

# Prostatakrebs

## II. Metastasierung des Prostatakarzinoms

Bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms liegt in der überwiegenden Anzahl der Fälle keine Metastasierung vor. In einem solchen Stadium bietet sich die Möglichkeit einer kurativen Behandlung – in der Regel durch Prostatektomie oder Strahlentherapie. Doch auch danach kommt es vielfach zum Wiederauftreten der Krankheit. In dieser Situation ist davon auszugehen, dass die meisten Rezidive eines Prostatakarzinoms durch disseminierte Tumorzellen (DTC oder okkulte “Mikrometastasen”) verursacht werden, die das Zielgewebe unter Umständen schon vor dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Behandlung des Primärtumors kolonisiert haben (La Manna et al., 2019).

### *Für und Wider der Seed-and-Soil-Theorie*

Bereits zu Anfang des 19. Jahrhunderts war erkannt worden, dass sich Krebs auch fernab vom Primärtumor ausbreiten kann. Der Begriff Metastasierung wurde geprägt. Aufgrund eines Artikels

über die Ausbreitung des sekundären Wachstums bei Brustkrebs aus dem Jahr 1889 wird dem britischen Chirurgen Stephen Paget die so genannte Seed-and-Soil-Theorie zugesprochen (Paget, 1889). Als deren Grundgedanke gilt die

Überlegung, dass die Ausbreitung der sekundären Tumore wahllos erfolgen sollte, sofern die Organe, in denen sie sich ansiedeln eine passive Rolle dabei spielten. Das widersprach aber den Beobachtungen. Daher war es naheliegend davon auszugehen, dass einige Organe offenbar einen besonders fruchtbaren Boden für die Ansiedlung disseminierter Tumorzellen bieten. Beim Prostatakarzinom macht sich das durch die vorrangige Metastasierung ins Knochengewebe bemerkbar.

Die Beschreibung der Metastasierung allein unter dem Aspekt der Abwanderung deckt nicht alle Abstufungen des Streuens von Tumoren. Metastasierung ist nicht die einfache Migration in einer Richtung, sondern eher die dynamische Streuung von Zellen, die mit dem Primärtumor verbunden bleiben. Dieser Prozess wurde auch als Krebs-Diaspora bezeichnet (Pienta et al., 2013; Reyes et al., 2015)]. Darin spiegelt sich die Austreibung aus einem einzelnen Ursprungsort wider. In der Diaspora zeigen die abgesiedelten Zellen ein Gedächtnis für Herkunft und Abstammung. Eine vollständige Assimilation in das neue Umfeld findet nicht statt. Der Pathologe kann zumeist erkennen, woher die Krebszelle ursprünglich stammt.

**Voraussetzung für Zellmigration ist der Verlust der Zellpolarisation durch Aufgabe der Zell-zu-Zell-Verbindungen.**

### *Translozieren von Tumorzellen in entfernte Organe*

Metastasierung ist ein Prozess, bei dem sich Zellen aus einem Primärtumor von ihren Nachbarzellen lösen, einen mesenchymalen Charakter annehmen, in die Zirkulation übertreten, als zirkulierende Tumorzellen (CTC) migrieren, um das Gefäßsystem an einem Ort distal zum Primärtumor zu verlassen, durch einen Prozess der Rückwandlung wieder in einen Zustand mit epithelialen Charakteristika übergehen und unter Umständen in die Lage versetzt werden, als Tochtergeschwülste auszuwachsen (Obenauf & Massagué, 2015). Das Lösen aus einem Epithelverband bedingt die Aufgabe typischer epithelialer Charakteristika. Dazu gehören Zell-zu-Zell-Verbindungen wie die punktförmigen Adhäsionskontakte (Desmosomen) und die gürtelförmigen Tight Junctions (Zonulae occludentes). Letztere bedingen die Zellpolarisation in einen apikalen und einen basalen Pol. Der Verlust all dieser Merkmale ist eine Voraussetzung für Zellmigration.

Aus einem Gramm Tumorgewebe lösen sich täglich mehrere Millionen Zellen und gelangen als CTC in die Zirkulation. Dort überlebt nur ca. jede zehntausendste Zelle und verlässt anderenorts das Gefäßsystem als disseminierte Tumorzelle (DTC). An der Migration von Tumorzellen aus dem Primärtumor und der Invasion eines distalen Organs sind eine Reihe von Genprodukten involviert, von denen Plexin-B1, ein Zelloberflächenrezeptor für Semaphorine, als chemotaktischer Auslösereiz in die Kontrolle der Zellmigration einbezogen ist. In Prostatakrebs-Primärtumoren können auch somatische Missense-Mutationen im Plexin-B1 vorkommen (Wong et al., 2007). Die Bedeutung des Plexin-B1 für die Metastasierung macht es zu

einem potenziellen therapeutischen Ziel, um die letale Ausbreitung von Prostatakrebs zu blockieren (Shorning et al., 2023).

### *Epithelial-mesenchymale Transition (EMT)*

An Initiierung und Progression der Tumormetastasierung sind eine Reihe zellulärer Programme beteiligt. Unter ihnen kommt einem reversiblen biologischen Prozess, der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), die Schlüsselrolle zu. Im Zusammenwirken mit der umgekehrt verlaufenden mesenchymal-epithelialen Transition (MET) kann es letztendlich zur Bildung metastatischer Herde kommen (Liu et al., 2015). Durch das zelluläre Transdifferenzierungsprogramm werden die Tumorzellen in einen Phänotyp überführt, durch den sich ihr Migrations- und Invasionspotenzial erhöht. Das ermöglicht ihnen, Blutgefäße zu infiltrieren, sich als zirkulierende Tumorzellen (CTC) zu verbreiten und nach Extravasation andere Gewebe zu invadieren. Zudem erhöhen sich die Resistenz gegenüber Chemo- und zielgerichteten Therapien und die Abschirmung vor Immunerkennung.

Die Fähigkeit ausdifferenzierter Zellen, ihre Identität zu wechseln, ist als zelluläre Plastizität definiert, bei der ein Wechsel der Abstammung durch Transdifferenzierung, Dedifferenzierung und Umprogrammierung stattfindet (Kwan et al., 2023). Dieser Prozess umfasst die weitgehende Reorganisation des Zytoskeletts, den Verlust der epithelialen Integrität und die Annahme mesenchymaler Züge. Die EMT/MET-Plastizität ist für das „Go-or-Grow“-Prinzip (Migration oder Proliferation) von großer Bedeutung. Das setzt die dichotome Beziehung zwischen Zellmotilität und -proliferation voraus (Akhmetkaliyev et al., 2023).

