

PROGESTERONRESEPTORER

5. ÅRSOPPGAVE

Marit Kalstad
Kull 00

Veileder
Professor Anne Ørbo

INNHOLDSFORTEGNELSE

Innledning	3
Sammendrag	3
1. Progesteron	4
2. Progesteronreseptorer	5
2.1 Struktur	5
2.2 Lokalisering	6
3. Virkningsmekanisme	6
3.1 Klassisk genom effekt	7
3.2 Non-genom effekt	8
4. Regulering av progesteronreseptoruttrykket	8
5. Biologisk betydning av progesteronreseptoren	10
5.1 PR og uterinfunksjonen	10
5.2 PR og ovariefunksjonen	11
5.3 PR og mammautvikling	12
5.4 Andre biologiske responser av PR	13
6. PR betydning for mammacancer	13
7. Diskusjon	14
Illustrasjoner	16
Referanser	13

Innledning

Syntetiske progesteronlignende stoffer, gestagener, er essensielle komponenter i bl.a. prevensjonsmidler, postmenopausal hormonbehandling og i behandling av mammacancer og flere former for gynekologisk patologiske tilstander. Virkningsmekanismen for gestagener i behandling av mammacancer er delvis ukjent.¹ Forskning på steroidhormonet progesterons effekter via dets reseptorer er av stor medisinsk betydning for videre utvikling av behandlingsformer for flere sykdomstilstander.

Jeg vil i denne presentasjonen se på progesteronreseptoren, dens struktur og funksjon, samt den biologiske betydning av dens effekter. Jeg vil videre se på progesteronreseptorens betydning for brystkreft. Presentasjonen er ett rent litteraturstudium og baserer seg på litteratur fremskaffet på søk i databaser som Medline og på søk på Internet.

Sammenheng

Steroidhormonet progesteron gir biologiske responser først og fremst i kvinnens reproduktive organer og brystkjertler, men også i andre vev og organer. Hormonet utøver sin virkning via sin intranukleære reseptor, PR. PR finnes i to former, PRA og PRB, som har lignende struktur og er produkter av to forskjellige promotere på samme gen. Uttrykket av PR reguleres av flere faktorer, viktigst av disse er østrogen som oppregulerer nivået av reseptoren og progesteron som hemmer PR uttrykket.

Når PR blir aktivert ved binding av hormon virker den som transkripsjonsfaktor som regulerer genspresjonen positivt eller negativt, aktivering av PRA og PRB medfører ulike effekter. PR gir biologiske effekter i reproduksjonsorganer og mammakjertler, og er nødvendig for

normal funksjon av disse. PR relateres også til utvikling av mamma-cancer, tumorceller uttrykker ofte PR, dette kan utnyttes terapeutisk.

1. Progesteron

Progesteron er et viktig hormon i kvinnelig reproduksjon, det er involvert i kontroll av ovalusjonen, forbereding av endometriet før implantering, regulering av implantering av det befruktete egg og opprettholdelse av graviditeten. I tillegg til de reproduktive effekter virker progesteron på organer så forskjellige som bryst, kardiovaskulære system og sentralnervesystemet.²

Progesteron er et steroidhormon som syntetiseres fra kolesterol som er et intermediat i biosyntesen av alle steroider i kroppen. Hos ikke gravide kvinner skjer sekresjon av progesteron hovedsakelig av celler i corpus luteum i ovariene, men fordi progesteron er intermediat for andre steroidhormoner er det også noe sekresjon fra binyrebarken. Like før ovalusjonen blir det også syntetisert progesteron i granulosa-celler i Graafske follikler i ovariene.³

Konsentrasjonen av progesteron varierer igjennom menstruasjonssyklus, den er lav, under 5 nmol/L i første halvdel av syklusen, og stiger dersom det dannes corpus luteum. Høyest nivå nås ca en uke etter ovalusjonen, da konsentrasjonen er mellom 20 og 80 nmol/L. Ved inntrådt graviditet vil placenta etter hvert overta produksjonen av progesteron, og nivået vil stige gjennom hele svangerskapet. På slutten av svangerskapet er progesteronkonsentrasjonen i området 100- 350 nmol/L.⁴

