

Todessignale durch Umweltchemikalien

H.F. Krug, ITG

Leben und Tod sind zwei ständige Begleiter, die bereits während der Entwicklung eines neuen Organismus im Ei oder im Mutterleib Hand in Hand arbeiten. Ohne gezieltes Absterben einzelner Zellen bzw. Zellgruppen nach einem festgelegten „Programm“, kommt es unweigerlich zu Fehlentwicklungen und somit zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die genetisch festgelegte Form des Zelltodes wurde in dieser Form erst in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts erkannt. An einfachen Organismen, wie dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, wurden diejenigen Gene gefunden, die für diesen Prozess der Apoptose verantwortlich sind. Als nachfolgend beschrieben wurde, dass die Überexpression eines bestimmten Gens diesen Zelltod verhindern kann und somit zur Krebsentstehung beiträgt [1], war ein wissenschaftliches Feld eröffnet, das bis heute viele 10.000 Veröffentlichungen hervorgebracht hat (vgl. unsere Arbeiten: [2]).

Die Apoptose ist für einen vielzelligen Organismus eine unerlässliche Möglichkeit, sich selbst zu organisieren und zu erhalten (Abb. 1). Wie bereits erwähnt, spielt der gezielte apoptotische Tod bestimmter Zellen bereits während der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle. Die Formgebung von Körper und Organen geschieht durch Apoptose. So werden zum Beispiel die Häute zwischen Zehen und Fingern in der menschlichen Embryonalentwicklung apoptotisch entfernt. Auch die Metamorphose der Kaulquappe zum Frosch, im Spe-

ziellen die Rückbildung des Schwanzes, ist solch ein typisches Beispiel (für einen Überblick siehe: [3]).

Eine ganz besondere Rolle spielt die Apoptose aber bei Vorgängen, die der Vererbung dienen, so die Bildung und Selektion von Keimzellen (Ei- und Samenzellen). Jeder Fehler im genetischen Material dieser Zellen würde sich unweigerlich auf die Nachkommen übertragen. Daher wird auf dieser Stufe ganz besonders intensiv kontrolliert und bis zu 95% der angelegten Keimzellen werden vor der Reifung apoptotisch eliminiert. Das gleiche gilt für Immunzellen, deren Auslese eben-

falls für das Überleben sehr wichtig ist, und für alle Gewebe, die eine besonders hohe Wachstumsrate besitzen, wie die Haut, die Epithelien des Magen-Darm-Traktes oder das Knochenmark. Hier können bei der Zellteilung wesentlich häufiger Fehler bei der Verdopplung der DNA auftreten und solche Zellen, die fehlerhafte DNA besitzen, werden normalerweise umgehend zur Apoptose angeregt und somit „ausgelen“. Fehler oder Schäden in einzelnen Zellen können aber auch die Folge von äußeren Einflüssen sein. Virale Infektionen, DNA-schädigende Stoffe oder Stoffe, die in die Signalübertra-

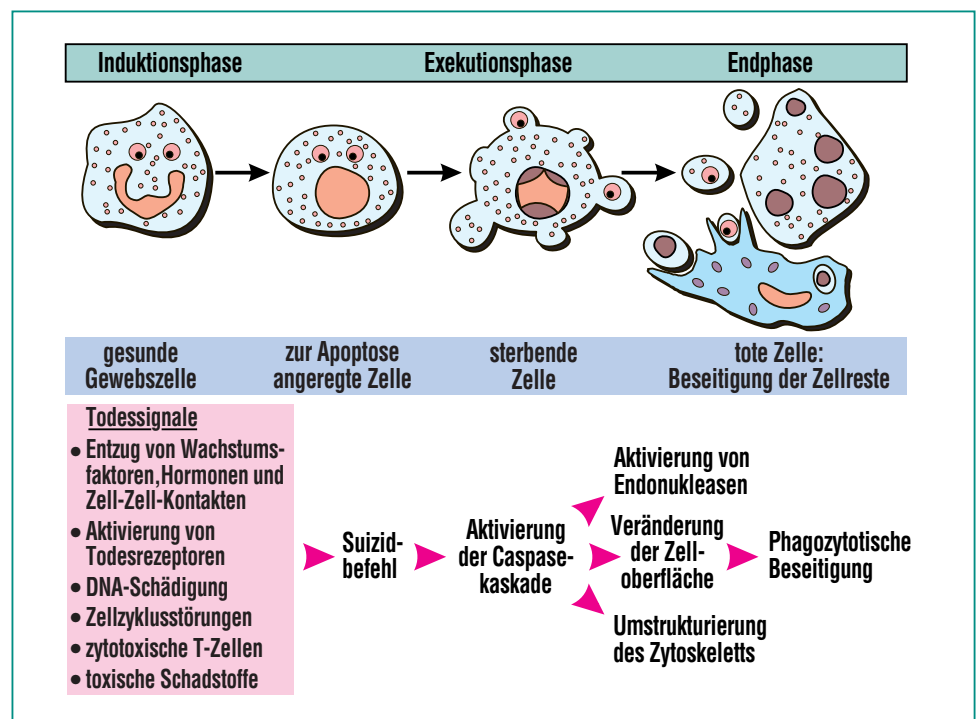


Abb. 1: Die verschiedenen Phasen der Apoptose. Durch sehr unterschiedliche Auslöser kann der programmierte Zelltod herbeigeführt werden. Nachdem ein solcher „Suizidbefehl“ gegeben wurde, werden in der Zelle bestimmte Exekutions-Enzyme, die Caspasen, aktiv, die sämtliche wichtigen Funktionen der Zelle ausschalten. Die Zelle löst sich dabei nicht einfach auf, sondern bildet kleine „Pakete“, die apoptotischen Körperchen, die dann von umliegenden Zellen aufgenommen (phagozytiert) werden.

gungswege der Zelle eingreifen [4], können ebenfalls dazu führen, dass die betroffenen Zellen „eliminiert“ werden.