Als hauptsächlicher Regulierer der EMT wurde der Transkriptionsfaktor Sox4 identifiziert. Er scheint in der epistatischen Hierarchie der EMT-Regulation ziemlich weit oben zu stehen. Sox4 kontrolliert neben der Histon-Methyltransferase EZH2 eine Reihe EMT-relevanter Gene. Das verdeutlicht bei der EMT ein erhebliches Zusammenspiel zwischen transkriptioneller und epigenetischer Kontrolle (Tiwari et al., 2013). An der epigenetischen Deregulierung verschiedener Gene der EMT ist sowohl hyper- als auch hypomethylierte DNA beteiligt (Lo et al., 2017).

Über epigenetische Modifikationen lassen sich zelluläre Verhaltensweisen regulieren, ohne dabei von der DNA-Sequenz abhängig zu sein oder diese zu beeinflussen. Schnelle und dynamische epigenetische Prozesse spielen auch im Rahmen der EMT eine wichtige Rolle beim Zell-Remodellierung, der Zell-zu-Zell-Kommunikation und der Verbindung zwischen Zellen und ihrer Umgebung (Zhang et al., 2023). Weitere Bedeutung kommt der epigenetischen Regulierung bei der

Umkehrbarkeit der EMT zu, die eine ausgedehnte Reprogrammierung der Gen-Expression bedingt (Wu et al., 2012; Tam & Weinberg, 2013).

Tumorzellen, die das EMT-Programm durchlaufen, sind durch umfassende Veränderungen auf mehreren Ebenen charakterisiert. Die Wandlung des Tumorzell-Phänotyps wird hauptsächlich von einer Gruppe maßgeblicher Transkriptionsfaktoren, durch die epigenetische Unterdrückung epithelialer Marker, die transkriptionelle Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen und durch Umstrukturierung des Zytoskeletts vorangebracht (Huang et al., 2022).

Die Schlüsselrolle bei der EMT kommt der Aktivierung des Zelladhäsionsglykoproteins N-Cadherin begleitet von der Herunterregulierung des E-Cadherins zu. Dieser Prozess wird von einem komplexen Netzwerk von Signalübertragungswegen und Transkriptionsfaktoren wie SNAI1, SNAI2, SLUG, TWIST1, ZEB1 und ZEB2 reguliert (Wang et al., 2016; Loh et al., 2019).

**Zirkulierende Tumorzellen verlieren im Rahmen der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) epitheliale Merkmale zugunsten eines eher mesenchymalen Charakters.**

### *Epithelial/mesenchymaler Hybrid-Phänotyp*

Mit der EMT wird kein dichotomes Prinzip (Alles oder Nichts) verfolgt. Die Tumorzellen wechseln nicht zwischen zwei Varianten hin und her – entweder endothelialer oder mesenchymaler Zustand. Sie können auch auf der Ebene eines hybriden Phänotyps (epithelial/mesenchymal [E/M]) stehen bleiben (Armstrong et al., 2011). Tatsächlich entsteht durch die EMT eine breitgefächerte Reihe hybrider Zwischenstufen, die sowohl epitheliale als auch mesenchymale Merkmale in unterschiedlicher Verteilung in sich vereinen (Canciello et al., 2022). Die resultierenden Zellen mit gemischt epithelialen (adhäsiven) und mesenchymalen (migratorischen) Eigenschaften, sind in der Lage, sich vom Primärtumor kollektiv als Zellcluster zu lösen und in die Zirkulation zu gelangen (Wu et al., 2015). Solche Cluster zirkulierender Tumorzellen können apoptoseresistenter sein und ein höheres tumorinduzierendes Potenzial besitzen als gänzlich in den mesenchymalen Phänotyp übergegangene solitär zirkulierende Tumorzellen (Jolly et al., 2015).

Lange Zeit stellte sich die Frage nach der Art von Tumorzellen, aus denen Metastasen hervorgehen. Den üblichen Modellen entsprechend wurde davon ausgegangen, dass Metastasen die Aussaat einzelner Zellen aus dem Primärtumor sind. Entgegen dieser Vorstellung mehren sich Indizien, die auch für eine kollektive Invasion von Tumorzellen sprechen, deren Migration zu Clustern vereint stattfindet (Cheung & Ewald, 2016).

Die Plastizität befähigt Tumorzellen mit einem E/M-Hybrid-Phänotyp, sich im Disseminierungsprozess am

besten unterschiedlichen Umgebungen anzupassen. Diese für die Tumordissemination entscheidende Voraussetzung ist in gemeinsam übersiedelnden Zellen am weitgehendsten ausgeprägt und macht die E/M-Hybridzellen zu den eigentlichen „Übeltätern“ bei der Metastasierung (Jolly et al., 2015).

### *Rolle des E/M-Hybrid-Phänotyps bei der Immunflucht*

Bei Krebszellen ist die Disposition zur Proliferation, der Sensitivität gegenüber Medikamenten und dem Ansprechen auf Apoptose-Signale im epithelialen Zustand am höchsten ausgeprägt. Dagegen überwiegen im mesenchymalen Stadium die Resistenz gegenüber Medikamenten, die Fähigkeit zur Invasion und die Immunflucht. Dabei bedienen sich Krebszellen diverser Strategien, um der Immunüberwachung zu entgehen, wie auch einer durch adaptive Tumor-Neoantigene bewirkter Antitumor-Immunität (Brabletz et al., 2021).

Persistierende medikamenten- und immuntolerante Zellen entstehen nicht nur durch Mutation, sondern können sich auch durch phänotypische Plastizität und vom Zufall abhängige Zell-zu-Zell-Variabilität herausbilden (Jolly et al., 2018). Insofern hat der hybride E/M-Zustand immunmodulierende Effekte. Von der verwickelten gegenseitigen Beeinflussung zwischen hybriden E/M-Hybrid- und Immunzellen sind biologische Prozesse wie Invasion, Metastasierung und Regeneration betroffen (Canciello et al., 2022).

Die EMT ist auch ein Faktor, der bei der Resistenz gegenüber Immuntherapien mitwirkt (Soundararajan et al., 2019). Denn Krebszellen machen sich die EMT zunutze, indem sie sich der Erkennung durch die Immunabwehr entziehen. Hierbei wird die Expression des PD-L1- und verschiedener anderer Immuncheckpoint-Liganden auf direkte Weise von der EMT reguliert (Chen et al., 2014). Insofern wird angenommen, dass die EMT eine Immuncheckpoint-abhängige Resistenz gegenüber Anti-Tumormunität herbeiführt. Durch die Redundanz mehrerer Immuncheckpoints können Krebszellen durch die EMT gegenüber Therapien, die gegen einen oder wenige Checkpoints wie Anti-PD-L1 und Anti-CTLA4 gerichtet sind, unresponsiv sein. Ferner wird die Rekrutierung tumor-assoziiertes Makrophagen durch die EMT in Gang gebracht, die ihrerseits Resistenz gegenüber Immuntherapien vermitteln können (Dong et al., 2018; Soundararajan et al., 2019).