De viktigste funksjoner av progesteron skjer i endometriet, der hormonpåvirkningen fører til en differensiering av endometriet, slik at det får en sekretorisk aktivitet. Denne omdanningen gjør endometriet i stand til å ta imot en befruktet eggcelle.⁵ Progesteron utøver sin virkning gjennom sin reseptor, progesteronreseptoren, dette utdypes nærmere senere i teksten.

Strukturformelen til progesteron er vist i figur 1.

2. Progesteronreseptorer

2.1 Struktur

Progesteronreseptoren, PR, tilhører gruppen steroidreseptorer. De forskjellige steroidreseptorene er proteiner som er bygd opp med en lignende strukturell organisering. Reseptorene inneholder en karboksylterminal del, som inneholder et hormonbindingsområde.⁶ Denne omfatter også en region, AF-1, som er viktig for transkripsjonsaktivering. Separert fra det hormonbindende området med varierende lengder har steroidreseptorene DNA-bindingsdomenet. Den aminoterminale delen av reseptoren inneholder ligandbindingsområdet i tillegg til ytterlig ett transkripsjonsaktiveringsdomene, AF-2.⁶

Humane intracellulære PR finnes i to former, A og B. A har 768 aminosyrer og B har 933 aminosyrer. B-formen består av A-formen i tillegg til 165 aminosyrer som er addert i NH₂-terminalen.⁷ Begge former har lik generell strukturell organisering med de samme hormonligand- og DNA-bindingsområder. Sekvensen mellom disse to bindingsområdene inneholder ett transaktiveringsdomene og som har en interaksjon med varmesjokkproteinet hsp90. Reseptorens andre transaktiveringsdomene er lokalisert mellom DNA-bindingsområder og NH₂-terminalen, her er det også regioner som muliggjør at reseptoren har interaksjoner med andre proteiner. PRB har ett ytterlig ett aktiveringsdomene, AF-3, som er lokalisert i den aminoterminale enden av reseptoren.⁸

Når reseptorene ikke har bundet til seg hormon danner de komplekser med cytoplasmaproteiner som hsp90 og p53. Dette stabiliserer reseptoren og opprettholder hormonbindingsdomenet i en konformasjon som muliggjør binding av hormon.⁹

Strukturen til PRA og PRB er vist i figur 2.

2.2 Lokalisering

Ved hjelp av immunohistokjemiske forsøk kan man lokalisere PR og bestemme konsentrasjonen av reseptoren. I genitalorganene er det funnet PR i alle celletyper, mens det i brystkjertler er funnet PR bare i lumbinale epitelceller.¹⁰

PR er intracellulære proteiner som finnes i cellenes kjerne. Disse er primært lokalisert i celler i reproduksjonsorganer som uterus, ovarier, vagina og brystkjertler, samt hypofyse og hypotalamus.¹¹ Det også funnet progesteronreseptorer i andre deler av kroppen som i hjernestammen og i nevroner i ryggmargen.^{12 13}

Det er også funnet progesteronreseptorer i celledemembraner, disse gir non-genom effekter.¹⁴

Dette omtales senere i teksten.

3. Virkningsmekanisme

Progesteron gir effekter via ulike virkningsmåter, i tillegg til den klassiske genome effekten, som er mest kjent, kan hormonet også virke via en non- genom effekt.

3.1 Klassisk genom effekt

Steroidhormoner som progesteron transporteres i plasma bundet til forskjellige bindingsproteiner, og må dissosiere fra disse før de kan diffundere over inn i cella.