Wie wichtig der Vorgang des programmierten Zelltodes für einen Organismus ist, wird durch diese Beispiele deutlich. Gleichzeitig

kann dieser Prozess auch von Schadstoffen und anderen äußeren Einflüssen ausgelöst werden. Somit ist die Homöostase (Stoffwechselgleichgewicht) eines Organs bzw. eines Organismus von vielen Faktoren abhängig, die den Prozess der Apoptose steuern (Abb. 2).

Bleibt der den Zelltod auslösende Effekt von toxischen Stoffen auf einzelne Zellen beschränkt, so stellt das für den Organismus kein großes Problem dar. Erstreckt sich der schädigende Einfluss aber auf ganze Gewebebereiche oder wichtige regulatorische Zellen in Schlüsselpositionen, dann hat das u.U. negative Folgen für das ganze Lebewesen. Bei nicht angepasster Apoptose kann sich ein Organ nicht mehr regenerieren und verliert die Fähigkeit, seine Funktion auszuüben. Bei einer Verhinderung der Apoptose kann es dagegen zu krebsartigen Wucherungen kommen, die sich bei Anhäufung bestimmter Mutationen dann zu einem bösartigen Tumor wandeln können (Tab. 1).

Für den biomedizinischen Schwerpunkt im Forschungszentrum Karlsruhe ergeben sich zwei wichtige Gesichtspunkte aus diesen Überlegungen:

- Die Untersuchung technischer Stoffe, denen der Mensch ausgesetzt ist.
- Die Optimierung der Materialentwicklung für künstliche Implantate und medizinische Geräte.

Beiden Gesichtspunkten ist der direkte Kontakt von Körperzellen mit Fremdstoffen oder synthetischen Oberflächen gemeinsam, der eine Veränderung des Verhaltens der betroffenen Zellen nach sich ziehen kann [vgl. 5].

Ausgeklammert werden soll bei den nachfolgenden Betrachtungen die akut-toxische Form des Zelltodes, die Nekrose. Da diese nicht regulierte Form immer dann

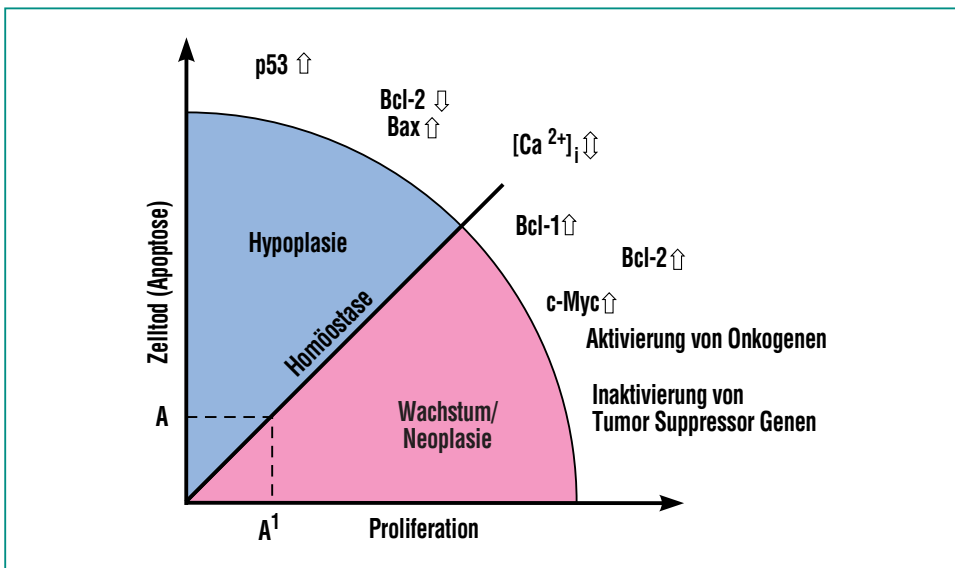


Abb. 2: Die Regulation der Organhomöostase.

Das Wachstum und die Regeneration von Organen ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, die ein vermehrtes Wachstum (Neoplasie) oder einen vermehrten Zelltod (Hypoplasie) auslösen können. Proteine (p53, Bcl-x, Bax, c-Myc), regulatorische Ionen (Ca^{2+}) und die Aktivierung oder Hemmung verschiedener Gene können dieses Gleichgewicht in die eine oder andere Richtung verschieben.

Apoptoserate zu niedrig	Apoptose zu hoch
Burkitt-Lymphom	Abstoßung transplanterter Organe
Diabetis	AIDS
Krebs	Alzheimer Erkrankung
Nierenerkrankungen (SLE*)	BSE / Creutzfeld-Jakob
Pfeiffersches Drüsenfieber	Chronische Hepatitis
Syndactylie (Einzigigkeit)	Morbus Parkinson
	Schlaganfall / Herzinfarkt

*SLE: Systemischer *Lupus Erythematosus*;

Tab. 1: Beispiele für den Zusammenhang zwischen Apoptose und Krankheiten.

auftritt, wenn z. B. eine Verletzung vorliegt oder eine sehr hohe Konzentration eines Schadstoffes einwirkt, soll sie bei den Betrachtungen biologischer Mechanismen an dieser Stelle außer Acht gelassen werden.