Die E/M-Hybridzellen können der Tötung durch zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) oder natürliche Killerzellen (NK) ausweichen. Zu den hauptsächlichen Mechanismen dabei gehören die Herunterregulierung des die natürlichen Killerzellen aktivierenden Liganden NKG2D auf der Oberfläche von E/M-Hybridzellen sowie die In-

hibition der Antigen-präsentierenden Funktion (Mullins et al., 2022).

Zirkulierende hybride E/M-Tumorzellen kommen mit Immunzellen in unmittelbarem Kontakt. Dabei verleiht ihnen die E/M-Plastizität Resistenz gegenüber der Zytotoxizität des Anti-Tumor-Immunansprechens, indem sie aus der Plastizität von Immunzellen unter Entstehung eines weniger immunkompetenten Phänotyps Nutzen ziehen. Dieses Zusammenwirken bewirkt in Lösung und bei Kontakt die gegenseitige Beeinflussung von E/M-Plastizität und Immunzellen. Im Allgemeinen führt das Wechselspiel zur Immunsuppression (Mullins et al., 2022).

### *Metastasierung bedingt Anoikis-Resistenz*

Geht Epithelzellen die Bindung zu anderen Zellen oder zur extrazellulären Matrix verloren, unterziehen sie sich einer speziellen Art des programmierten Zelltods, die als Anoikis („Wohnungslosigkeit“) bezeichnet wird (Paoli et al., 2013; Begemann et al., 2018; Nepali & Kyprianou, 2023). Daraus resultiert, dass die von einer Primärläsion abgelöste Zellen nur dann als zirkulierende Tumorzellen überleben und unter Umständen zur Metastasierung führen können, wenn sie sich der Anoikis entziehen (Paoli et al., 2013; Yu et al., 2022; Liu et al., 2023).

Die Initiation und der Ablauf der Anoikis erfolgen über eine Reihe von Signalwegen, die letztlich alle auf die Aktivierung von Caspasen und nachgeschaltete molekulare Prozesse hinauslaufen. Deren Bestimmung ist es, mittels aktivierten Endonukleasen und DNA-Fragmentierung den Zelltod herbeizuführen. Die Auslösung des Anoikis-Programms erfolgt bei Fehlen des Kontakts zur extrazellulären Matrix durch das Zusammenspiel von zwei apoptotischen Signalwegen: Störung der Mitochondrien (intrinsischer Signalweg) und das Auslösen der Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche (extrinsischer Signalweg) (Grossmann, 2002; Paoli et al., 2013).

An der Entwicklung von Anoikis-Resistenz ist eine Reihe verschiedener Mechanismen beteiligt. Diese umfassen in erster Linie den Wechsel der Adhäsionsrezeptoren, der es den disseminierten Tumorzellen möglich macht, in unterschiedlichen Nischen zu wachsen. Ferner gehören dazu die Aktivierung einer Fülle von Überlebenssignalen, die Mobilisierung von Onkogenen, die Überexpression von Wachstumsfaktor-Rezeptoren und die Heraufregulierung von Schlüsselenzymen der Signalübertragungswege von Wachstumsfaktor-Rezeptoren oder Integrinen (Paoli et al., 2013).

Auch der Tumormikroumgebung wurde eine Beteiligung an der Entwicklung von Anoikis-Resistenz beigegeben. Diese Mikroumgebung eines Prostata Tumors

ist eine höchst dynamische Landschaft, in der Anoikis-Resistenz durch das Gleichgewicht zwischen der Androgen-Signalwirkung, der Zellplastizität, der epithelial-mesenchymalen Transition, Interaktionen der extrazellulären Matrix, der Remodellierung des Aktin-Zytoskeletts wie auch durch metabolische Veränderungen vermittelt wird (Paoli et al., 2013).

Beim Loslösen der Tumorzellen von der extrazellulären Matrix spielt das die Zellmigration induzierende Protein (CEMIP) eine entscheidende Rolle für Autophagie-Modulation und die Übertragung von Anoikis-Resistenz (Yu et al., 2022a/b). Die Aktivität des Hyaluron-bindenden CEMIP hat sich als ein bedeutsames Protein herausgestellt, das eine zuträgliche Umgebung für die epithelial-mesenchymale Transition und die Zellmigration schafft (Spataro et al., 2023).

### Homing ins Knochenmark

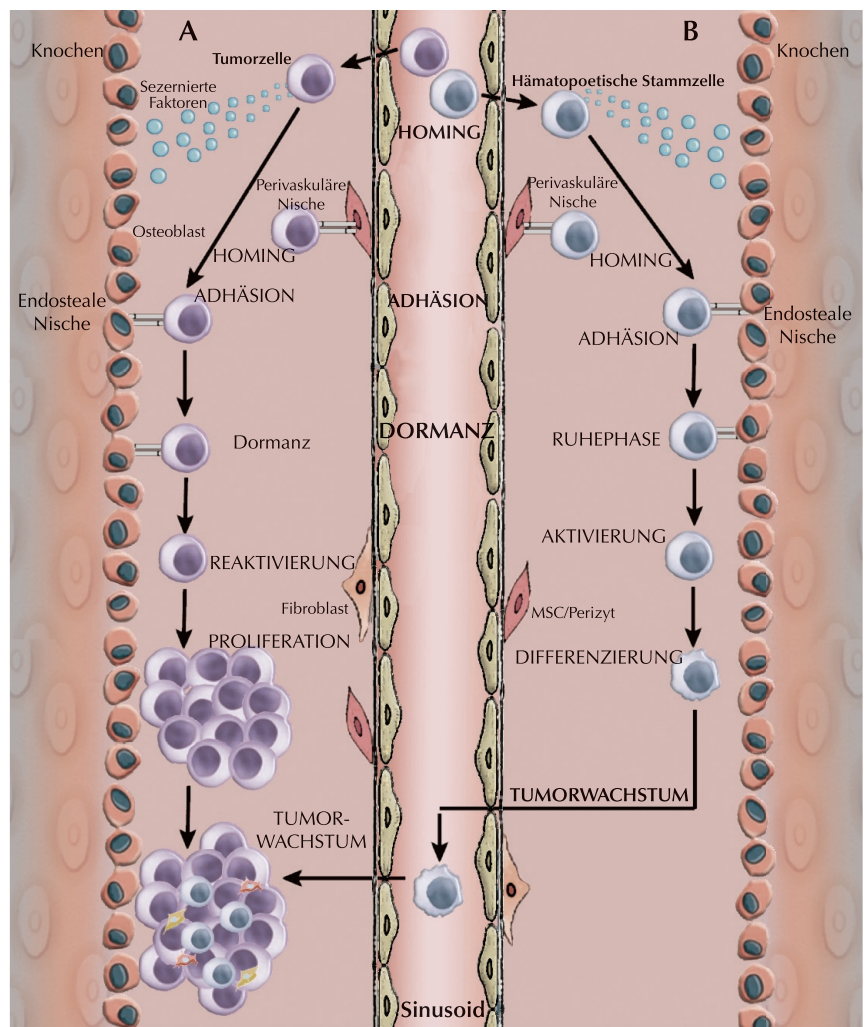
Seit längerem ist bekannt, dass Organe einer zukünftigen Metastasierung der Aufnahme zirkulierender Tumorzellen nicht passiv entgegensehen. Denn bevor Tumorzellen einen Metastasenort in entfernten Organen erreichen, wurde dieser bereits vom Primärtumor zur Bildung von Mikroumgebungen veranlasst, die für das Überleben und das Auswachsen zur Metastase förderlich sind. Die ausgedehnten Effekte von Tumoren werden dabei großenteils durch systemische und lokale Immunsuppression der osteotropen Disseminationsziele erreicht (Patras et al., 2023). Solche Mikroumgebungen werden als prämetastatische Nischen bezeichnet (Peinado et al., 2017).