Hormonene er lipofile og diffunderer lett over cellemembranen.¹⁵ Hormonene er ikke selektive for hvilke celler de diffunderer inn i, men de gir imidlertid biologisk effekter bare i celler som har reseptorer for hormonet.¹⁵

Binding av progesteron til PR (Fig. 3) fører til at varmesjokksproteiner dissosierer fra reseptoren. Videre induseres en konformasjonsendring på reseptoren som resulterer i dimerisering av to reseptorligandkomplekser.¹⁶ Dette fører til økt fosforylering av reseptoren og påfølgende binding av reseptordimerer til spesifikke DNA-hormonresonselementer, HRE, på promoterregioner til det aktuelle genet. Det dannes interaksjoner mellom reseptorkomplekset og spesifikke coaktiverings proteiner samt transkripsjonsfaktorer. Dette danner et transkripsjonsinitieringskompleks på målgenets promoter som med tilstedeværelse av RNA polymerase kan initiere transkripsjonen av genet.⁸ Det transkriberte m-RNA går ut av kjernen til cytoplasma, der det translanteres på ribosomene til nytt protein og man får en biologisk respons.

Når PR binder til korresponderende HRE på målgenet kan det også slå av transkripsjonen av m-RNA. På denne måten virker PR som transkripsjonsfaktorer som regulerer gen ekspresjon positivt eller negativt.¹⁷

Forskning på dyr der man har deaktivert genet for progesteronreseptorer, såkalt PRKO mus, har gitt ny og viktig kunnskap om den fysiologiske rollen til PR. Ved å selektivt fjerne bare

PRA eller PRB har man fått mulighet til å vurdere bidraget til hver av isoformene i effekter til progesteron.^{6,21}

Aktivering av to reseptorisotypene, PRA og PRB, medfører til ulike effekter. PRB virker sterkt aktiverende for transkribering av PR-avhengige promotere i mange celletyper der PRA ikke er aktiv.⁶ Den spesifikke virkningen av de to isoformene i genitalorganer og mammaev omtales senere i teksten.

Studier med dyremodeller har vist at PR også kan gi effekter også uten binding til progesteron, PR virker da som liganduavhengig transkripsjonsfaktor. PR blir da aktivert av andre komponenter enn progesteron, som dopamin, som ved å danne interaksjoner med PR gir biologisk respons.¹⁸

3.2 Non-genom effekt

Non-genome effekter er samlebetegnelse på effekter som skyldes andre virkningsmekanismer enn den klassiske genom effekten. Disse kan være signaloverføringer via overflatereseptorer, interaksjoner med enzymer og transportkanaler og endring av membranfluiditet.¹⁵ Disse non genome effektene kan, i motsetning til de klassiske genome effekter, komme allerede etter få sekunder eller minutter.

4. Regulering av progesteronreseptoruttrykket

Konsentrasjonen av PR endres igjennom forskjellige fysiologiske stadier som menstruasjonssyklus og graviditet, og i patologiske tilstander. Konsentrasjonen av reseptorene er blitt bestemt i forskjellige fysiologiske og patologiske tilstander, først og fremst ved

immunohistokjemiske prosesser på vev og ved ligandbindingsanalyser i cellers cytosol og kjerner.⁷

Nivået av PR varierer igjennom menstruasjonssyklus, det er økende i proliferativ fase, når toppnivå ved ovalusjonen og synker gradvis i sekretorisk fase.⁷ I første del av svangerskapet er det lave nivåer av PR, lik dem i sekretorisk fase av menstruasjonssyklus. Nivået av PR stiger gjennom svangerskapet, og sent i svangerskapet er det like høye nivåer av PR som i ovalusjonsperioden.⁷

Nivåer av PR endres ikke synkront i de tre celletyper, epitel, myometrium og stroma. Det er et fall i nivået av PR i epitelceller i den sekretoriske fasen av menstruasjonssyklus, mens det i stromaceller og myometriet forblir høyt.¹⁹

Begge isoformene av PR finnes ofte i samme celle, men PRA og PRB uttrykkes ulikt.