Wie wird der programmierte Zelltod reguliert und welche Elemente könnten direkt durch Fremdstoffe beeinflusst werden? Vermittler sind hierbei verschiedene Rezeptoren in der Zellmembran, die bei entsprechender Aktivierung die apoptotische Signalkette in Gang setzen (Abb. 3).

In der Phase der Aktivierung bildet sich der als DISC bezeichnete „Death-inducing signalling complex“ [7], der aus mind. 4 verschiedenen Proteinen besteht, dem Aktivator, dem Rezeptor, dem Adaptorprotein und der Initiatorcaspase. Der nächste Schritt besteht wahrscheinlich in einer autokatalytischen Spaltung der benachbarten Caspasmoleküle, die dadurch eigenständig aktiv werden können, d.h. sie lösen sich vom DISC und bauen in der Zelle verschiedene Proteine ab. Außerdem zerschneiden diese molekularen Scheren auch weitere Caspasen, was zu deren Aktivierung führt (Caspase-Kaskade). Nun gibt es kein Zurück mehr. Wichtige Reparaturenzyme, aber auch Strukturproteine des Zytoskeletts werden abgebaut und letztlich sind auch im Zellkern Enzyme dabei, die DNA zu zerschneiden. All dies geschieht unter Energieaufwendung, d.h. die Zelle führt noch in einem bestimmten Ausmaße einen Stoffwechsel zur Energiegewinnung durch, sie lebt noch! Erst, wenn sie in mehrere kleine-

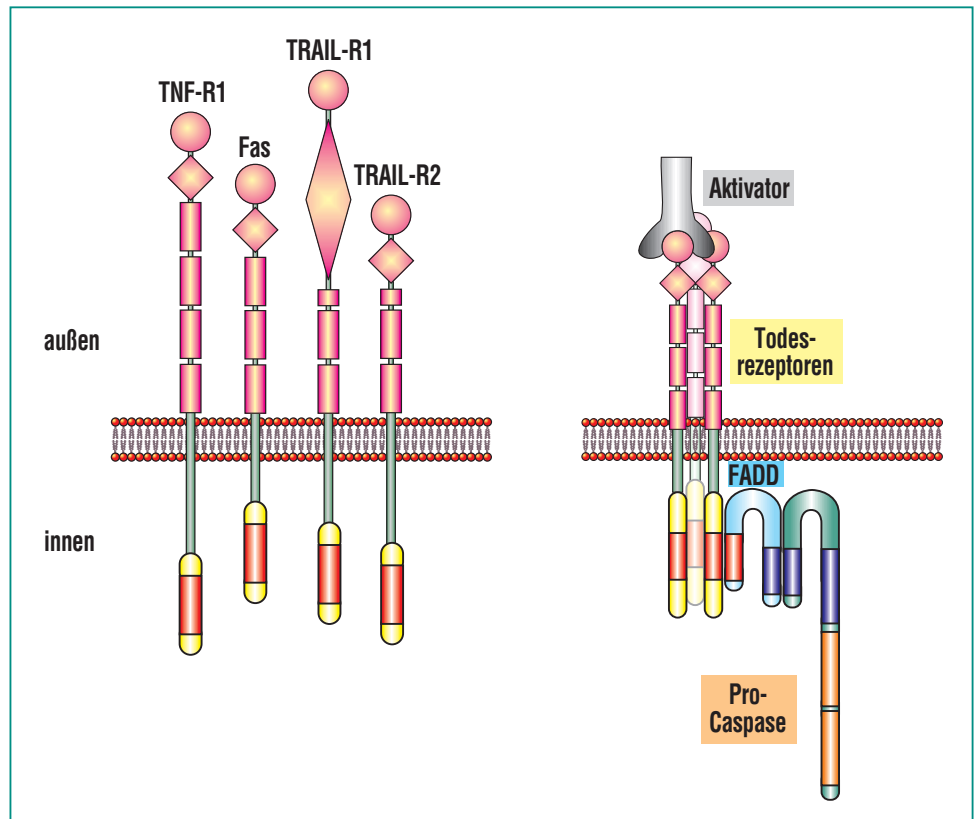


Abb. 3: Die Elemente der apoptotischen Signalkette.

Schematisch gezeigt sind die 4 wichtigsten „Todesrezeptoren“ (linke Seite). Allen gemeinsam ist ein Proteinteil auf der Innenseite der Zelle, die im Bild rot markierte sogenannte „Todesdomäne“ [6]. Nach Aktivierung aggregieren mehrere Rezeptormoleküle miteinander (rechte Seite) und dann können bestimmte Adaptor-Proteine (FADD) an der Todesdomäne andocken. Sie stellen eine Verbindung mit Enzymen her (Pro-Caspase), die nachfolgend den gesteuerten Abbau der Zelle durchführen.

re Teile zerfällt und von benachbarten Zellen aufgenommen und rezykliert wird, ist sie tot (vgl. Abb. 1). In diesem Netz von Signalen spielen auch die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, eine herausragende Rolle. Zum einen müssen sie die notwendige Energie bereitstellen, um die Abbauprozesse zu ermöglichen, zum anderen aber können sie selbst in das Geschehen der Apoptose eingreifen, sowohl auslösend als auch hemmend. In verschiedenen Zellen müssen sie

sogar das Apoptosesignal der Rezeptoren verstärken, da dieses selbst nicht stark genug wäre, um den Zelltod herbeizuführen (Abb. 4). Diese Funktion der Mitochondrien wird sehr genau durch verschiedene Regulatorproteine der Bcl-2 Proteinfamilie überwacht [8]. Als verstärkendes Signal wird von den Mitochondrien das Protein Cytochrom C abgegeben, das im Zytosol der Zelle zur Aktivierung der Caspase-9 und somit ebenfalls zur Apoptose führt.