Für zirkulierende Prostatakarzinomzellen mit besonderer Affinität zum Skelett ist die Extravasation ins Knochenmark insofern erleichtert, als die sinusoiden Gefäße des Knochens ein diskontinuierliches Endothel besitzen, das zirkulierenden Tumorzellen eine ungehinderte Passage ins Knochenmark und umgekehrt reifen Blutzellen aus dem Knochenmark in die Zirkulation ermöglicht. Zielort im Knochenmark sind spezialisierte perivaskuläre und endosteale Nischen (Abb. 1). Diese Nischen sind durch verschiedene Zellarten, wie mesenchymale Stammzellen, Entzündungszellen und Immunzellen umgeben. Die Stromazellen wechselwirken über vielfache biologische Signale nach parakrinem Muster mit Prostatakrebs-Stammzellen [27, 28] (Yao & Zhang, 2022).

In den Primärtumoren sezernieren Krebszellen mehrere Chemokine und Zytokine, die

via Exosomen mit einem Durchmesser von 30–150 nm ins Knochenmark gelangen, um am Metastasenort Tumor-assoziierte Makrophagen (TAM), Tumor-assoziierte neutrophile Granulozyten (TAN), myeloide Suppressorzellen (MDSC) und regulatorische T (T<sub>Reg</sub>)-Zellen zu mobilisieren. Diese Immunzellen supprimieren die zytotoxischen Funktionen der natürlichen Killerzellen und der CD8<sup>+</sup> T-Zellen (Kitamura et al., 2015).

Wenn die Tumorzellen – entsprechend der Seed-and-Soil-Theorie – als Seeds und die prä-metastatische Nischen als Soil betrachtet werden, sind die Exosomen vom Primärtumor so etwas wie Düngemittel, die Ödland fruchtbar machen, und die Kolonisierung durch Tumorzellen erleichtern. Dabei ist das Priming der prämetastatischen Nischen ein stufenweiser Pro-



**Abb. 1:** Rolle der hämatopoetischen Stammzell-Nische (A) bei der Knochenmetastasierung und (B) bei der Aufrechterhaltung des Stammzellpotentials und der Selbsterneuerung. Homing der disseminierten Tumorzellen (DTC) und der HSC in die endostealen und perivaskulären Nischen, in denen sie an Osteoblasten bzw. mesenchymale Stammzellen (MSC) anhaften. Sie verweilen in Dormanz bzw. im Ruhezustand. Tumorzellen können späterhin aktiviert werden, proliferieren und zu Knochenmetastasen anwachsen, während HSC zu Immunzellen differenzieren und in die Zirkulation übertreten (mod. nach Graham & Quian, 2018).

zess, der neben der Immunsuppression das Hochregulieren inflammatorischer Moleküle, die Erhöhung der Angiogenese sowie der vaskulären Permeabilität und das Remodellierung der Matrix umfasst (Guo et al., 2019).

Der Homing-Prozess disseminierter Tumorzellen ins Knochenmark zu den endostealen und perivaskulären Nischen wird maßgeblich durch Chemotaxis über die Achse CXCL12-CXCR4-(Chemokinligand/-rezeptor) vermittelt (Shiozawa et al., 2011). Darin besteht auch eine der hauptsächlichen Interaktionen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und der perivaskulären Nische dar (Jung et al., 2006). Um zirkulierenden Tumorzellen die Migration zu den Nischen und das Homing ins Knochenmark zu vermitteln interagiert der Ligand CXCL12 aus den Osteoblasten und den mesenchymalen Stromazellen an den endostealen und perivaskulären Nischen mit den Rezeptoren CXCR4 bzw. CD146 (Shiozawa et al., 2011; Graham & Quian, 2018).

### Disseminierte Tumorzellen in Dormanz

Tumor-Dormanz kann im eigentlichen Sinne als eine Phase des Wachstumsstillstands in der Entwicklung maligner Tumore aufgefasst werden. Andererseits wird der Begriff Tumor-Dormanz vorwiegend im Sinne einer zur Metastasenbildung führenden Dormanz verwendet. Das weist auf eine länger andauernde Periode klinischer Krankheitsfreiheit zwischen der Erstbehandlung des Primärtumors und der Manifestation eines Rezidivs – zumeist als metastasierte Krankheit – hin, wie sie gemeinhin beim Prostatakarzinom auftritt. Daraus ist zu schließen, dass sich Zellen aus dem Primärtumor zu

einem frühen Zeitpunkt gelöst haben, um an entfernter Stelle – überwiegend im Knochenmark – in einem Wachstumsstillstand zu überdauern, bis sie letztlich in Form Metastasen bildender „Keimzellen“ reaktiviert werden. Neben der Tumorzell-Dormanz wurde auch die Dormanz einer Tumormasse beschrieben. Bei der Dormanz einer Tumormasse wird von einem Gleichgewichtszustand zwischen Proliferation und Apoptose in subklinischen Mikrometastasen ausgegangen.

