

Prostatakrebs

I. Nicht metastasiertes Adenokarzinom

Die Weiterentwicklung der klinisch-pathologischen Grundlagen, der Therapiemodalitäten und der Prognose des Prostatakarzinoms war nie zum Stillstand gekommen, doch im letzten Jahrzehnt hat der Fortschritt nochmals Fahrt aufgenommen. Insbesondere die medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind erweitert und in ihrer Effektivität verbessert worden. Im Fokus dieser Datenübersicht stehen insbesondere Stadien des Prostatakrebses ab denen eine Therapie unabdingbar ist. Diesbezüglich kann eine Einteilung der Prostatakarzinome in folgende Stadien mit jeweils charakteristischen Therapieoptionen vorgenommen werden:

- Nicht metastasierte, hormonsensitive Prostatakarzinome
- Metastasierte, hormonsensitive Prostatakarzinome
- Nicht-metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinome
- Metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinome
- Neuroendokrine Tumore der Prostata

Dieser Klassifizierung umfasst keinen in der Regel ablaufenden Krankheitsverlauf. An ihr lassen sich insbesondere unterschiedliche Prognosen, Behandlungsregime und Resistenzentwicklungen festmachen.

Drüsenepithel der normalen Prostata

Das Drüsenepithel der Prostata setzt sich aus Zellen dreier Abstammungslinien zusammen, die normalerweise in Form eines zweireihigen Epithels angeordnet sind, das in Abhängigkeit vom Aktivitätszustand und dem Alter gelegentlich auch mehrreihig oder einschichtig erscheinen kann. Sekretorische Luminalzellen sind von iso- bis hochprismatischer Gestalt und durchmessen das Epithel von basal bis apikal. Sie exprimieren Zytokeratine (CK 8/18) und in hohem Maße Androgenrezeptoren (AR). Nur eine kleine Gruppe Basalzellen (<1%) entspricht der Stammzellhypothese. Sie können die apoptotischen und abgestorbenen Zellen wiederaufstocken.

Die Basalzellen und in geringer Anzahl bipotente basale Vorläuferzellen erreichen nicht das Drüsenvolumen. Sie exprimieren den Transkriptionsfaktor p63 und Keratin 5, das als Bestandteil von Intermediärfilamenten das Zytoskelett bildet (Abb.).

Die erstmalige ausführliche Beschreibung einer dritten Abstammungslinie – den neuroendokrinen Zellen – wird K. Pretl (1944) zugeschrieben. Im benignen Prostatagewebe macht diese Zelllinie weniger als 1% des Drüsenepithels aus. Sie repräsentiert eine terminal differenzierte, androgeninsensitive Zellpopulation, die nach H. Bonkhoff (1998) wahrscheinlich direkt aus den zwischen Basalzellen lokalisierten lokalen Stammzellen hervorgeht (Bonkhoff, 1998). Neuroendokrine Zellen exprimieren die Tumormarker Chromogranin A und Synaptophysin. Mit Doppelmarkierung wurde ge-

zeigt, dass die neuroendokrinen Zellen im normalen und malignen Prostatagewebe keine Androgenrezeptoren exprimieren.

Ursprungszelle des Adenokarzinoms der Prostata

In den weitaus häufigsten Fällen der Diagnose eines malignen Prostatatumors bei erwachsenen Männern handelt es sich um ein Adenokarzinom (Drüsenzellkrebs). In ihm liegen die meisten Prostatakarzinomzellen als Androgenrezeptor (AR)-positive luminalen Zellen vor (Jamroz et al., 2021). Die charakteristische Histologie eines Adenokarzinoms der Prostata ist die eines luminalen Zell-Phänotyps bei Fehlen von Basalzellen (Santer, 2021). Daher kann die Luminalzelle als die Ursprungszelle des Prostatakarzinoms gelten (Wang et al., 2014). Das zeigen auch vorklinische Experimente von Pietrzak et al., (2020), die ermittelten, dass TIP5 (Transcription termination factor I-interacting protein 5) luminalen Prostatazellen für die durch PTEN-Verlust vermittelte onkogene Transformation primär. Dieser Vorgang ist verzichtbar sobald die Transformation vollzogen ist.

Andererseits konnten Goldstein et al. (2010) zeigen, dass Basalzellen von primärem benignem humanem Prostatagewebe in immundefizienten Mäusen Prostatakarzinome initiieren können, die humanen Prostatatumoren sehr ähnlich sind. Dies lässt darauf schließen, dass die histologischen Charakteristika von Karzinomen nicht zwangsläufig mit denen der Ursprungszelle für die Krebskrankheit übereinstimmen.

