

Wenn Krebs bei vielzelligen Organismen also nahezu gesetzmäßig mit steigendem Alter zunimmt, stellt sich die Frage, warum die Natur im Lauf der Evolution keine noch wirksameren Schutzmechanismen gegen Mutationen und damit gegen die Häufung von Krebs in höherem Lebensalter entwickelt hat. Dafür werden derzeit meist 2 mögliche Erklärungen aufgeführt: In der Frühzeit der Menschheit verstarben die meisten Menschen in wesentlich jüngerem Alter als heute an den verschiedensten anderen Ursachen, jedoch nur selten an Krebs. Nur wenige Menschen erreichten ein höheres Lebensalter als 40 Jahre. Da in der Natur das Weiterleben meistens nach Ende der reproduktiven Phase endet, wenn es nicht bereits vorher durch andere Ursachen geendet hat oder beendet worden ist, bestand bisher in der Evolution keine unmittelbare Notwendigkeit, Strategien zu entwickeln, um das Überleben von Menschen über die reproduktive Phase hinaus zu verlängern (Greaves 2003). Denn das Überleben der Menschheit als Ganzes hängt nicht von der Zahl der Alten ab, oder anders gesagt: eine im Lauf der Evolution entstandene neue Eigenschaft, die mit einer niedrigeren Krebshäufigkeit bei Menschen jenseits der reproduktiven Phase einhergeht, würde nicht mehr ausreichend oft auf die Nachkommen vererbt werden können. Eine andere Erklärung erscheint jedoch noch plausibler zu sein: Da sich die Umweltbedingungen im Laufe der Entwicklung der Erde stetig änderten, mussten sich auch die Arten ständig anpassen und weiterentwickeln, um zu überleben. Das wäre nicht möglich, wenn die Organismen ihre Erbinformation völlig fehlerfrei ohne Änderung auf die nächsten Generationen übertragen würden. Um grundlegend neue Eigenschaften zu entwickeln, bedarf es Veränderungen am Erbgut. Obwohl viele Mutationen die Überlebenschance verschlechtern, können andere auch zu einer verbesserten Anpassung und zu einem entscheidenden Überlebensvorteil führen. Die Natur nimmt den Tod des einzelnen Individuums in Kauf, indem sie ständig mit Erbänderungen experimentiert, um das Überleben der ganzen Art durch Anpassung zu ermöglichen. Mutationen sind also notwendig, ohne sie gäbe es keine Evolution und damit auch keinen Menschen.

Mutationen kommen häufig vor, können aber in gewissen Grenzen kompensiert werden. Wie blinde Passagiere sind sie zwar vorhanden, haben aber meistens noch keine negativen Auswirkungen auf die Zelle. Welche Mutationen entscheiden darüber, dass Krebs entsteht? Wie kann es so weit kommen, dass der blinde Passagier schließlich das Ruder übernimmt?

---

## Der blinde Passagier wird zum Steuermann

Treten Mutationen in unwichtigen Abschnitten der DNA auf, bleiben sie auch ohne Korrektur folgenlos. Im englischen Sprachraum nennt man sie daher auch *passenger*-Mutationen. Treten sie allerdings ausgerechnet in den DNA Abschnitten auf, die für die Reparatur der Erbsubstanz oder für die Zellteilung notwendig sind (*driver* – Mutationen), kann das ein erster Schritt zur Krebsentstehung sein. Gene, die für die Zellteilung erforderlich sind (Protoonkogene) sind streng kontrolliert und werden nur aktiviert, wenn eine Zellteilung erforderlich