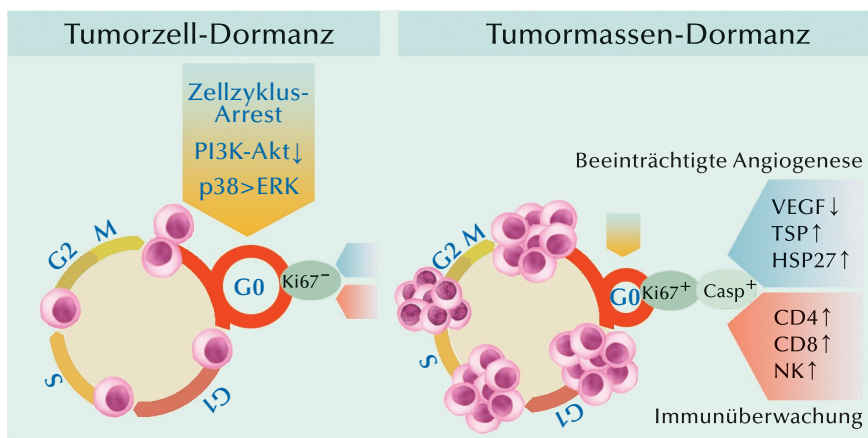
Tumorzell-Dormanz beschreibt einen Zustand, in dem einzelne Tumorzellen zum Teil über viele Jahre hinweg in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus verharren. Der Zellzyklus-Arrest lässt sich an der Supprimierung des Proliferationsmarkers Ki67 erkennen (Abb. 2) (Gomis & Gawrzak, 2017).

Die Absiedelung von DTC im Knochen kann bereits in frühen Stadien eines Prostatakarzinoms stattfinden. Solche Zellen gehen zunächst in eine Art Schlafzustand (Dormanz) über. Von dem noch nicht recht verstandenen Dormanz-Prozess konnten zumindest einige beteiligte Gene bzw. ihre Proteinprodukte identifiziert werden: Das Knochenmorphogenetische Protein 7, ein Mitglied der TGF- $\beta$ -Überfamilie, der transformierende Wachstumsfaktor  $\beta$  2, das knochenmorphogenetische Protein 3B und CD118, eine Untereinheit des Rezeptors für den Leukämie-Hemmfaktor (Yu-Lee et al., 2018). Bis zur Entwicklung von Metastasen – wenn überhaupt – vergehen oft viele Jahre oder gar Jahrzehnte (Jinnah et al., 2018).

Bei den noch nicht völlig aufgeklärten Reaktivierungsmechanismen der in Dormanz verharrenden DTC wird über deren molekulare Wechselwirkungen mit der Mikroumgebung im Knochenmark spekuliert. Kommt es zur Reaktivierung, proliferieren die DTC und entwickeln sich zu Makrometastasen. Hieran ist neben einer Reihe anderer Faktoren der von mesenchymalen Stammzellen produzierte transformierende Wachstumsfaktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) involviert. Durch Blockieren des TGF- $\beta$  lässt sich die proonkogene Funktion der mesenchymalen Stammzellen abschwächen (Ye et al., 2012).

### Osteomimikry

In der frühen Besiedlungsphase ist das Überleben disseminierter Tumorzellen im Knochenmilieu eine Frage des Tarnens und Täuschens. Für die Tumorzellen ist das Ansiedeln in der prämetastatischen Nische im Wechselspiel mit dem Wirtorgan mittels Osteomimikry deutlich erleichtert. Unter dieser Tarnung wird die Fähigkeit verstanden, sich einer ortsansässigen Knochenzelle (z.B. Osteoblast) anzugleichen, und so unerkant die Physiolo-



**Abb. 2:** Mechanismen der zur Metastasierung führenden Tumorzell-Dormanz und Tumormassen-Dormanz. An der Induktion und Aufrechterhaltung von Dormanz sind zelluläre (gelb), angiogenetische (blau) und immunologische (rot) Mechanismen beteiligt, die zur Dormanz jeweils in unterschiedlichem Maße beitragen. Bei zellulärer Dormanz liegt ein Zellzyklus-Arrest vor. Bei Tumormassen-Dormanz sind Proliferations- und Apoptose-Rate ausgeglichen. Ki67<sup>-</sup> weist auf eine arretrierte Zelle, Ki67<sup>+</sup> auf eine proliferierende Zelle und Casp<sup>+</sup> auf eine Apoptose hin (nach Gomis & Gawrzak, 2017)

gie des Knochens zu intrudieren (Rucci & Teti, 2018; Ölken et al., 2022).

Um sich der Mikroumgebung des Knochens anzupassen, müssen Tumorzellen knochenbezogene Gene exprimieren. Das ermöglicht den osteotropen Tumorzellen, sich im neuen Umfeld zu „verstecken“, so dass sie ungestört im Knochengewebe wachsen können und die Knochen-Homöostase auf dramatische Art und Weise schädigen. Das Aneignen von Osteomimikry ist ein mehrstufiger Prozess, durch den sich Krebszellen eine osteoblastartige Gen-Expression mit dem entsprechenden Proteinprofil aneignen. Außer der Expression der Matrix-Proteine des Knochens, die als ein markantes Kennzeichen der Osteoblast-Mimikry gelten können, wurden im Laufe der Zeit verschiedene andere mit der Osteoblast-Physiologie im Zusammenhang stehende Moleküle identifiziert, die als wesentliche Mediatoren dieses Täuschungsmanövers fungieren. Dazu gehören osteomimetische Transkriptionsfaktoren, Osteoklast-regulierende Faktoren und osteogene Signalwege (Maurizi & Rucci, 2022).

Vorklinische Daten haben erkennen lassen, dass in der Prostatakrebs-Zelllinie PC3, wenn sie auf Kollagen 1, dem häufigsten Strukturprotein der Knochenmatrix, ausgesät werden, die Expression osteoblastartiger Gene durch die Überexpression des kanonischen Wnt-Signalwegsmoleküls SFRP2 (Secreted Frizzled-Related Protein 2) erhöht wird. Dies weist SFRP2 als ein Schlüsselement im Rahmen der Osteomimikry aus, durch das Prostatakrebszellen in der prämetastatischen Nische in einem frühen Zeitpunkt der Metastasierung überleben (Ölken et al., 2022).

Die Tarnung als Knochenzellen findet offenbar bereits auf dem Weg in den Knochen statt. In zirkulierenden Tumorzellen von Männern mit mCRPC ließen sich genomische und phänotypische Merkmale der Osteomimikry nachweisen. Dies könnte zur intraläsionalen Aufnahme von Radium-223 und der daraus resultierenden Bestrahlung des Tumors beitragen (Armstrong et al., 2018).