Das normale Prostataepithel geht aus der Gewebestammzelle hervor und umfasst 3 Abstammungslinien: luminal, basal und neuroendokrin.

Auch Stoyanovaa et al. (2013) brachten die Entwicklung von Prostatakrebs aus Basalzellen ins Spiel. Sie fanden, dass humane Adenokarzinome der Prostata, die als transformierte Basalzellen starten, von phänotypisch luminalen Krebszellen vermehrt werden können.

Lokalisiertes Adenokarzinom der Prostata

Im klinischen Erscheinungsbild weisen lokalisierte Prostatakarzinome eine weite Bandbreite von Niedrig- bis Hochrisiko-Prostatakrebs auf. Demzufolge reicht das breite Spektrum ihrer Behandlungsmöglichkeiten von aktiver Überwachung bis zu intensiven kurativen Behandlungen mittels radikaler Operation oder Bestrahlung mit oder ohne Androgen-deprivationstherapie (Mohler et al., 2019).

Da Prostatakrebs bekanntermaßen bei Männern die häufigste krebserzeugende Mortalität ist, sind insbesondere die Patienten nach abgesicherter Diagnose in einem Zwiespalt. Mit aktiver Überwachung, die ihnen heute von Urologen in zunehmendem Maße angeboten wird, geht ihr Leben am ehesten im gewohnten Gang weiter. Andererseits besteht zumeist die Angst die Chance einer Heilung zu verpassen. Fakt ist allerdings, dass lokalisierter Prostatakrebs oftmals als indolente Krankheit auch unbehandelt mit einer guten bis sehr guten Prognose einhergeht. Dem Patienten sollte klar gemacht werden, dass alle herkömmlichen Behandlungsmethoden das Risiko unerwünschter Ereignisse bergen und über kurz oder lang die Lebensqualität beeinträchtigen können. Nach gründlicher Aufklärung ist eine geteilte Entscheidungsfindung anzustreben.

Androgenabhängigkeit des Prostatakarzinoms

Prostatakrebszellen sind als Normalgewebe und in nahezu allen Stadien der Krankheitsprogression auf die Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors (AR) angewiesen. Ob allerdings die Entstehung von Prostatakrebs mit dem Spiegel des zirkulierenden Testosterons assoziiert ist, geht aus den widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen nicht hervor (Michaud et al., 2015). Andererseits wurde ermittelt, dass ein erniedrigter Testosteronspiegel bei der Diagnose von Prostatakrebs für ein 2,9-, 5,6- und 72,4-faches Risiko steht, ein Niedrigrisiko-, Hochrisiko- bzw. metastasiertes Prostatakarzinom zu haben. Das spiegelt sich auch in erhöhter krebsspezifischer Mortalität wider (Tu et al., 2017)

Das androgenabhängige Überleben des normalen und des karzinösen Prostataepithels wird in erster Linie durch parakrine Sekretion kontrolliert, die durch unterstützende AR-positive Stromazellen moduliert wird (Basu & Tindall, 2010). Im hormonsensiblen fortgeschrittenen Stadium gehört zunächst die Androgensuppressionstherapie (ADT) zur standardmäßigen hormonellen Therapie, die bereits bei lokaler Organüberschreitung indiziert sein kann. Bei der überwiegenden Mehrheit Prostatakrebspatienten spricht der Tumor zunächst auf eine ADT an. Allerdings ist diese Behandlung nicht kurativ, so dass es üblicherweise innerhalb einiger Jahre zur Entwicklung von Therapieresistenz kommt. In dem daraus resultierenden, zumeist metastasierten Krankheitsstadium der Kastrationsresistenz lässt sich das Tumorwachstum nicht länger mit konventioneller ADT aufhalten.