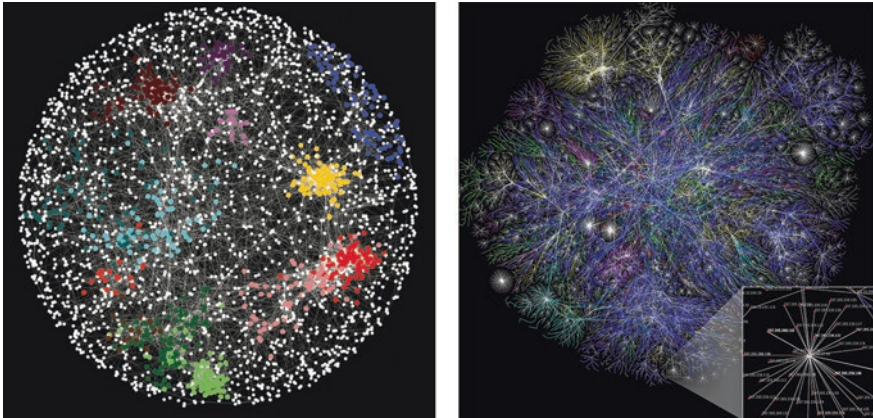
wird. Dies kann im Rahmen der Zellerneuerung oder bei Reparaturvorgängen, wie z. B. Verletzungen, notwendig werden. Andere Gene (**Tumorsuppressorgene**) wirken den Protoonkogenen entgegen und stoppen das Zellwachstum, sobald es nicht mehr erforderlich ist. Der Mensch passt also seine Zellteilungen durch gezielte Aktivierung von Protoonkogenen und Tumorsuppressorgenen den unmittelbaren Erfordernissen des Lebens an. Eine Mutation kann nun zu einer unkontrollierten, anhaltenden Aktivierung eines Protoonkogens führen, was zu einer dauerhaften Stimulation der Zellteilung einer einzelnen Körperzelle führt. Man bezeichnet dieses mutierte, nicht mehr kontrollierte Protoonkogen dann als **Onkogen** (Krebsgen). Andererseits können Mutationen auch Tumorsuppressorgene inaktivieren; als Folge verliert die Zelle eine Wachstumsbremse, die sie normalerweise an der unkontrollierten Zellteilung hindert. Das Ergebnis ist in beiden Fällen eine ungehemmte Zellteilung, die Bremsen versagen, während die mutierte Zelle gleichzeitig Gas gibt. Die Fähigkeit zur unbegrenzten Zellteilung ist aber noch nicht Krebs, sondern nur ein erster Schritt in Richtung Krebs. Es müssen noch weitere Eigenschaften hinzukommen. Erst wenn es der mutierten Zelle gelingt, alle anderen Schutzbarrieren zu überwinden, manifestiert sich eine Krebserkrankung (Abb. 1.2).

---

## Schutzmechanismen

Neben der bereits erwähnten Möglichkeit, Mutationen auf Genebene zu reparieren und damit rückgängig zu machen, besitzt die Zelle noch weitere Schutzmechanismen. Alle vom Erbgut ausgehenden Signale werden innerhalb der Zelle wie bei einem Stafettenlauf kaskadenartig über Signalwege weitergereicht, bis sie an ihrem Zielort eine bestimmte Funktion, z. B. eine Zellteilung, auslösen. Überträger der Signale sind spezialisierte Eiweissmoleküle. Die zahlreichen, für alle Funktionen der Zelle notwendigen, unterschiedlichen Signalwege sind wechselseitig miteinander verbunden, überschneiden und regulieren sich gegenseitig (Constanzo et al. 2016). Mutationen können zwar dazu führen, dass einzelne Signalwege gehemmt oder aktiviert werden; da aber die Signalwege untereinander vernetzt sind, kann das Signal meist auch eine alternative Route nehmen, wenn ein einzelner Signalweg blockiert ist und so über Umwege doch noch das Ziel erreichen (Barabasi 2016). Die Vernetzung ähnelt dem Aufbau des Internets, bei dem eine einzelne lokale Störung auch nicht ausreicht, um einen vollständigen Zusammenbruch des Netzwerks auszulösen (Abb. 1.3). Die Signalübertragung der Zelle ist aber noch wesentlich komplexer, da sich die Signalwege wechselseitig regulieren und fehlerhaft aktivierte Signalketten von anderen, noch funktionierenden Signalwegen gehemmt werden können. Die Zelle hat damit die Möglichkeit, auch oberhalb der Ebene der DNA durch Mutationen ausgelöste Störungen in der Signalübertragung zu kompensieren (Abb. 1.3).

Aber selbst wenn kritische Fehler im Erbgut nicht mehr repariert werden können und auch die Kontrolle durch Vernetzung der Signalwege versagt hat, gehen die weitaus meisten entarteten Zellen in diesem Stadium zugrunde.