Konsentrasjonen av isotopene er forskjellig gjennom de ulike faser og den relative konsentrasjonen er kritisk for vevens respons på progesteron.⁶ I menstruasjonssyklusens dag 2-8 er nivået av PRA mer enn ti ganger høyere enn nivået av PRB. Det relative forholdet mellom PRA og PRB endres og på dag 9-13 er nivåer PRA: PRB 5: 1, og rundt ovalusjonen er det ca 2:1. Etter ovalusjonen synker nivået av PRB hurtig og på slutten av syklusen er det nærmest ikke oppdagelig.²⁰

Både PRA og PRB er produkter av samme gen, PRG, men av forskjellige promoter,⁶ og translasjonen initieres av to forskjellige AUG-signaler.²¹ På genet til PR er det oppdaget en intragenetisk (+698/+723)ERE som binder østrogenreseptoren og medierer østrogeninduksjon av genet.⁷ PRA og PRB har forskjellige østrogenbindende responselement for modifisering av

transkripsjon av reseptoren.² Forskning på rotters PR-gen, der man har klonet PR-genets 5 region og identifisert to funksjonelle promotere som var skilt fra hverandre. Disse promoterene har forskjellig respons på østrogen og på stimulering med østrogenreseptor via cAMP. Denne forskjellen mellom de to promoterene fører til ulik uttrykk av A og B isoformene av PR, og påvirker dermed den cellulære responsen til progesteron.²²

Konsentrasjonen av intracellulære steroidreseptorer endres som respons på flere forskjellige faktorer, bl.a. steroidhormoner og tilstedeværelse og konsentrasjon av selve reseptorene.⁷

Nivået av PR oppreguleres av østrogen og nedreguleres av progesteron.¹² Dannelsen av PR induseres på transkripsjonsnivå av østrogen og inhiberes av progestiner på både transkripsjons- og translasjonsnivå.²³ Regulering av PR uttrykket beskrives som et resultat av østrogenkonsentrasjonen, som virker positivt på induksjonen av PR via ERE på PR-genet, og progesteronkonsentrasjonen som hemmer induksjon av PR via ett kompleks dannet av østrogen- og progesteronreseptorer som virker inhiberende på det samme ERE.

Studier med viser at PRA og PRB responderer ulikt på progesteron antagonister. I endometriet øker det relative nivået av PRB etter behandling med mifeproston. Det samme skjer i epitelceller i egglederen, mens det i stromaceller ses en økning av både PRA og PRB.²⁴

5. Biologisk betydning av progesteronreseptoren

5.1 PR og uterinfunksjonen

Den viktigste funksjonelle effekten av progesteron er den som skjer i forhold til endometriet, der hormonet spiller en avgjørende rolle i å forberede endometriet til implantasjon av befruktet egg. Progesteron virker antagonistisk på østrogenindusert proliferasjon på endometriet og fører til en omdanning av prolifererende endometrium til ett sekretorisk

endometrium. Denne virkningen er antatt å være mediert av tre mekanismer: 1) progesteron påvirker konsentrasjonen av østrogenreseptorer, 2) progesteron hemmer effekten til østrogen ved å stimulere enzymer som konverterer estradiol til det mindre potente østrogensulfat, og 3) progesteron hemmer østrogenmediert transkripsjon av mRNA.²

PR er uttrykt både i uterus' epitel-, stroma- og myometrieceller og gjennomgår, som tidligere beskrevet, store endringer gjennom menstruasjonssyklus og graviditet. Disse endringer av PRs konsentrasjon påvirkes både av progesteron og østrogen og er avgjørende for genekspressjon og dermed til funksjonen til uterus.