Rolle des Androgenrezeptors bei Wachstum und Differenzierung der Prostata

Der Androgenrezeptor (AR) gehört zur Superfamilie der Kernrezeptoren (Dasgupta et al., 2014) und ist Effektor der Androgen-Signalübertragung. Ihm kommt eine Schlüsselrolle bei der Steuerung von Wachstum und Differenzierung der normalen und malignen Prostata zu. Hierzu ist der AR in die Regulierung spezifischer zellulärer Programme eingebunden, die auch das Überleben und die Proliferation der Prostatakrebs (PCa)-Zellen unterstützen. Der Rezeptor wird hauptsächlich im Zytoplasma exprimiert, in dem er in Ermangelung eines Liganden mit Chaperonen

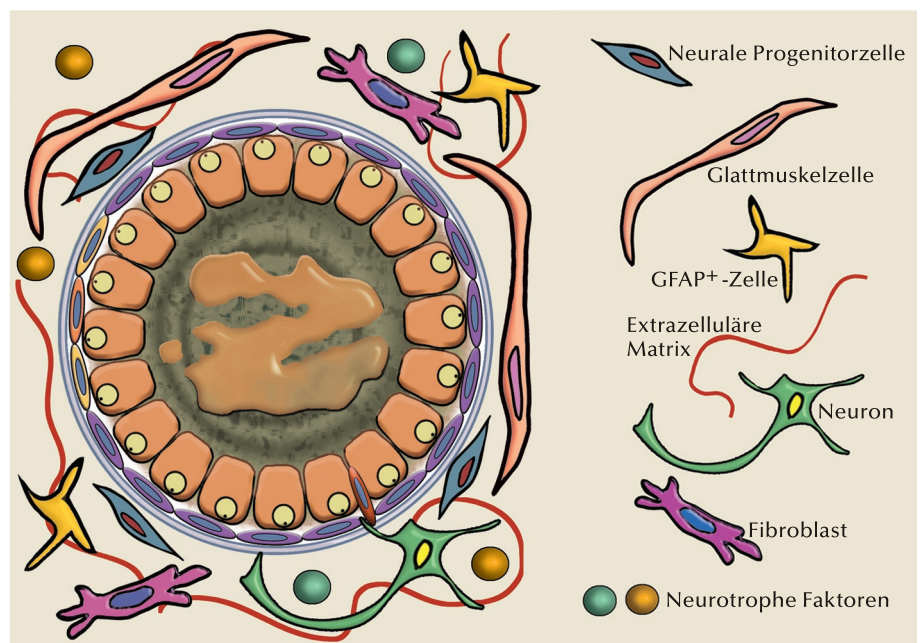


Abb.: Schematische Darstellung der potenziellen Interaktionen zwischen Epithelzellen, der extrazellulären Matrix und Stromazellen. Astrozyten-Marker GFAP = Glial fibrillary acidic protein (Zhang et al., 2016).

und Ko-Chaperonen aus der Hitzeschockprotein-Familie komplexiert und stabilisiert wird (Takayama, 2018).

In der komplexierten Konformation im Zytoplasma hat der AR eine hohe Affinität zu Androgenen (Testosteron, Dihydrotestosteron). Bei der Androgenbindung untergeht der AR eine Konformationsänderung und transloziert in den Zellkern. Dazu kommt aufgrund der Größe des AR nur ein aktiver Transport durch die nukleären Poren in Frage. Die Lokalisation im Zellkern ist erforderlich, damit der AR als Transkriptionsfaktor aktiv werden kann. Dazu bindet der AR-Androgen-Komplex als Dimer an spezifische DNA-Sequenzen, als Androgen-Response-Elemente bezeichnet, die sich in der Nähe von AR-Zielgenen befinden (Cole et al., 2021). Nicht ligandenbesetzte AR werden im Zellkern polyubiquitiniert und via Proteasomen degradiert. Einmal im Zellkern kann der AR nicht wieder exportiert werden (Lv et al., 2021).

Regulierung der transkriptionellen Aktivität des Androgenrezeptors

Der Androgenrezeptor besitzt die Liganden-unabhängige Aktivierungsfunktion (AF)-1 in der N-terminalen Domäne und die Liganden-abhängige AF-2 in der C-terminalen Domäne. Doch anders als andere Steroidrezeptoren, wie der Estrogenrezeptor-alpha, ist die Aktivierungsfunktion des AR weitgehend nur von der Liganden-abhängigen AF-2 abhängig (Bevan et al., 1999; Wärnmark et al., 2003; Yu et al., 2020).

Die transkriptionelle Aktivität des AR ist durch eine Reihe von Koregulator-Komplexen, der Chromatin-Remodellierung sowie von Koaktivatoren und Korepressoren gesteuert. Seit der Entdeckung des ersten Steroidhormon-Koregulators, SRC-1, noch vor der Jahrtausendwende (Oñate et al., 1995), näherte sich die Liste potenzieller AR-Koregulatoren 12 Jahre später bereits der Marke von 200 (Heemers & Tindall, 2007).

