichnet. Was der Ursprung dieser Zelle ist, ist unklar. Theoretisch könnten Krebsstammzellen nach Anhäufung von Mutationen, die eine Entartung bedingen, entweder aus normalen Stamm- bzw. Vorläuferzellen oder aber durch Dedifferenzierung einer Luminalzelle hervorgehen.

Die charakteristische Histologie eines Prostataadenokarzinoms ist ein luminaler Zellphänotyp bei gleichzeitigem Fehlen von Basalzellen. So wird die pathologische Diagnose auch häufig durch eine immunhistochemische Doppelfärbung gegen p63 (Baszellmarker) und AMACR (Tumormarker) abgesichert, wobei Areale, welche p63-negativ und AMACR-positiv sind, als entartet klassifiziert werden. Ist die Prostatakrebsstammzelle also eine entartete luminaler Vorläuferzelle? So einfach ist es leider nicht. Es scheint vielmehr so zu sein, dass Krebsstammzellen sowohl in der luminalen als auch in der basalen Abstammungslinie vorkommen können.

Für eine basale Abstammung spricht, dass in vitro transformierte basale Mauszellen viel effizienter Tumoren bilden können als die ebenso transformierten Luminalzellen [3]. Ähnliches wurde mit humanen Prostatazellen in Geweberegenerationsversuchen berichtet [4]. Erwähnenswert ist, dass die entarteten Basalzellen in der Lage waren, ein luminalähnliches Adenokarzinom auszubilden – wir erinnern uns, dass im normalen Gewebe Luminalzellen einerseits über luminaler Vorläuferzellen und andererseits über die bipotenten basalen Vorläuferzellen gebildet werden. Mit dem übereinstimmend führt auch eine Inaktivierung des bekannten Tumorsuppressors Pten in Basalzellen ausnahmslos zu einem luminalähnlichem Tumor in Mausmodellen [5]. Eine basale Krebsstammzelle schließt also nicht ein luminales Adenokarzinom aus oder, vice versa, ein luminaler Tumorphänotyp kann seinen Ursprung in einer Basalzelle haben. Allerdings kann ein luminaler Tumor auch aus einer luminalen Vorläuferzelle hervorgehen: In der oben erwähnten Studie [5] wurde Pten parallel zur Inaktivierung in Basalzellen auch in Luminalzellen deletiert – mit dem gleichen Resultat: einem luminalähnlichen Tumorwachstum. Auch in der bekannten humanen, androgensensitiven Prostatakrebszelllinie LNCaP

konnten Zellen mit Charakteristika einer luminalen Vorläuferzelle isoliert werden [6]. Es wurde gezeigt, dass im Gegensatz zum Großteil der Zellen eine kleine Zellpopulation innerhalb dieser Zelllinie existiert, welche kein oder wenig PSA sekretiert. Diese PSA^(-/low)-LNCaP-Zellen besitzen mehrere stammzellähnliche Eigenschaften wie z.B. erhöhtes tumorinitiiertes Potenzial, Fähigkeit zur asymmetrischen Teilung in eine PSA^(-/low)- und eine PSA⁽⁺⁾-Zelle, Quieszenz und Toleranz gegenüber Androgenentzug. Sie exprimieren aber dennoch den AR und sind daher der luminalen Abstammungslinie zuzurechnen. Eine rezente Einzelzellsequenzierungsstudie in der murinen und humanen Prostata konnte ebenfalls eine luminalen Vorläuferzelle identifizieren, welche distal an der Spitze von Einstülpungen in das Lumen der Prostata sitzt [7]. Diese Dist-Luminal-C genannten Vorläuferzellen besitzen die Fähigkeit, einerseits die Luminalzellen nach Androgenentzug zu regenerieren (sie sind also resistent gegen Androgenentzug!), können aber andererseits, wiederum nach Pten-Deletion, intraepitheliale Prostataneoplasien (PIN) bilden. Letztere sind die Vorstufen des Adenokarzinoms. Auch in der normalen, humanen Prostata konnte dieser Vorläuferzelltyp identifiziert werden. Eine Bestätigung, dass eine humane, entartete Dist-Luminal-C-Zelle in der Tat ursprünglich für das Adenokarzinom ist, konnte aber (noch) nicht erbracht werden. Einen Bezug der Tumorentstehung zu häufig vorkommenden Entzündungsreaktionen in der Prostata konnte in einer anderen Studie gezeigt werden: Luminalen Vorläuferzellen, welche eine geringe Expression von CD38 (ein Glykoprotein an der Zelloberfläche) haben und vermehrt in entzündeten Drüsen vorkommen, konnten in einem In-vivo-Gewebsregenerationsversuch zu humanem Prostatakrebs auswachsen [8]. Zusammenfassend kann man also schlussfolgern, dass es zurzeit keine allgemein anerkannte Erkenntnis über die Natur und Herkunft im Sinne der Abstammungslinie der Krebsstammzelle in der Prostata gibt. Auch in der normalen Prostata gibt es, v. a. in der luminalen Abstammungslinie, neue Erkenntnisse,