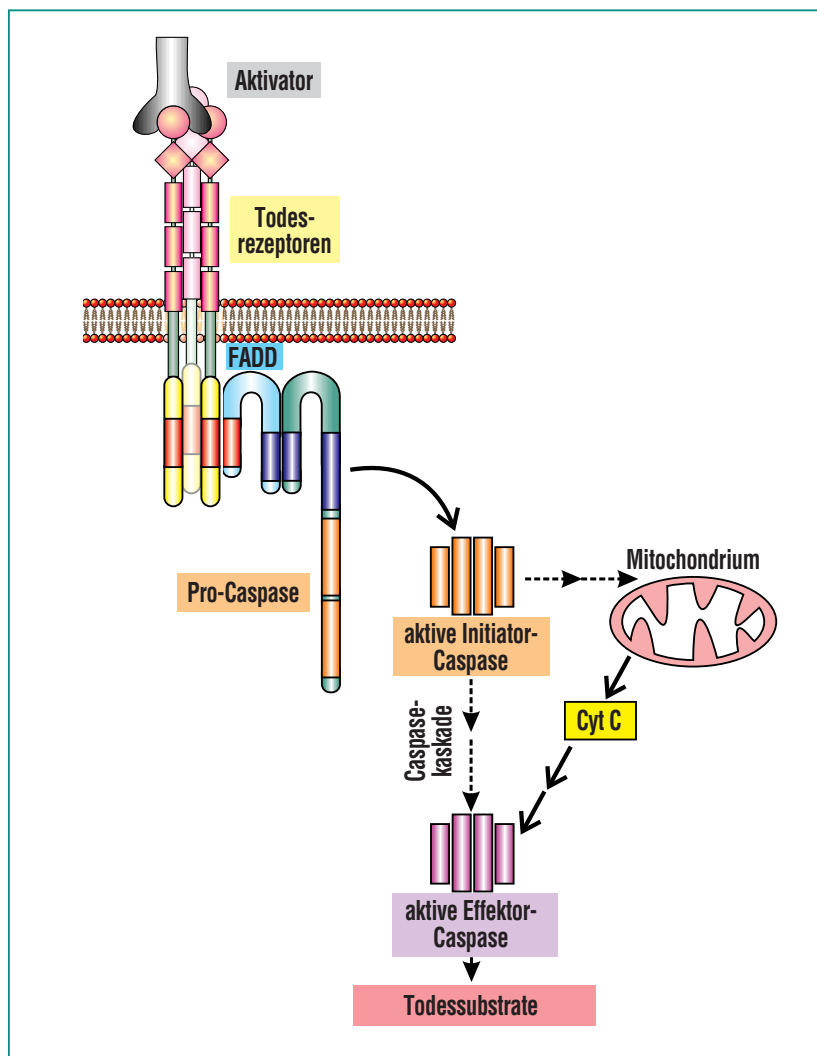


Abb. 4: Die Signalwege zum regulierten Zelltod.
 Der vollständige Signalweg vom Rezeptor bis zum Auftreten der Todessubstrate beginnt am DISC (vgl. Abb. 3) und führt in manchen Zellen zur direkten Stimulierung der Caspase-Kaskade, wobei mehrere verschiedene Caspasetypen nacheinander aktiviert werden und schließlich die Zelle zerstört wird. In anderen Zellen jedoch ist dieser direkte Weg verbaut. In diesen werden daher vorher die Mitochondrien insoweit beeinflusst, dass in deren Membranen Löcher auftreten, durch die Cytochrom C (Cyt C) austreten kann. Dieses Cytochrom C verstärkt die Aktivität von Caspasen und dies resultiert dann im Tod der Zelle.

Alle genannten Elemente der apoptotischen Signalwege können natürlich unter bestimmten Bedingungen ein Angriffsziel für schädigende Einflüsse, wie z. B.

Umweltschadstoffe oder Viren, aber auch für Medikamente sein. Im weiteren sollen diese Möglichkeiten an einigen Beispielen diskutiert werden.

Halogenierte Kohlenwasserstoffe (PAKs, PCBs und Dioxine)

Die Stoffgruppe der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAKs) sowie die halogenierten Kohlenwasserstoffe PCB (polychlorierte Biphenyle) und Dioxine (Abb. 5) sind Umweltschadstoffe, die ausschließlich durch den Menschen in die Umwelt eingebracht werden.

All diese Kohlenwasserstoffe können in die Regulation genetischer Programme der Zelle eingreifen (siehe nachfolgenden Bericht von M. Göttlicher). Für ganz spezielle Zellen des Immunsystems wird diskutiert, dass dadurch auch die Apoptose dieser Zellen eingeleitet wird und somit z.B. durch Dioxin das Immunsystem seine Aufgabe nicht mehr erfüllen kann [9]. Beispielhaft seien die Fälle von Robbensterben, u.a. in der Nordsee, genannt, die der immuntoxischen Wirkung verschiedener chlorierter Kohlenwasserstoffe zugeschrieben werden [10,11]. Die so geschwächten Tiere sind dann ein leichtes Opfer einer Morbillivirus-Infektion geworden. Nach wie vor ist jedoch der Beweis nicht erbracht, dass die Schwächung des Immunsystems durch die Apoptose der Thymozyten (Thymusatrophie) eine Voraussetzung für einen tödlichen Verlauf der Infektion mit Morbillivirus ist [12,13]. Dennoch sind gerade in jüngster Zeit wieder Experimente veröffentlicht worden, die gezeigt haben, dass über die Aktivierung des Ah-Rezeptors durch PAKs Zellen in die Apoptose getrieben werden [14].