AR-Koaktivatoren sind Proteine, die mit einer oder mehreren Regionen des AR interagieren und dadurch dessen transkriptionelle Aktivität unterstützen. Neben spezifischer Funktion der AR-Koaktivatoren ließ sich in einigen Fällen auch eine Redundanz der Wirkweisen feststellen. Verschiedene Koaktivatoren, darunter Vav3, sind an der Regulation transkriptioneller Aktivität von trunkierten AR-Varianten beteiligt, die vielfach unter einer endokrinen Therapie auftreten (Culig, 2016).

An der Steuerung der Transkriptionsprogramm ist beim Prostatakrebs auch Region des Genoms beteiligt, die mehrere Enhancer umfasst und als Super-Enhancer bezeichnet werden. An solchen Super-Enhancern sind AR mit dem Koaktivator MED1 assoziiert (Rasool et al., 2019). Für die transkriptionelle Aktivität des AR in Prostatakrebszellen sind dynamisch geformte Foci lokal angereicherter AR-Proteine von Bedeutung. In AR-positiven Prosta-

takrebszellen hängt die Androgen-induzierte Bildung von AR-Foci von phosphoryliertem MED1 ab. Das Entstehen und der Gehalt derartiger transkriptioneller Knotenpunkte korreliert mit der transkriptionellen Aktivität der AR, die sich chemisch oder durch Kofaktor-Silencing verändert (Zhang et al., 2023).

Zelluläre Seneszenz

Seneszenz wurde zuerst von Hayflick & Moorhead (1961) bei normalen diploiden Zellen, deren Proliferationskapazität erschöpft ist, als ein irreversibler Stillstand im Zellzyklus mit replikativer Seneszenz beschrieben. Neben den seneszenten Zellen, die sich naturgemäß mit zunehmendem Alter in allen Geweben ansammeln können, kommt es bei so genannter beschleunigter Seneszenz zu einem morphologisch und biochemisch unterscheidbarem Seneszenz-Phänotyp. Auslöser ist subletaler Stress, wie er durch hormonelle oder chemotherapeutische Behandlung oder auch bei Bestrahlung ausgelöst wird (Gewirtz et al., 2008). In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Studien wurde Seneszenz bei der Behandlung von Prostatakrebs mit hormonellen Therapien, Bestrahlung und Chemotherapie herbeigeführt. Tumorzellen, die nicht dem Zelltod erliegen, können in einen seneszenzartigen Wachstumsarrest verfallen (Kallenbach et al., 2022).

Während Zellseneszenz zunächst als ein Anti-Krebs-Geschehen angesehen worden war, sprechen neuere Erkenntnisse klar für eine duale Aktivität. Einerseits wird Krebswachstum durch Seneszenz inhibiert und andererseits wird die Zellproliferation unterstützt (Saleh et al., 2020; Kallenbach et al., 2022). Die durch Androgendeprivation bewirkte Seneszenz von Prostatakrebszellen hat nur eine suboptimale tumor-suppressive Wirkung. Dagegen hat der durch Androgendeprivation induzierte Seneszenz-Phänotyp sogar tumor-fördernde Eigenschaften. Denn als Nebeneffekt der hormonellen Therapie kommt es zum Heranwachsen androgenrefraktärer Zellpopulationen (Burton et al., 2013).

Blute Jr. et al. (2017) untersuchten dann Tumor-suppressive Wirkungen erstmals an Tumorproben von radikalen Prostatektomien mittels Gewebe-Microarrays das Auftreten von Seneszenz bei Patienten unter einer ADT. Dabei bestätigten sich die vorklinischen Befunde, dass sich bei einer ADT die Persistenz einiger Prostatakrebszellen durch Seneszenz erklärt. Ferner ließ sich erkennen, dass Seneszenz wohl eher bei Tumoren intermediären als höheren Grades auftritt. Bei verzögertem Eintritt in die Seneszenz ließ sich die Akkumulation lysosomaler β -Galaktosidase nachweisen (Blute Jr. et al., 2017).

Senescente Zellen sind in der G0/G1-Phase des Zellzyklus arretiert, doch sie bleiben metabolisch höchst aktiv (Roediger et al., 2014; Kokal et al., 2020). Bei dem damit assoziierten sekretorischen Phänotyp (SASP; senescence-

associated secretory phenotype), sezernieren seneszente Zellen ein Sekretom aus inflammatorischen Zytokinen, Chemokinen, Matrix-umbauenden Faktoren, Wachstumsfaktoren und anderen mit einer gewichtigen Rolle in der Tumormikroumgebung (Alessio et al., 2019; Takasugi et al., 2022). In SASP-abhängiger Weise können seneszente Zellen zur Onkogenese beitragen. Einerseits verhindert SASP die Zellteilung und unterstützt die Immunclearance geschädigter Zellen, wodurch die Tumorentwicklung wiederum verhindert wird. Andererseits, tragen SASP zur Tumorprogression und zu Rezidiven bei, indem sie eine immunsuppressive Umgebung erzeugen (Yang et al., 2021). Das Vorkommen des SASP in der Prostata des älteren Mannes steht im Zusammenhang mit benigner Prostatahyperplasie wie auch mit Prostatakrebs (Cuollo et al., 2020).