J. Urol. Urogynäkol. AT 2021 · 28:108–112 <https://doi.org/10.1007/s41972-021-00142-w>
© Der/die Autor(en) 2021

F. R. Santer

(Krebs)stammzellen in der Prostata

Zusammenfassung

Das normale Prostatagewebe geht aus der Gewebsstammzelle hervor und beinhaltet 3 Abstammungslinien: basal, luminal und neuroendokrin. Es gibt sowohl basale als auch luminalen Vorläuferzellen, welche beide fähig sind, den sekretorischen luminalen Zellphänotyp auszubilden. Ähnlich wie im normalen Prostatagewebe gibt es im Krebsgewebe eine Zellhierarchie, also Zellen mit unterschiedlichem Differenzierungsgrad. Dabei besitzen nur wenige entartete Zellen die Fähigkeit, einen neuen Tumor zu initiieren, diese werden daher Krebsstammzellen genannt. Die Prostatakrebsstammzellen können basalen oder luminalen Ursprungs sein und generieren androgenabhängige, sekretorische luminalen Krebszellen. Die

Krebsstammzellen selbst sind androgenunabhängig und stehen am Ursprung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Generell sind Krebsstammzellen ursächlich für Therapieresistenzen und Rezidive, da sie unempfindlicher gegenüber gängigen Krebstherapien sind. Die Entwicklung von krebsstammzellspezifischen Therapien ist schwierig und erfordert ein besseres Verständnis der normalen und entarteten Stamm- und Vorläuferzellen und der Zellhierarchie in der Prostata.

Schlüsselwörter

Adenokarzinom · Zellhierarchie · Tumorinitiiierende Zelle · Therapieresistenz · Differenzierung

(Cancer) stem cells in the prostate

Abstract

Normal prostate tissue derives from a tissue stem cell and comprises three lineages: basal, luminal and neuroendocrine. Basal and luminal progenitors exist that are capable of generating the secretory luminal cell phenotype. Comparable to normal prostate tissue, a hierarchy of cells with various degrees of differentiation exists in tumor tissue. Only a handful of malignant cells possess the power to initiate a new tumor, hence they are referred to as cancer stem cells. Prostate cancer stem cells can be of basal or luminal origin and generate the androgen-dependent, secretory luminal cancer cells. However, prostate cancer stem

cells are androgen-independent and are at the origin of castration-resistant disease. In general, cancer stem cells are causative for therapy resistance and relapses since they are less sensitive to commonly used tumor treatment modalities. The development of cancer stem cell-specific therapies is difficult and requires a better understanding of normal and malignant prostate stem and progenitor cells and cellular hierarchy.

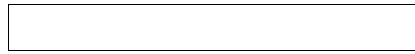
Keywords

Adenocarcinoma · Cell hierarchy · Tumor-initiating cell · Therapy resistance · Differentiation

die darauf hindeuten, dass unser Verständnis der Prostatazellhierarchie noch nicht vollständig ist. Dieses Verständnis ist aber Voraussetzung, um auch die Vorgänge in der entarteten Prostata zu verstehen. Es ist aber davon auszugehen, dass sich dies mit der leistungsstarken Methode der Einzelzellsequenzierung in den nächsten Jahren ergeben wird. Bei dieser Methode wird das Genexpressionsprofil jeder einzelnen im Gewebe vorkommenden Zelle bestimmt, und durch bioinformatische Analysen können die verschiedenen Genexpres-

sionsmuster einzelnen Zellpopulationen bzw. Zelltypen zugeordnet werden.