**Abb. 1.3** Die Signalübertragung innerhalb der Zelle (links) ist stark vernetzt und ähnelt dem Aufbau des Internet (rechts). Jeder Punkt entspricht einer Verknüpfung eines Signalwegs. Innerhalb der Zelle überkreuzen sich die vielen verschiedenen Signalwege mehrfach, sodass die Signalausbreitung an verschiedenen Stellen ihres Weges durch andere Signalketten verstärkt oder abgeschwächt werden kann („crosstalk“). Wie der Ausfall eines einzelnen Knotenpunktes die Informationsübertragung im Internet nicht beeinflusst, reicht eine Störung eines einzelnen Signalwegs in der Zelle nicht aus, um einen vollständigen Zusammenbruch des Netzwerks auszulösen. Da Signale innerhalb des Netzwerks mehrere alternative Routen nehmen können, sind in der Regel Störungen an mehreren kritischen Schnittpunkten des Netzwerkes erforderlich, bevor Krebs entstehen kann. (Quellen: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Internet\\_map\\_1024.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Internet_map_1024.jpg)<http://science.sciencemag.org/content/353/6306/aaf1420>)

Eine einzelne entartete, potenziell unsterbliche Zelle ist also noch nicht gleichbedeutend mit einer Krebserkrankung. Das kann daran liegen, dass einige Mutationen zwar die Zellteilung fördern, aber gleichzeitig andere Zellfunktionen so stören, dass die Zelle nicht mehr überlebensfähig ist. Als weitere Barriere gegen Krebs besitzt die Zelle die Möglichkeit, sich aktiv selbst zu zerstören, wenn Fehlfunktionen auftreten, indem sie ihr Selbstvernichtungsprogramm aktiviert. Damit schützt sie den übrigen Organismus, bevor sie ganz außer Kontrolle gerät. Auch unser Immunsystem bewahrt uns vor Krebs, indem es krankhaft veränderte Zellen erkennt und vernichtet. Immunzellen patrouillieren ständig in unserem Körper, nicht nur um eingedrungene Erreger, sondern auch um gealterte oder kranke Körperzellen zu beseitigen. Um der Immunüberwachung zu entgehen, müssen Krebszellen Strategien entwickeln, mit denen sie die Immunabwehr täuschen und ausschalten können.

---

## Die 8 Eigenschaften von Krebs

Aufgrund der vielfältigen Schutzmechanismen gelingt es nur sehr wenigen Zellen, den zahlreichen Kontrollen auf Dauer zu entgehen und langfristig zu überleben. In diesen Zellen können sich in einem Jahre – bis Jahrzehnte andauerndem Vor-

gang zusätzliche Mutationen ansammeln, die zu weiteren Änderungen führen (Abb. 1.2). Wie in einem Evolutionsprozess erwirbt die entartete Zelle so nach und nach neue Eigenschaften, mit denen sie schließlich sämtliche Kontroll- und Reparaturmechanismen ausschalten oder umgehen kann. **Krebs entsteht also nicht plötzlich**, sondern ist der Endpunkt einer langen Reihe von bereits Jahre bis Jahrzehnte zuvor eingetretenen Genveränderungen. Während dieser Zeit wandelt sich eine einzelne, gesunde Zelle über mehrere Zwischenschritte in eine Krebszelle um. Damit aus einer gesunden Zelle schließlich Krebs wird, muss die Zelle eine Kombination von 8 kritischen Eigenschaften erworben haben (Hanahan 2011):

- Unbegrenzte Zellteilung
- Unsterblichkeit
- Produktion von Wachstumsbeschleunigern
- Resistenz gegenüber Wachstumshemmern
- Gefäßneubildung
- Optimierung des Energiestoffwechsels
- Abwehr des Immunsystems
- Gewebeinvasion und Streuung in entfernte Organe

Reihenfolge, Anzahl, Art und Ausprägung der einzelnen Mutationen sind bei keinem Krebs genau gleich und können sogar zwischen einzelnen Zellen eines Tumors unterschiedlich sein. Entscheidend ist nur, dass die Zelle – auf welchem Weg auch immer – alle genannten Eigenschaften zusammen erworben hat. Die Krebszelle teilt sich jetzt ungehemmt und bildet Tochterzellen aus, die sich ihrerseits wiederum ungehemmt immer weiter teilen, sodass in kurzer Zeit ein rasch wachsender Zellhaufen (**Tumor**) entsteht. Durch den Wachstumsdruck beginnen die Krebszellen aus ihrem Verband auszubrechen und sich in den umgebenden gesunden Organstrukturen auszubreiten. Von dem wachsenden Tumor lösen sich Zellen ab, die über die Blut- und Lymphgefäßbahnen in andere Organe des Körpers verschleppt werden können (**Metastasen**). Die weitaus meisten Krebszellen gehen dabei zugrunde. Nur sehr wenigen Zellen gelingt es, sich in den anderen Organen festzusetzen.