### *Rolle mesenchymaler Stromazellen bei der Entwicklung von Knochenmetastasen*

Mesenchymale Stammzellen (auch als mesenchymale Stromazellen bezeichnet) sind eine zur Selbsterneuerung und der Differenzierung in Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten, Myozyten und Neuronen befähigte Zellpopulation (Chulpanova et al., 2020). Sie sind am Aufbauprozess der prämetastatischen Nischen beteiligt.

Das Tumormikromilieu aus mesenchymalen Stromazellen, der Gefäßversorgung, der extrazellulären Matrix und infiltrierten Immunzellen fungiert als we-

sentlicher Akteur bei allen Stufen der Knochenmetastasierung. An der Modulation der Tumormikroumgebung sind mesenchymale Stammzellen entscheidend beteiligt. Ihnen wird die Fähigkeit zugesprochen, den finalen Bestimmungsort der Tumorzelle festzulegen (Aravindhan et al., 2021). Mesenchymale Stromazellen in der Tumor-Mikroumgebung (mesenchymale Stammzellen, Perizyten, Fibroblasten und Osteoblasten) lassen sich anhand ihrer spezifischen Zellmarker-Spektren unterscheiden. Von ihnen stellen mesenchymale Stammzellen im Knochen eine zahlenmäßig untergeordnete Population dar (0,001–0,01% aller Zellen), die sich am besten anhand des Stammzellmarkers Nestin identifizieren lässt (Xie et al., 2015).

Die Knochenhomöostase wird durch den Osteoklasten-bedingten Knochenabbau und osteoblastisches Wachstum aufrechterhalten. Dieses Gleichgewicht kann bei Prostatakrebspatienten mit Knochenmetastasen infolge der gemischt osteolytisch und osteoblastisch aktiven Läsionen gestört sein. Aktiv beteiligt ist dabei die Differenzierung reifer mesenchymaler Stammzellen in knochenbildende Osteoblasten (Fritz et al., 2011).

Mesenchymale Stammzellen können je nach Krebsstadium und Gewebe-Umfeld sowohl pro- als auch antitumorigen wirken (Rhee et al., 2015). Bei der Metastasierung in den Knochen wirken die mesenchymalen Stammzellen protumorigen, indem sie den Tumorzellen das Überleben im Knochenmark und den Übergang in Dormanz erleichtern. Eine ihrer Hauptaufgaben ist die Vorbereitung perivaskulärer und endostealer „Mikrologen“ mit einem für die Blutbildung zuträglichen Milieu. Diese als hämatopoetische Stammzellnische bezeichneten Plätze werden bei Prostatakrebs-Patienten häufig von disseminierten Tumorzellen in Konkurrenz zu den hämatopoetischen Stammzellen besetzt (**Abb. 1**) (Graham & Quian, 2018).

Mesenchymale Stammzellen können von Tumorzellen über extrazelluläre Vesikel von normal-trophisch zu pro-tumoral umfunktioniert werden. Als Folge dieser Veränderung beeinflussen extrazelluläre Vesikel von umprogrammierten mesenchymalen Stammzellen andere Zellen wie Fibroblasten, Immun- und Endothelzellen aus der Tumormikroumgebung. Von den bisher nicht ganz verstandenen Mechanismen, die dem Einfluss der mesenchymalen Stammzellen auf die Karzinogenese zugrunde liegen, wird angenommen, dass sie in die verwickelte Beziehung mesenchymaler Stammzellen mit dem Immunsystem eingebunden sind. Diese Beziehung ist an die heterogene Tumormikroumgebung und das Zytokinprofil gekoppelt (Tesiye et al., 2022; Gilazieva et al., 2022).

Als molekulare Grundlage der Rekrutierung mesenchymaler Stammzellen in Prostata Tumoren und der Prozesse, die zur Metastasierung führen, wurde die Koppelung der Aktivitäten auf den Achsen der Che-

mokin-Liganden CXCL12 und CXCL16 mit ihren Rezeptoren CXCR4 bzw. CXCR6 ermittelt (Jung et al., 2013). Untersuchungen von McGuire et al. (2021) ergaben, dass von mesenchymalen Stammzellen stammendes Interleukin-28 (IL-28) bei Prostatakrebszellen Apoptose auslöst. Das erfolgt über Signaltransduktion auf dem IL-28-Rezeptor-Alpha-STAT1-Reaktionsweg. Bei chronischer Exposition kommt es jedoch zur Selektion von Prostatakrebszellen, die gegenüber IL-28-induzierter Apoptose und Behandlungsformen wie Docetaxel-Chemotherapie refraktär sind. Das deutet darauf hin, dass STAT3-Inhibitoren zur Supprimierung der Transkription 3 das Ansprechen von Prostatakrebszellen auf die Chemotherapie wiederherstellen könnten.

### *Rolle von Krebsstammzellen bei der Metastasierung in den Knochen*

Etlche Untersuchungen zellulärer und molekularer Mechanismen im Rahmen der Metastasierung von Prostatakrebs in das Skelettsystem konzentrieren sich auf eine Rolle der Stammzellfähigkeit von Knochenmetastasen (Harris & Kerr, 2017; Roato & Ferracini, 2018; Yao & Zhang, 2022). Bei der Krebsstammzell-Hypothese wird davon ausgegangen, dass Tumore zu ihrer Aufrechterhaltung ein Reservoir an klonalen und selbsterneuernden Zellen enthalten. Solche Zellen können offenbar die meisten Therapien überleben und danach den Tumor neu aufbauen, so dass an dieses Konzept pathophysiologische und therapeutische Konsequenzen für Rezidive und Metastasierung geknüpft sind.

Bei der Untersuchung von Prostatakrebs-Stammzellen beginnen die Schwierigkeiten vielfach bereits beim Auffinden von Krebsstammzellen in Knochenmarkpunktionen und dem Nachweis der Stammzellfähigkeit. Der Phänotyp von Prostatakrebs-Stammzellen war mit  $CD44^{+}/\alpha_2\beta_1^{\text{hoch}}/CD133^{+}$  charakterisiert worden (Collins et al., 2005). Allerdings ließ sich in elf zusammengehörenden Biopsien des Primärtumors und des Knochenmarks von Prostatakrebs-Patienten immunhistochemisch keine Kolonisierung durch Tumorzellen mit dieser etablierten Signatur nachweisen. Andererseits war der vermeintliche Krebsstammzellmarker CD44 auf Knochenmetastasen erheblich häufiger als in den Primärtumoren exprimiert. Etwa 50% der Proben aus dem Knochenmark waren CD133-positiv (Eaton et al., 2010). Insbesondere das CD133-Antigen gilt in einer Großzahl von Studien als hauptsächlicher Marker für die Stammzellfähigkeit der Prostatakrebs-Stammzellen (Yang et al., 2022).