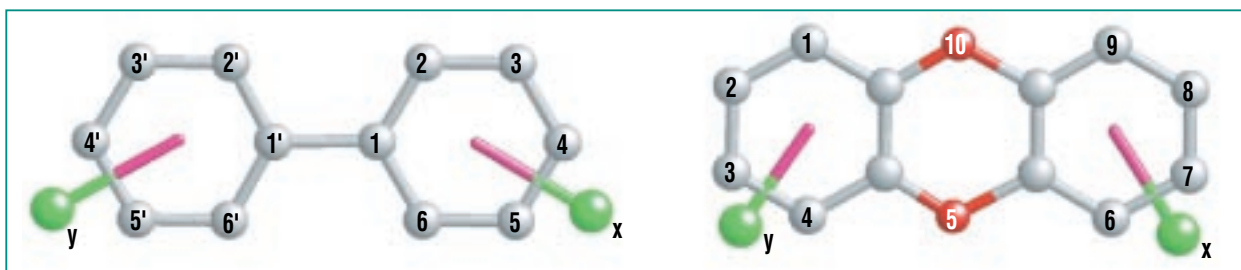


Abb. 5: Allgemeine Strukturen der polychlorierten Biphenyle (links) und Dioxine (rechts). Während die PCBs technisch eingesetzte Substanzen darstellen und daher in großen Mengen produziert wurden, sind die Dioxine reine Umweltschadstoffe, die hauptsächlich bei Verbrennungsprozessen entstehen. Beide Stoffgruppen gibt es in verschiedener Anzahl (Kongener), da sie unterschiedlich chloriert sein können (Clx und Cly). PCBs haben daher 209 (Cly + Clx = 1 bis 10) und Dioxine 75 (Cly + Clx = 1 bis 8) verschiedene Erscheinungsformen, von denen aber nur wenige wirklich umweltrelevant sind. Sauerstoffatome sind rot, Kohlenstoffatome sind grau und die Chloratome sind grün dargestellt. Die Zahlen innerhalb der gezeigten Strukturen bezeichnen die Positionsnummern der Ringatome. Das bekannteste und giftigste Dioxin ist z. B. das 2,3,7,8-Tetrachlor-Dibenzodioxin (TCDD).

Metalle: Ionen und Organometalle

In der Ausgabe 4/2001 der „Nachrichten“ wurde bereits auf die besondere Bedeutung der Metalle in der Umwelt hingewiesen [15]. Sie werden am häufigsten und mengenmäßig am bedeutendsten freigesetzt. Weiterhin werden sie in vielen medizinischen Bereichen eingesetzt, sowohl als Implantate als auch in Medikamenten. Die Exposition aller Lebewesen gegenüber den Metallen ist daher ein intensiv bearbeitetes Gebiet [Übersichten bei: 16,17].

Die verschiedenen Metalle und Metallspezies unterscheiden sich meist auch in ihren Wirkungen. So gibt es keinen gemeinsamen Mechanismus, über den sie den Zelltod auslösen, aber es gibt einige Gemeinsamkeiten, die an dieser Stelle besonders hervorgehoben werden sollen. So ist für Cadmium beschrieben worden, dass es den Ionenhaushalt der

Zelle, insbesondere für Calcium, verändert, aber auch die Mitochondrien stark beeinflusst [18]. Calcium ist aber ein wichtiges Ion für die Signalprozesse in der Zelle und eine unkontrollierte Veränderung seiner Konzentration führt leicht zum Tod der Zelle [19]. Ein Beweis für die Beteiligung der Mitochondrien kommt aus den Versuchen zur Rolle des Bcl-2 Proteins. Dieses anti-apoptotische Protein verhindert die Freisetzung des Cytochrom C aus den Mitochondrien und unterbricht somit an dieser Stelle die todbringende Signalkette (vgl. Abb. 4). Wird dieses Protein in Zellen überexprimiert, d.h. weit über das normale Maß hinaus produziert, dann kann die Apoptose durch Cadmium nicht mehr oder nur noch schwach ausgelöst werden [20]. Andere Metalle führen über eine Caspase-Aktivierung zur Apoptose, die möglicherweise ebenfalls von toxischen Effekten auf die Mitochondrien abhängt. So wurde

Apoptose in Zellen beobachtet, die mit Arsentrioxid behandelt wurden [21]. Durch Bleinitrat hervorgerufene Sauerstoffradikalbildung in den Mitochondrien leitet diesen Prozess ebenfalls ein [22]. Durch Veränderungen im Immunsystem können Metalle ebenfalls nachhaltig in die Signalprozesse der Zelle eingreifen und zum Zelltod führen. Das wird vor allem als Antwort des Organismus auf Metalloberflächen bei Implantaten [23] oder Spurenelementen aus Stahl-Stents [24] beobachtet.

Eine besondere Stellung nehmen die organischen Metallverbindungen ein. Durch ihre hohe Fettlöslichkeit können z. B. Methylquecksilber aber auch organische Zinn- oder Bleiverbindungen durch die Zellmembran hindurch wandern. Dadurch ergeben sich für verschiedene Quecksilberspezies erhebliche Unterschiede in ihrer Wirkung. Während Methylquecksilber in viel geringeren Konzentrationen bereits zu einer Aktivierung der

Todesrezeptoren [25] als auch der Mitochondrien führt, werden von Quecksilberchlorid deutlich höhere Mengen benötigt, um in den Zellen oxidativen Stress und Zelltod auszulösen [26]. Für trialkylierte Zinnverbindungen konnte gezeigt werden, dass sie zu einem Verlust des Membranpotentials der Mitochondrien beitragen und nachfolgend die mitochondriale Permeabilitätspore

geöffnet wird, wodurch Cytochrom C freigesetzt und die Caspase-Kaskade ausgelöst wird [27]. Unsere Arbeitsgruppe konnte zusätzlich beweisen, dass diese Verbindungen auch einen Anstieg der Calciumkonzentration in der Zelle herbeiführen [28] und in sehr niedrigen Konzentrationen direkt auf Todesrezeptoren einwirken und diese aktivieren können [29]. Damit sind auch die

wichtigsten Parameter genannt, die von toxischen Substanzen in der Zellen angegriffen werden können, um die Apoptose auszulösen (Abb. 6).