Wieso kommen Krebsstammzellen eigentlich in einer Vorlesung über Mechanismen der Therapieresistenz vor? Nun, Krebsstammzellen und normale Stammzellen bzw. Vorläuferzellen haben viele gemeinsame Eigenschaften, u. a. auch die Eigenschaft unempfindlicher, also resistenter, gegenüber Faktoren zu sein, welche der Zelle schaden bzw. sie abtöten. Zu diesen Faktoren gehören sämtliche Chemotherapeutika, zielgerichtete Therapien, Bestrahlung und sogar das körpereigene Immunsystem,



welches entartete Zellen eliminiert. Die dahinterstehenden molekularen Mechanismen sind vielfältig und komplex und ebenfalls noch nicht vollständig erforscht und verstanden. Dass normale Stammzellen bzw. Vorläuferzellen resistenter gegen jene Faktoren sind, macht durchaus Sinn, da diese Zellen ja verantwortlich dafür sind, die Gewebemöostase oder, bei Bedarf, die Geweberegeneration herzustellen. Problematisch ist dies freilich in der Krebstherapie, wenn man bedenkt, dass die angewandte Therapie zwar den Großteil der Tumorzellen abtötet, aber genau auf jene Zellen, welche im Stande sind, diesen Zellpool wiederherzustellen, keine oder nur wenig Wirkung hat. Das Vorkommen von Krebsstammzellen ist daher die Ursache von Rezidiven nach einer scheinbar erfolgreichen Therapie. Ein weiteres Problem in der Krebsbehandlung ist die molekulare Heterogenität des Tumors innerhalb des/der gleichen PatientIn, da manche Therapien, insbesondere zielgerichtete Therapien, nur gegen einen gewissen molekularen Subtyp eines Tumors wirksam sind. Auch die molekulare Heterogenität liegt in der genetischen Diversität der Krebsstammzellen begründet, welche wiederum durch das individuelle Auftreten von Mutationen im Genom in der einzelnen Krebsstammzelle bestimmt wird. Es geht noch schlimmer: Manche Krebsstammzellen haben durch diese Mutationen hohe motile und invasive Fähigkeiten erworben und können somit das primäre Organ verlassen und sich in einem fremden Organ ansiedeln. Krebsstammzellen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit für Metastasen ursächlich.

Nun ist die primäre Therapie von nichtoperierbaren Prostataadenokarzinomen meistens nicht die Chemo- oder Bestrahlungstherapie, sondern die Hemmung des AR durch systemischen Androgenentzug und/oder die Verabreichung von AR-Inhibitoren. Diese Therapie tötet alle differenzierten, androgenabhängigen Luminalzellen (also den Großteil aller Zellen) ab – wir wissen aber, dass bei den meisten Patienten ein Wiederaufflammen des Prostatakarzinoms zu beobachten ist, dies in der Form des kastrationsresistenten Prostatakrebses (CRPC). Zahlreiche molekule-

Hier steht eine Anzeige.



lare Mechanismen, die das Wachstum des CRPC begünstigen, wurden in den letzten Jahrzehnten entdeckt und beinhalten u. a. die Amplifikation des AR-Gens, Spleißvarianten des AR (z. B. AR-V7), AR-Mutationen sowie Aktivierung des Glukokortikoidrezeptors [9]. Es ist anzunehmen, dass diese molekularen Mechanismen zur Adaptation an die Hemmung des AR in den Krebsstammzellen stattfinden, auf genetischer Ebene z. B. die AR-Gen-Amplifikation oder auch auf Genexpressionsebene z. B. die Hinaufregulierung von AR-V7. Ungefähr 25% der mit AR-Inhibitionstherapie behandelten Patienten entwickeln jedoch einen sog. therapieinduzierten neuroendokrinen Prostatakrebsphänotyp (tNEPC), der ebenfalls androgenunabhängig und hoch aggressiv wächst. Histologisch gesehen findet hier ein Wechsel der Abstammungslinie vom androgenabhängigen, luminalen Adenokarzinom zum androgenunabhängigen, neuroendokrinen Karzinom statt. Dieser als Transdifferenzierung benannte Wechsel konnte auch in einem Mausmodell gezeigt werden: AR-positive Luminalzellen konnten nach Deletion des Retinoblastomproteins und des Tumorsuppressors TP53 einen AR-negativen basal- bzw. neuroendokrinen Phänotyp annehmen [10]. Ein weiteres Erklärungsmodell könnte aber auch das Vorliegen von basalen Krebsstammzellen sein, die sich unter dem Druck der AR-Inhibitionstherapie anstatt zur luminalen zur neuroendokrinen Abstammungslinie entwickeln. Jedenfalls erklärt das Vorkommen von Krebsstammzellen in der Prostata die „Therapieflucht“ von luminalen Zellen bei der AR-Inhibition und das Auftreten von einem CRPC-Phänotyp.