Uterus til mus uten PR, (progesterone receptor knockout mouse, PRKO) er ikke i stand til å implantere embryo. Epitelcellene i uterus blir hyperplastisk pga at østrogenets proliferative effekter ikke blir hemmet.⁸ For å finne det spesifikke bidraget av hver av reseptorisomerene har man gjort forsøk på mus der man har undertrykt uttrykket selektivt for en av isotopene. Hos mus uten PRA, PRAKO, er den progesteroninduserte differensieringen av endometriets stromaceller til et fungerende decudia hemmet, mens det er normal endometriefunksjon hos mus uten PRB, PRBKO.⁸

5.2 PR og ovariefunksjonen

Luteiniserende hormon, LH, er det primære signal for ruptur av ovariefollikler med påfølgende ovalusjon. LH stimulerer til ett økt uttrykk av PR i stromaceller,⁸ mens antiprogesteron inhiberer ovalusjonen.⁵ At PR er nødvendig for ovalusjonen bekreftes av studier gjort på mus uten PR. Hos disse PRKO-musene er det normal differensiering av granuloceller til corpus luteum, men de har ikke ovalusjon.⁸

Både PRA og PRB er indusert i de preovulatoriske follikler som respons på LH. Hos mus som mangler PRA, men har PRB, er ovalusjonen sterkt svekket og ovariene inneholder mange modne anovulatoriske follikler med inntakt oocytt. Mus med manglende PRB har normal ovalusjon.⁸ Av dette kan man konkludere med at PRA er nødvendig og tilstrekkelig for regulering av progesteronresponderende målorgan assosiert med ovalusjonsfunksjonen.

5.3 PR og mammautvikling

Mammautvikling skjer i to faser, i puberteten og i graviditeten. Østrogen og progesteron er de viktigste steroidhormoner som er involvert i normal brystutvikling og i mammatumorgenesen. Forskning på mus har vist at progesteronstimulering via PR er nødvendig for svangerskapsrelatert duktal proliferasjon og lobuloalvolær differensiering i mammavev, men er ikke avgjørende for den pubertale morfogenesen.²⁵

I brystvev er PR bare uttrykt i epitelceller, i det juvenile brystet er det uttrykt i liten grad. Dette endres ved pubertetsstart da PR uttrykkes i et spredt mønster i epitelceller. Forskning viser at i normale mammakjertler er celler med PR er skilt fra prolifererende celler. Responsen fra PR på det proliferative mammavevet skyldes en lokal induksjon av PR-avhengige vekstfaktorer som virker parakrint på celler uten PR.⁸ Den progesteronavhengige alveogenesen i mammavev reguleres molekylærgenetisk av en parakrin mediator som er nylig er identifisert: receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL).²¹

Forsøk på PRAKO- og PRBKOmus viser at PRB er nødvendig for å få en normal svangerskapsindusert mammautvikling, da mus uten PRB hadde redusert duktal- og alveolær celle proliferasjon.⁸ PRBKO musenes manglende svangerskapsrelatert

mammautvikling har vist seg å skyldes at PRAs manglende evne til å aktivere RANKL signalveien som respons på progesteron.²¹

5.4 Andre biologiske responser av PR

PR har flere biologiske responser, det er bl.a. involvert i flere prosesser vedrørende reproduktivitet. Via membranreseptorer på spermier induserer progesteron akrosomreaksjon som muliggjør befruktning.¹⁵ Videre utøver PR effekter i sentralnervesystemet som påvirker den seksuelle aktiviteten til hunnagere og dermed den reproduktive kontrollen. Dette skjer igjennom liganduavhengig aktivering av østrogeninduserte PR i sentralnervesystemet til dyrene, med neurotransmittere som dopamin og fører til økt seksuell aktivitet.^{12, 18}

5.6 PRs betydning for mammaecancer

Epidemiologiske studier har vist at en eksponering av brystkjertelen for mange sykliske perioder med ovariehormonene ved tidlig menarke, sen menopause, sent første svangerskap og få fødsler øker risikoen for brystkreft.²⁶ Hemming av denne sykliske steroidpåvirkningen, som ved kirurgisk fjerning av ovariene bilateralt hemmer risikoen for brystkreft.²⁵ Videre har man sett at risikoen for brystkreft reduseres postmenopausalt. Med bakgrunn i disse observasjonene antas det at den ovariehormoninduserte proliferasjonen av mammaepitelceller kan føre til en akkumulering av genendringer som gir økt risiko for brystkreft.²⁵