---

## Der Krebs wird manifest

Infolge der beschleunigten Zellteilung hat der Tumor einen deutlich gesteigerten Energie- und Nährstoffbedarf und ist daher ab einer kritischen Größe von einigen Millimetern nicht mehr überlebensfähig. Viele Tumoren kommen über dieses noch ungefährliche Frühstadium nicht hinaus, stellen ihr Wachstum ein oder sterben ab.

Nur wenn Krebszellen aufgrund weiterer Mutationen in der Lage sind, zusätzliche Energiereserven zu mobilisieren, können sie weiter wachsen. Hierzu aktivieren sie dauerhaft Stoffwechselwege, die zwar auch in gesunden Zellen vorhanden sind, aber von diesen nur dann genutzt werden, wenn schnell Energie

für kurzzeitige Leistungsspitzen bereitgestellt werden muss. Zur weiteren nachhaltigen Verbesserung ihrer Energieversorgung setzen Krebszellen Faktoren frei, die gesunde Blutgefäße aus der Umgebung dazu veranlassen, in den Tumor einzuwachsen und neue Blutgefäße auszubilden. Auch dieser Mechanismus ist im Genprogramm aller gesunden Zellen angelegt, wird aber nur dann aktiviert, wenn Verletzungen repariert werden müssen. Die Blutgefäße wachsen mit dem immer größer werdenden Tumor mit und versorgen ihn mit Nährstoffen und Sauerstoff. Werden bösartige Tumore operativ entfernt, kann man die oft sehr großen, den Tumor durchziehenden Blutgefäße gut erkennen. Auf diese Weise gelingt es dem Tumor, sich auf Kosten des übrigen Organismus mit Energie zu versorgen und weiter zu wachsen.

Das ungehemmte und sich stetig beschleunigende Tumorwachstum entzieht dem Körper kontinuierlich Energie. Spätestens ab diesem Zeitpunkt macht sich der Tumor durch Allgemeinsymptome wie Leistungsabfall, Gewichtsabnahme, Müdigkeit oder vermehrtes Schwitzen bemerkbar. Erst jetzt wird die Krebserkrankung als solche klinisch manifest.

Löst der Krebs dagegen vorher lokale Symptome in dem Organ, in dem er entstanden ist aus, wie Kompression von umgebenden Gewebestrukturen, Schmerzen oder Funktionsstörungen, wird als schmerzloser Knoten getastet oder bei einer Routineuntersuchung zufällig entdeckt, liegt meist ein früheres Stadium mit günstigeren Heilungsaussichten vor. Ein wichtiges Ziel in der Bekämpfung von Krebs liegt also in seiner Früherkennung, lange bevor er sich durch Allgemeinsymptome bemerkbar macht.

---

## Zusammenfassung

Bis auf wenige Ausnahmen ist die Entstehung einer Krebserkrankung ein langsamer Prozess, der 10 bis 20 Jahre dauern kann und in mehreren Zwischenschritten abläuft. In diesem Zeitraum können sich infolge innerer und äußerer Einflüsse im Erbgut der Zelle Mutationen ansammeln, durch die sie nach und nach 8 kritische Eigenschaften erwirbt, die für eine Krebszelle typisch sind. Auf jedem der Schritte kann die Entwicklung zu Krebs noch gestoppt werden. Die Zelle besitzt vielfältige Kontroll- und Schutzmechanismen, mit denen sie durch Mutationen ausgelöste Fehlfunktionen rechtzeitig erkennen und beheben kann, lange bevor Krebs entsteht. Ohne diesen Schutz würde Krebs bei allen Organismen zwangsläufig und bereits in frühem Lebensalter auftreten. Nur wenn alle Schutzmechanismen versagen oder von der mutierten Zelle umgangen werden, kann Krebs entstehen. Aber selbst dann kann sich ein Tumor noch spontan zurückbilden, wenn Tumorzellen die neuen Eigenschaften durch weitere Mutationen wieder verlieren oder die Zelloberfläche so verändert wird, dass sie vom Immunsystem als fehlerhaft identifiziert und beseitigt werden.

Krebs entsteht also nicht plötzlich, sondern ist ein langsamer Prozess, bei dem 4 Phasen unterschieden werden können (Abb. 1.4). Die erste Phase der Gesundheit geht der Krebsentstehung voraus. Irgendwann im Verlauf des Lebens treten