An der Tumorprogression vom Primärort zu regionalen Lymphknoten und an der Fernmetastasierung sind vielfältige Signalübertragungswege zwischen Epithelzellen, Stromazellen, der extrazellulären Matrix und

der Mikroumgebung des Prostatumors beteiligt (Wolf et al., 2022). Insofern gehen Bestrebungen dahin, die Wechselwirkung zwischen den Tumorzellen und der Mikroumgebung zu unterbinden, um so der Tumordissemination vorzubeugen (Yang et al., 2020).

### *Mikromilieu der Leber schützt Prostatakrebsmetastasen vor Chemotherapie-induzierten Zelltodsignalen*

Patienten mit CRPC haben bei einer Metastasierung in die Leber das höchste Letalitätsrisiko zu gewärtigen (Halabi et al., 2016). In der Analyse eines Einzelzentrums betrug die Rate an Lebermetastasen bei metastasiertem Prostatakrebs 4,3 %. Die überwiegend kastrationsrefraktären Patienten erreichten eine mediane Gesamtüberlebenszeit von sechs Monaten, während sie bei Hormontherapie-naiven Fällen 38 Monate erreichte (Wang et al., 2014). In einer großen Autopsie-Studie wurden bei 35% der Fälle mit Prostatakrebs hämatogene Metastasen gefunden, von denen 25% zu Lebermetastasen geführt hatten (Bubendorf et al., 2000).

Bei Prostatakarzinom-Metastasen, die sich in der Leber absiedeln, kommt es im hepatischen Mikromilieu erneut zum Wechsel des Phänotyps. Durch die dabei zurückerworbenen epithelialen Eigenschaften der Prostatazellen wird eine Resistenz gegenüber Zelltod (Apoptose)-auslösenden Signalen hervorgerufen. Entscheidend hierfür ist die Reexpression des E-Cadherins (Ma et al., 2016).

*jfs* ◀

Akhmetkaliyev A, Alibrahim N, Shafiee D, Tulchinsky E, 2023. EMT/MET plasticity in cancer and Go-or-Grow decisions in quiescence: the two sides of the same coin? *Mol Cancer* 22:90.

Aravindhan S, Ejam SS, Lafra MH, et al. 2021. Mesenchymal stem cells and cancer therapy: insights into targeting the tumour vasculature. *Cancer Cell Int* 21:

Armstrong AJ, Marengo MS, Oltean S, et al. 2011. Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. *Mol Cancer Res* 9:997-1007.

Armstrong AJ, Gupta S, Healy P, et al. 2018. Genomic and phenotypic evidence for prostate cancer osteomimicry in circulating tumor cells from men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223. *J Clin Oncol* 36(6. suppl):160-160.

Begemann D, Anastos H, Kyprianou N, 2018. Cell death under epithelial-mesenchymal transition control in prostate cancer therapeutic response. *Int J Urol* 25:318–326.

Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. 2000. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31: 578-583.

Canciello A, Cerveró-Varona A, Peserico A, et al. 2022. "In medio stat virtus": Insights into hybrid E/M phenotypic attitudes. *Front Cell Dev Biol* 10:1038841.

Chen L, Gibbons DL, Goswami S, et al. 2014. Metastasis is regulated via microRNA-200/ZEB1 axis control of tumour cell PD-L1 expression and intratumoral immunosuppression. *Nat Commun* 5. 5241.