Unsere neuesten Ergebnisse deuten eine Beteiligung einer ganz bestimmten Initiatorcaspase an, die erst vor Kurzem als rezeptor-gebunden beschrieben worden ist, der Caspase-10 [30].

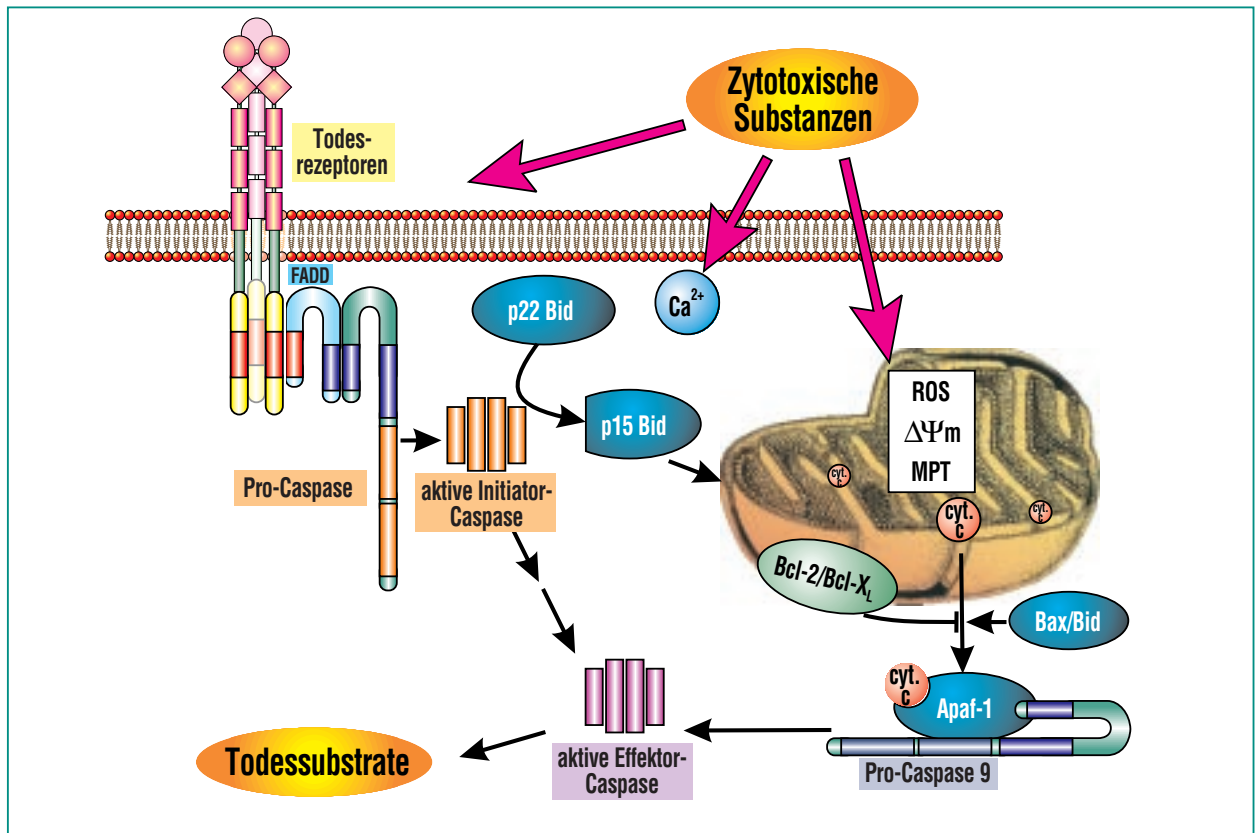


Abb. 6: Angriffsorte toxischer Substanzen, die zur Auslösung der Apoptose führen. Umweltschadstoffe können die Calciumkonzentration in der Zelle erhöhen aber auch den Energiehaushalt durch Hemmung der Mitochondrien negativ beeinflussen. Insbesondere Metalle sind an der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) beteiligt. Dies zusammen kann das Membranpotential an den Mitochondrien ($\Delta\Psi_m$) zusammenbrechen lassen und die mitochondriale Permeabilitätspore (MPT) öffnen. Dadurch dringt Cytochrom C nach außen und aktiviert den Apoptose-auslösenden Faktor-1 (Apaf-1), der wiederum die Caspase-Kaskade stimuliert. Andere Verbindungen können aber auch direkt die Todesrezeptoren aktivieren, ohne dass der physiologische Ligand anwesend ist und somit die Apoptose über den „normalen“ Weg bewirken. Bid, Bcl-2, Bcl-XL und Bax sind regulatorische Proteine, die aktivierend (\rightarrow) oder hemmend (\perp) in diese Mechanismen eingreifen können.