Der Zellzyklus-Arrest seneszenten Zellen ist nicht unumkehrbar. Unter Umständen können solche Zellen die Fähigkeit zur Selbsterneuerung zurückgewinnen, wieder in Proliferation übergehen und zum Wiederauftreten der Krankheit beitragen (Saleh et al., 2019; Carpenter et al., 2021). Die Revitalisierung nach Aufhebung der Seneszenz-induzierenden Stimuli steht oft auch mit der Entwicklung aggressiverer, medikamenten-resistenter Phänotypen im Zusammenhang (Milanovic et al., 2018). Demgemäß wird Therapie-induzierte Seneszenz in letzter Zeit zunehmend als eine negative Reaktion auf Antikrebstherapien gewertet (Wang et al., 2020; Saleh et al., 2020; Carpenter et al., 2021).

jfs ◀

- Agus DB, Cordon-Cardo C, Fox W, et al. 1999. Prostate cancer cell cycle regulators: response to androgen withdrawal and development of androgen independence. *J Natl Cancer Inst* 91:1869–1876.
- Alessio N, Aprile D, Squillaro T, et al. 2019. The senescence-associated secretory phenotype (SASP) from mesenchymal stromal cells impairs growth of immortalized prostate cells but has no effect on metastatic prostatic cancer cells. *Aging (Albany NY)* 11:5817–5828.
- Basu S, Tindall DJ, 2010. Androgen action in prostate cancer. *Horm Cancer* 1:223–228.
- Bevan CL, Hoare S, Claessens F, et al. 1999. The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1. *Mol Cell Biol* 19:8383–8392.
- Blute Jr ML, Damaschke N, Wagner J, et al. 2017. Persistence of senescent prostate cancer cells following prolonged neoadjuvant androgen deprivation therapy. *PLoS One* 12: e0172048.
- Bonkhoff H, 1998. Neuroendocrine cells in benign and malignant prostate tissue: morphogenesis, proliferation, and androgen receptor status. *Prostate Suppl* 8:18–22.
- Burton DGA, Giribaldi MG, Munoz A, et al. 2013. Androgen deprivation-induced senescence promotes outgrowth of androgen-refractory prostate cancer cells. *PLoS ONE* 8: e68003.
- Carpenter V, Saleh T, Lee SM, et al. 2021. Androgen-deprivation induced senescence in prostate cancer cells is permissive for the development of castration-resistance but susceptible to senolytic therapy. *Biochem Pharmacol* 193:114765.
- Cole R, Pascal LE, Wang Z, 2021. The classical and updated models of androgen receptor nucleocytoplasmic trafficking. *Am J Clin Exp Urol* 9: 287–291.
- Culig Z, 2016. Androgen receptor coactivators in regulation of growth and differentiation in prostate cancer. *J Cell Physiol* 231:270–274.
- Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A, 2020. The senescence-associated secretory phenotype (SASP) in the challenging future of cancer therapy and age-related diseases. *Biology* 9:485.
- Dasgupta S, Lonard DM, O'Malley BW, 2014. Nuclear receptor coactivators: Master regulators of human health and disease. *Annu Rev Med* 65: 279–292.
- Fitsiou E, Soto-Gamez A, Demaria M, 2022. Biological functions of therapy-induced senescence in cancer. *Semin Cancer Biol* 81:5–13.
- Gewirtz DA, Holt SE, Elmore LW 2008. Accelerated senescence: an emerging role in tumor cell response to chemotherapy and radiation. *Biochem Pharmacol* 76:947–957.
- Goldstein AS, Huang J, Guo C, et al. 2010. Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science* 329, 5991.
- Hayflick L, Moorhead PS, 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:585–621.
- Heemers HV, Tindall DJ, 2007. Androgen receptor (AR) coregulators: A diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* 28:778–808.
- Jamroze A, Chatta G, Tang DG, et al. 2021. Androgen receptor (AR) heterogeneity in prostate cancer and therapy resistance. *Cancer Lett* 518:1–519.
- Kallenbach J, Roozbahani GA, Horestani MH, Baniahmad A, 2022. Distinct mechanisms mediating therapy-induced cellular senescence in prostate cancer. *Cell Biosci* 12:200.