- Cheung KJ, Ewald AJ, 2016. A collective route to metastasis: seeding by tumor cell clusters. *Science* 352:167–169.
- Chulpanova DS, Solovyeva VV, James V, et al. 2020. Human mesenchymal stem cells overexpressing interleukin 2 can suppress proliferation of neuroblastoma cells in co-culture and activate mononuclear cells in vitro. *Bioengineering* 7, 59.
- Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. 2005. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 65:10946–10951.
- Dong P, Xiong Y, Yue J, et al. 2018. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: Beyond immune evasion. *Front Oncol* 8: 386.
- Eaton CL, Colombel M, van der Pluijm G, et al. 2010. Evaluation of the frequency of putative prostate cancer stem cells in primary and metastatic prostate cancer. *Prostate* 70:875–882.
- Fritz V, Brondello JM, Gordeladze JO, et al. 2011. Bone-metastatic prostate carcinoma favors mesenchymal stem cell differentiation toward osteoblasts and reduces their osteoclastogenic potential. *J Cell Biochem* 112:3234–3245.
- Gilazieva Z, Ponomarev A, Rizvanov A, Solovyeva V, 2022. The dual role of mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in carcinogenesis. *Biology* 11, 813.
- Gomis RR, Gawrzak S, 2017. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol* 11: 62–78.
- Graham N, Qian BZ, 2018. Mesenchymal stromal cells: emerging roles in bone metastasis. *Int J Mol Sci* 19, 1121.
- Grossmann J, 2002. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis—Anoikis”. *Apoptosis* 7:247–260.
- Guo Y, Ji X, Liu J, et al. 2019. Effects of exosomes on pre-metastatic niche formation in tumors. *Mol Cancer* 8:39.
- Halabi S, Kelly WK, Ma H, et al. 2016. Meta-analysis evaluating the impact of site of metastasis on overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 34:1652–1659.
- Harris KS, Kerr BA, 2017. Prostate cancer stem cell markers drive progression, therapeutic resistance, and bone metastasis. *Stem Cells Int* 2017:8629234.
- Huang Z, Zhang Z, Zhou C, et al. 2022. Epithelial–mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. *Front Ecol* 11:1077902.
- Jinnah AH, Zacks BC, Gwam CU, A. Kerr BA, 2018. Emerging and established models of bone metastasis. *Cancers (Basel)* 10.pii:E176.
- Jolly MK, Boareto M, Huang B, et al. 2015. Implications of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype in metastasis. *Front Oncol* 5:155.
- Jolly MK, Kulkarni P, Weninger K, et al. 2018. Phenotypic plasticity, bet-hedging, and androgen independence in prostate cancer: Role of non-genetic heterogeneity. *Front Oncol* 8:50.
- Jung Y, Wang J, Schneider A, et al. 2006. Regulation of SDF-1 (CXCL12) production by osteoblasts; a possible mechanism for stem cell homing. *Bone* 38:497–508.
- Jung Y, Kim JK, Shiozawa Y, et al. 2013. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis. *Nat Commun* 4:1795.
- Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW, 2015. Immune cell promotion of metastasis. *Nat Rev Immunol* 15:73–86.
- Kwan EK, Flowers J, Ming X, 2023. Dynamic equilibrium of cellular plasticity: The origin of diseases. *Front Ecol* 11:1077902.
- La Manna F, Karkampouna S, Zoni E, et al. 2019. Metastases in prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 9:a033688.
- Liu H, Zhang X, Li J, et al. 2015. The biological and clinical importance of epithelial-mesenchymal transition in circulating tumor cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 141:189–201.
- Liu Y, Hu G, Li Y, et al. 2023. Research on the biological mechanism and potential application of CEMIP. *Front Immunol* 14, 2023.
- Lo UG, Lee CF, Lee MS, Hsieh JT, 2017. The role and mechanism of epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer progression. *Int J Mol Sci* 18:2079.
- Loh CY, Cha JY, Tang TF, et al. 2019. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges. *Cells* 8: 1118.
- Ma B, Wheeler SE, Clark AM, et al. 2016. Liver protects metastatic prostate cancer from induced death by activating E-cadherin. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.28755
- Maurizi A, Rucci N, 2022. Chapter 11 – Osteomimicry: old concepts and new findings. In *Bone: Sarcomas and Bone Metastases - from Bench to Bedside*. pp. 129–143.
- McGuire JJ, Frieling JS, Lo CH, et al. 2021. Mesenchymal stem cell-derived interleukin-28 drives the selection of apoptosis resistant bone metastatic prostate cancer. *Nat Commun* 12:723.
- Mullins R, Pal A, Barrett TF, et al. 2022. Epithelial-mesenchymal plasticity in tumor immune evasion. *Cancer Res* 63110:2329–2343.
- Nepali PR, Kyprianou N, 2023. Anoikis in phenotypic reprogramming of the prostate tumor microenvironment. *Front Endocrinol* 14:1160267.
- Obenauf AC, Massagué J, 2015. Surviving at a distance: organ specific metastasis. *Trends Cancer* 1:76–91.
- Paget S, 1889. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1:571–573.
- Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P, 2013. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 1833:3481–3498.
- Patras L, Shaashua L, Matei I, Lyden D, 2023. Immune determinants of the pre-metastatic niche. *Cancer Cell* 41:546–572.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. 2017. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer* 17:302–317.
- Ölken EA, Aszodi A, Taipaleenmäki H, et al. 2022. SFRP2 Overexpression induces an osteoblast-like phenotype in prostate cancer cells. *Cells* 11, 4081.
- Pienta KJ, Robertson BA, Coffey DS, Taichman RS, 2013. The cancer diaspora: metastasis beyond the seed and soil hypothesis. *Clin Cancer Res* 19:5849–5855.
- Reyes DK, Pienta KJ, 2015. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 8:8491–8524.
- Rhee KJ, Lee JI, Eom YW, 2015. Mesenchymal stem cell-mediated effects of tumor support or suppression. *Int J Mol Sci* 16:30015–30033.
- Roato I, Ferracini R, 2018. Cancer stem cells, bone and tumor microenvironment: key players in bone metastases. *Cancers (Basel)* 10. pii: E56.
- Rucci N, Teti A, 2018. Osteomimicry: how the seed grows in the soil. *Calcif Tissue Int* 102:131–140.
- Shorning B, Trent N, Griffiths DF, et al. 2023. Plexin-B1 mutation drives metastasis updates in prostate cancer mouse models. *Cancer Res Commun* 3:444–458.
- Soundararajan R, Fradette JJ, Konen JM, et al. 2019. Targeting the interplay between epithelial-to-mesenchymal-transition and the immune system for effective immunotherapy. *Cancers* 11:714.
- Spataro S, Guerra C, Cavalli A, et al. 2023. CEMIP (HYBID, KIAA1199): structure, function and expression in health and disease. *FEBS J* 290: 3946–3962.
- Tam WL, Weinberg RA, 2013. The epigenetics of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Nat Med* 19:1438–1449.
- Tesiyer MR, Kia ZA, Rajabi-Maham H, 2022. Mesenchymal stem cells and prostate cancer: A concise review of therapeutic potentials and biological aspects. *Stem Cell Res* 63: 102864.
- Tiwari N, Tiwari VK, Waldmeier L, et al. 2013. Sox4 is a master regulator of epithelial-mesenchymal transition by controlling Ezh2 expression and epigenetic reprogramming. *Cancer Cell* 23:768–783.
- Wang H, Li B, Zhang P, et al. 2014. Clinical characteristics and prognostic factors of prostate cancer with liver metastases. *Tumour Biol* 35: 595–601.
- Wang M, Ren D., Guo W, et al. 2016. N-cadherin promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like traits via erbB signaling in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 48:595–606.
- Wolf J, Gratzke C, Wolf P, 2022. Prostate cancer stem cells: Clinical aspects and targeted therapies. *Front Oncol* 12:935715.
- Wong OG, Nitkunan T, Oinuma I, et al. 2007. Plexin-B1 mutations in prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:19040–19045.
- Wu CY, Tsai YP, Wu M, et al. 2012. Epigenetic reprogramming and post-transcriptional regulation during the epithelial–mesenchymal transition. *Trends Genet* 28:454–463.
- Wu S, Liu S, Liu Z, et al. 2015. Classification of circulating tumor cells by epithelial-mesenchymal transition markers. *PLoS One* 10:e0123976.
- Xie L, Zeng X, Hu J, Chen Q, 2015. Characterization of nestin, a selective marker for bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2015:762098.
- Ye H, Cheng J, Tang Y, et al. 2012. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells produced TGFβ contributes to progression and metastasis of prostate cancer. *Cancer Investig* 30:513–518.
- Yang L, Shi P, Zhao G, et al. 2020. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther* 5, 8.
- Yang J, Aljittawi O, Van Veldhuizen P, 2022. Prostate cancer stem cells: The role of CD133. *Cancers (Basel)* 14: 5448.
- Yao L, Zhang X, 2022. Interaction between prostate cancer stem cells and bone microenvironment regulates prostate cancer bone metastasis and treatment resistance. *J Cancer* 13:2757–2767.
- Yu Y, Song Y, Cheng L, et al. 2022a. CircCEMIP promotes anoikis-resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 41:188.
- Yu Y, Liu B, Li X, et al. 2022b. ATF4/CEMIP/PKCa promotes anoikis resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 13:46.
- Yu-Lee LY, Yu G, Lee YC, et al. 2018. Osteoblast-secreted factors mediate dormancy of metastatic prostate cancer in the bone via activation of the TGF RIII-p38MAPK-pS249/T252RB pathway. *Cancer Res*. 2018.
- Zhang S, Shen T, Zeng Y, 2023. Epigenetic modifications in prostate cancer metastasis and microenvironment. *Cancers* 15, 2243.