Durch Tributylzinn (TBT) wird in menschlichen Zellen des Immunsystems die Apoptose ausgelöst. Eine direkte Wirkung über die Todesrezeptoren konnte mit genetisch veränderten Zellen bereits nachgewiesen werden [29] und in Abb. 7 wird gezeigt, dass die Aktivierung der Caspase-10 für diesen Vorgang unerlässlich ist. Die Vorbehandlung der Zellen mit einem spezifischen Hemmstoff der Caspase-10 kann die Zellen vor einer TBT-Vergiftung retten. Alle untersuchten Parameter können durch den mit AEVD bezeichneten Inhibitor verhindert werden.

Apoptose als therapeutisches Ziel

Apoptose kann aber auch die Rettung für ein Individuum bedeuten, wenn sie spezifisch in entarteten Zellen ausgelöst wird. Krebszellen können meist nicht mehr von Immunzellen oder durch andere Mechanismen eliminiert werden. Die klassische Chemotherapie oder die Strahlentherapie führen zur Apoptose der Zellen durch direkte DNA-Schädigung. Auf der anderen Seite wird aber auch die DNA gesunder Zellen geschädigt, was

nach Ablauf einiger Jahre wieder zu einer sekundären Krebserkrankung führen kann. Daher wird nach anderen Wegen gesucht, die keine irreparablen DNA-Schäden hervorrufen. Dabei steht die Auslösung des programmierten Zelltodes mittlerweile an erste Stelle [31,32]. Das ITG untersucht zusammen mit der Tumorklinik in Freiburg eine Substanzklasse synthetischer Lipide, von denen inzwischen nachgewiesen werden konnte, dass die Behandlung von Tumorzellen tatsächlich deren Apoptose zur Folge hat [2,33].

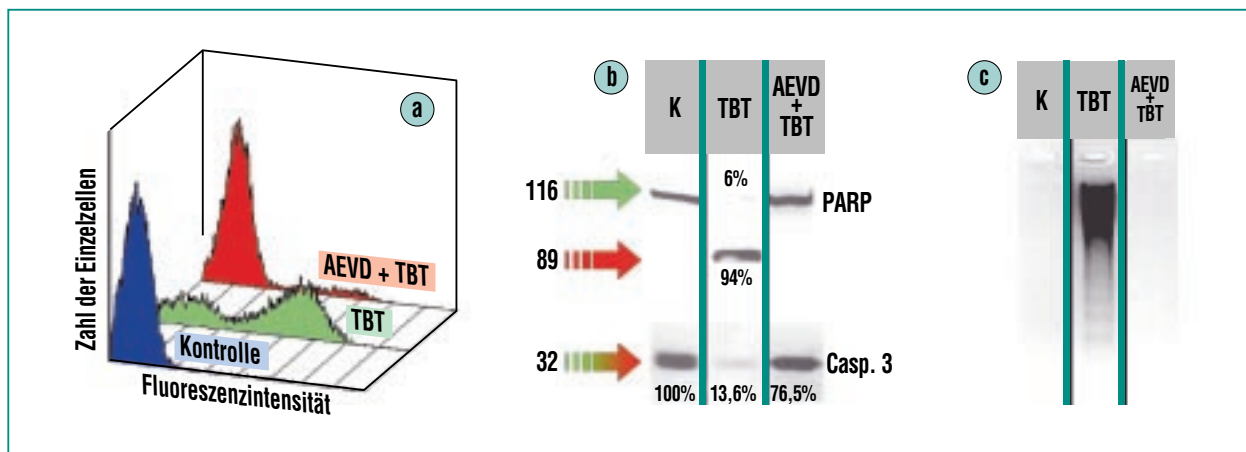


Abb. 7: Ein Inhibitor der Caspase-10 verhindert die Apoptose durch Tributylzinn.

In menschlichen Jurkat-Zellen (T-Zelllinie) beginnt die Apoptose nach Behandlung mit 1 μ M Tributylzinn (TBT) nach nur 4 h. Verschiedene Reaktionen der Zellen lassen sich im Versuch bestimmen. a): Die Veränderung der Zusammensetzung der Zellmembran kann mit Hilfe eines Einzel-Zell-Analysators (FACS) und vorheriger Fluoreszenzmarkierung nachgewiesen werden. Während in den unbehandelten Kontrollen keine erhöhte Bindung des Fluoreszenzfarbstoffes zu erkennen ist, ist nach TBT-Behandlung die Mehrzahl der Zellen nach rechts verschoben (grüne Fläche).

b): Proteine können mit spezifischen Antikörpern sichtbar gemacht werden. Zwei Proteine, die bei der Apoptose zerschnitten werden, sind hier dargestellt. PARP ist ein DNA-Reparaturenzym und hat ein ungefähres Molekulargewicht von 116 kDa (grüner Pfeil). Nach TBT-Behandlung verschwindet diese Proteinbande nahezu vollständig und das kleinere Bruchstück bei 89 kDa ist erkennbar. Das Verschwinden der Bande ist auch bei der Caspase 3 beobachtbar.

c): Nach TBT-Behandlung wird auch die DNA zersetzt, wie im Vergleich zur Kontrolle (K) am Auftreten der DNA-Leiter deutlich wird.

Alle drei Effekte lassen sich durch einen Hemmstoff für die Caspase-10 (AEVD) verhindern, was klar auf die Beteiligung dieser Initiator-Caspase bei der rezeptorgekoppelten Signalübertragung hinweist.