- Kokal M, Mirzakhani K, Pungsrinont T, Baniahmad A, 2020. Mechanisms of androgen receptor agonist and antagonist-mediated cellular senescence in prostate cancer. *Cancers* 12, 1833.
- Lv S, Song Q, Chen G, et al. 2021. Regulation and targeting of androgen receptor nuclear localization in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Invest* 131:e141335.
- Michaud JE, Billups KL, Partin AW, 2015. Testosterone and prostate cancer: an evidence-based review of pathogenesis and oncologic risk. *Ther Adv Urol* 7:378–387.
- Milanovic M, Fan DNY, Belenki D, et al. 2018. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness. *Nature* 553 (7686):96–100.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. 2019. Prostate cancer, version 2.2019. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17:479–505.
- Oñate SA, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. 1995. Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science* 270:1354–1357.
- Pietrzaka K, Kuzyakiva R, Simond R, et al. 2020. TIP5 primes prostate luminal cells for the oncogenic transformation mediated by PTEN-loss. *PNAS* 117:3637–3647.
- Pretl K. 1944. Zur Frage der Endocrinie der menschlichen Vorstehdrüse. *Virchows Arch path Anat* 312:392–404.
- Rasool RU, Natesan R, Deng Q, et al. 2019. CDK7 inhibition suppresses castration-resistant prostate cancer through MED1 inactivation. *Cancer Discov* 9:1538–1555.
- Roediger J, Hessenkemper W, Bartsch S, et al. 2014. Supraphysiological androgen levels induce cellular senescence in human prostate cancer cells through the Src-Akt pathway. *Mol Cancer* 13:214.
- Saleh T, Tyutyunyk-Massey L, Murray GF, et al. 2019. Tumor cell escape from therapy-induced senescence. *Biochem. Pharmacol.* 162:202–212.
- Saleh T, Bloukh S, Carpenter VJ, et al., 2020. Therapy-induced senescence: An “old” friend becomes the enemy. *Cancers* 12: 822.
- Santer FR. 2021. (Krebs)stammzellen in der Prostata. *J. Urol. Urognäkol AT* 28:108–112.
- Shang Y, Myers M, Brown M, 2002. Formation of the androgen receptor transcription complex. *Molecular Cell* 9:601–610.
- Stoyanova T, Cooper AR, Drake JM, et al. 2013. Prostate cancer originating in basal cells progresses to adenocarcinoma propagated by luminal-like cells. *PNAS* 110:20111–20116.
- Takasugi M, Yoshida Y, Ohtani N, 2022. Cellular senescence and the tumour microenvironment. *Mol Oncol* 16:3333–3351.
- Takayama KI, 2018. The biological role of androgen receptor in prostate cancer progression. In: Estrada M (ed) *Advances in Testosterone Action*. pp. 59-77. IntechOpen London.
- Tu H, Gu J, Meng QH, et al. 2017. Low serum testosterone is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in prostate cancer. *Oncol Lett* 13:1949–1957.
- Wang ZA, Toivanen R, Bergren SK, 2014. Luminal cells are favored as the cell of origin for prostate cancer. *Cell Rep* 8:1339–1346.
- Wang B, Kohli J, Demaria M, 2020. Senescent cells in cancer therapy: Friends or foes? *Trends Cancer* 6:838–857.
- Wärnmark A, Treuter E, Wright APH, Gustafsson JÅ, 2003. Activation functions 1 and 2 of nuclear receptors: Molecular strategies for transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 17:1901–1909.
- Yang J, Liu M, Hong D, et al. 2021. The paradoxical role of cellular senescence in cancer. *Front Cell Dev Biol* 9:722205.
- Yu , Yi P, Hamilton RA, et al. 2020. Structural insights of transcriptionally active, full length androgen receptor coactivator complexes. *Mol Cell* 79:812–823.
- Zhang D, Park D, Zhong Y, et al. 2016. Stem cell and neurogenic gene-expression profiles link prostate basal cells to aggressive prostate cancer. *Nat Commun* 7: 10798.
- Zhang F, Biswas M, Massah S, 2023. Dynamic phase separation of the androgen receptor and its coactivators key to regulate gene expression. *Nucleic Acids Res* 51:99–116.