Um bestehende Therapien zu verbessern und Rezidiven entgegenzuwirken, benötigen wir also eine Therapie, welche spezifisch die Krebsstammzellen angreift und sie entweder abtötet oder zumindest ihr Tumorigenerationspotenzial in Schach hält. Ein solcher krebss Stammzell-spezifischer Wirkstoff wird schwer zu finden sein – s. die Ähnlichkeit der Eigenschaften der Stammzellen im normalen und im entarteten Gewebe. Die Entwicklung solcher Therapien setzt also v. a.

auch ein besseres Verständnis der Natur und örtlichen Lokalisation im Gewebe, der Eigenschaften und des Genexpressionsmusters von Krebsstammzellen voraus sowie von den Zellen und Faktoren in der Umgebung der Krebsstammzelle, der sog. Stammzellnische. Es muss geklärt werden, ob es Unterschiede zwischen normalen Stammzellen und Krebsstammzellen gibt und ob man diese Unterschiede als Angriffspunkte für spezifische Krebsstammzelltherapien ausnutzen kann. Die Frage, ob eine krebss Stammzell-spezifische Therapie entwickelt werden kann, ist daher gegenwärtig nicht seriös zu beantworten.

Korrespondenzadresse



**PD Mag. Dr. rer. nat.
Frédéric R. Santer**
Abteilung für Experimentelle
Urologie, Medizinische
Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck,
Österreich
frederic.santer@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F.R. Santer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Gleason, DF (1966) Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.* 50, 125–128
- Karthus WR et al (2020) Regenerative potential of prostate luminal cells revealed by single-cell analysis. *Science* 368:497–505. <https://doi.org/10.1126/science.aay0267>
- Lawson DA et al (2010) Basal epithelial stem cells are efficient targets for prostate cancer initiation. *Proc Natl Acad Sci* 107:2610–2615. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913873107>
- Goldstein AS, Huang J, Guo C, Garraway IP, Witte ON (2010) Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 329:568–571. <https://doi.org/10.1126/science.1189992>
- Choi N, Zhang B, Zhang L, Ittmann M, Xin L (2012) Adult murine prostate basal and luminal cells are self-sustained lineages that can both serve as targets for prostate cancer initiation. *Cancer Cell* 21:253–265. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.01.005>
- Qin J et al (2012) The PSA(-/lo) prostate cancer cell population harbors self-renewing long-term tumor-propagating cells that resist castration. *Cell Stem Cell* 10:556–569. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.03.009>
- Guo W et al (2020) Single-cell transcriptomics identifies a distinct luminal progenitor cell type in distal prostate invagination tips. *Nat Genet* 52:908–918. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0642-1>
- Liu X et al (2016) Low CD38 identifies progenitor-like inflammation-associated luminal cells that can initiate human prostate cancer and predict poor outcome. *Cell Rep* 17:2596–2606. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.010>
- Santer FR, Erb HHH, McNeill RV (2015) Therapy escape mechanisms in the malignant prostate. *Semin Cancer Biol* 35:133–144. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.08.005>
- Mu P et al (2017) SOX2 promotes lineage plasticity and antiandrogen resistance in TP53- and RB1-deficient prostate cancer. *Science* 355:84–88. <https://doi.org/10.1126/science.aah4307>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.