Zusammenfassung und Ausblick

Wie gezeigt werden konnte, hat die Apoptose zwei Seiten: bei ihrer Auslösung durch Umweltschadstoffe oder z. B. durch Kontakt von Zellen mit synthetischen Oberflächen kann ein Zuviel zu nachteiligen Wirkungen für den Organismus führen. Es kann die

Immunantwort reduziert werden und damit die Abwehr von Krankheitskeimen deutlich abgesenkt sein oder aber eine Abstoßungsreaktion gegenüber Implantaten erfolgen. Daher muss das Wissen um diese Mechanismen verbessert werden, um gefährliche Schadstoffe zu erkennen oder um die medizinische Entwicklung neuer Oberflächen, deren Bio-

kompatibilität verbessert ist, voranzutreiben. Andererseits ist die gezielte Auslösung der Apoptose ein neuer therapeutischer Ansatzpunkt mit geringen Nebenwirkungen, um Krebserkrankungen zu behandeln.

Literatur

- [1] T.J. McDonnell, G. Nunez, F.M. Platt, D. Hockenberry, L. London, J.P. McKearn, S.J. Korsmeyer, *Mol. Cell. Biol.* 10, 1901 (1990)
- [2] A. Matzke, H.F. Krug, U. Massing, *Nachrichten* 32 (1/2), 105 (2000)
- [3] M.D. Jacobson, M. Weil, M.C. Raff, *Cell* 88, 347 (1997)
- [4] H.F. Krug, T. Ade, A. Käfer, B. Walser, F. Zaucke, *Nachrichten* 2/3, 73 (1995)
- [5] A. Welle, *Nachrichten* 33 (4), 295 (2001)
- [6] A. Ashkenazi, V.M. Dixit, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 11, 255 (1999)
- [7] C. Scaffidi, S. Fulda, A. Srinivasan, C. Friesen, F. Li, K. J. Tomaselli, K.-M. Debatin, P. H. Krammer, M. E. Peter, *EMBO J.* 17: 1675 (1998)
- [8] A. Gross, J.M. McDonnell, S.J. Korsmeyer, *Genes Dev.* 13: 1899 (1999)
- [9] D.J. McConkey, P. Hartzell, S.K. Duddy, H. Håkansson, S. Orrenius, *Science* 242, 256 (1988)
- [10] P. Ross, R. De Swart, R. Addison, H. Van Loveren, J. Vos, A. Osterhaus, *Toxicology* 112, 157 (1996)
- [11] H. Van Loveren, P.S. Ross, A.D. Osterhaus, J.G. Vos, *Toxicol. Lett.* 112-113, 319 (2000)
- [12] T.J. O'Shea, *Science* 290, 1097 (2000)
- [13] P.S. Ross, J.G. Vos, L.S. Birnbaum, A.D. Osterhaus, *Science* 290, 1878 (2000)
- [14] T. Matikainen, G.I. Perez, A. Jurisicova, J.K. Pru, J.J. Schlezinger, H.Y. Ryu, J. Laine, T. Sakai, S.J. Korsmeyer, R.F. Casper, D.H. Sherr, J.L. Tilly, *Nat. Genet.* 28, 355 (2001)
- [15] H.F. Krug, S. Diabaté, S. Strack, *Nachrichten* 33 (4), 305 (2001)
- [16] M.P. Waalkes, D.A. Fox, J.C. States, S.R. Patierno, M.J. McCabe, *Toxicol. Sci.* 56, 255 (2000)
- [17] J.D. Robertson, S. Orrenius, *Crit. Rev. Toxicol.* 30, 609 (2000)
- [18] M. Li, T. Kondo, Q.L. Zhao, F.J. Li, K. Tanabe, Y. Arai, Z.C. Zhou, M. Kasuya, *J. Biol. Chem.* 275, 39702 (2000)
- [19] S.P. Yu, L.M. Canzoniero, D.W. Choi, *Curr. Opin. Cell Biol.* 13, 405 (2001)
- [20] M. Biagioli, W. Watjen, D. Beyersmann, R. Zoncu, C. Cappellini, M. Raghianti, F. Cremisi, S. Bucci, *Arch. Toxicol.*, 75, 313 (2001)
- [21] X.J. Huang, P.H. Wiernik, R.S. Klein, R.E. Gallagher, *Med. Oncol.* 16, 58 (1999)
- [22] A. Shabani, A. Rabbani, *Toxicology* 149, 109 (2000)
- [23] P. Thomas, B. Summer, B. Przybilla, *Deutsches Ärzteblatt* 98, 1699 (2001)
- [24] R. Koster, D. Vieluf, M. Kiehn, M. Sommerauer, J. Kahler, S. Baldus, T. Meinertz, C.W. Hamm, *Lancet* 356, 1895 (2000)
- [25] S. Pheng, S. Chakrabarti, L. Lamontagne, *Toxicology* 149, 115 (2000)
- [26] B.J. Shenker, T.L. Guo, I.M. Shapiro, *Environ. Res.* 84, 89 (2000)
- [27] H. Stridh, I. Cotgreave, M. Müller, S. Orrenius, D. Gigliotti, *Chem. Res. Toxicol.* 14, 791 (2001)
- [28] F. Zaucke, H. Zöltzer, H.F. Krug, *Fresenius J. Anal. Chem.*, 361, 386 (1998)
- [29] H.F. Krug, P.-C. Klöhn, M. Göttlicher, P. Herrlich, *Cell. Biol. Mol. Lett.*, 6, 406 (2001)
- [30] F.C. Kischkel, D.A. Lawrence; A. Tinel, H. LeBlanc, A. Virmani, P. Schow, A. Gazdar, J. Blenis, D. Arnott, A. Ashkenazi, *J. Biol. Chem.* 276, 46639 (2001)
- [31] J.C. Reed, *Trends Mol. Med.* 7, 314 (2001)
- [32] P. Huang, A. Oliff, *Trends Cell Biol.* 11, 343 (2001)
- [33] A. Matzke, U. Massing, H.F. Krug, *Eur. J. Cell Biol.*, 80, 1 (2001)