Segregering av PR-positive celler fra prolifererende celler som man finner i normale mammaepitelceller er mistet i mammavev som har vært utsatt for karsinogener og i celler fra

mammatumorer. Dette avvikende mønstret i PR-uttrykket er sannsynlig en av årsakene til den anormale veksten i mammacancer celler.⁸

Normal mammautvikling avhenger av et molekylære interaksjoner mellom epitelceller og stromaceller. En endring i denne normalt regulerende signalveien antas å kunne føre til en avvikende celleproliferasjon, og til manglende steroidhormonregulering av mammacancer celler.²⁵

Hormonell behandling av mammacancer avhenger av om tumorcellene uttrykker steroidreseptorer. Ca 60 prosent av brystkrefttumorene har celler som uttrykker PR, en betydelig del av disse uttrykker også østrogenreseptorer.²⁵ Nivået av reseptoruttrykk er relatert til effekten av behandlingen, selv om det ikke er fullstendig korrelasjon mellom reseptoruttrykk og behandlingsrespons. Tumorceller med både PR og ER responderer bedre på behandling med antiøstrogener enn de som uttrykker bare ER.¹ Behandling av avansert mammacancer med gestagener i høye doser brukes som annenlinjes behandling. Virkningsmekanismen er delvis uklar, men det antas at det kan være flere reseptortyper involvert.¹

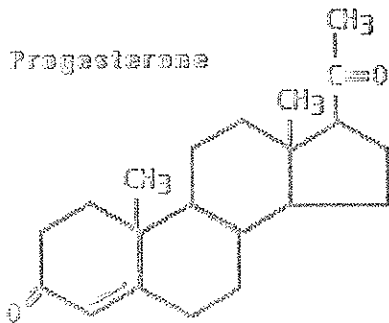
Diskusjon

Progesteron gir biologiske responser via sine reseptorisomerer, A og B. Forskning på mus har vist at PRA og PRB gir forskjellig, men noen ganger overlappende, responser i kvinnens reproduktive organer og brystkjertler som svar på stimuli av progesteron. PRA er nødvendig for fertilitet og PRB for svangerskapsindusert mammautvikling.³ Den organsелеktive effekten av de to reseptorisoformene kan i fremtiden muligens utnyttes medisinsk ved at man utvikler

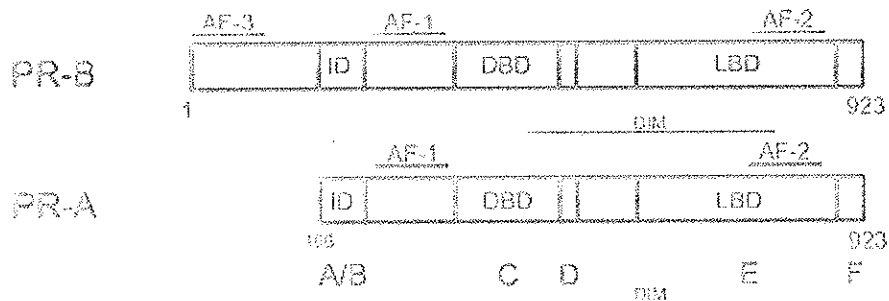
isoformspesifikke gestagener til terapeutisk bruk. Man vil da kunne få mer målrettet behandling av flere patologiske tilstander og, ikke minst, unngå uønsket effekt av behandlingen.

Fordi brystkreftrisikoen er assosiert med den sykliske hormonpåvirkningen av mammaepitelet bør det forskes mer på progesteronets og dets reseptors betydning for utvikling og behandling av mammaecancer. Man kan se for seg at videre forskning skal føre til viten om og bruk av hittil ukjente vevsspesifikke kjemoterapeutiske behandlingsmetoder for hormonassosierte kreftformer.

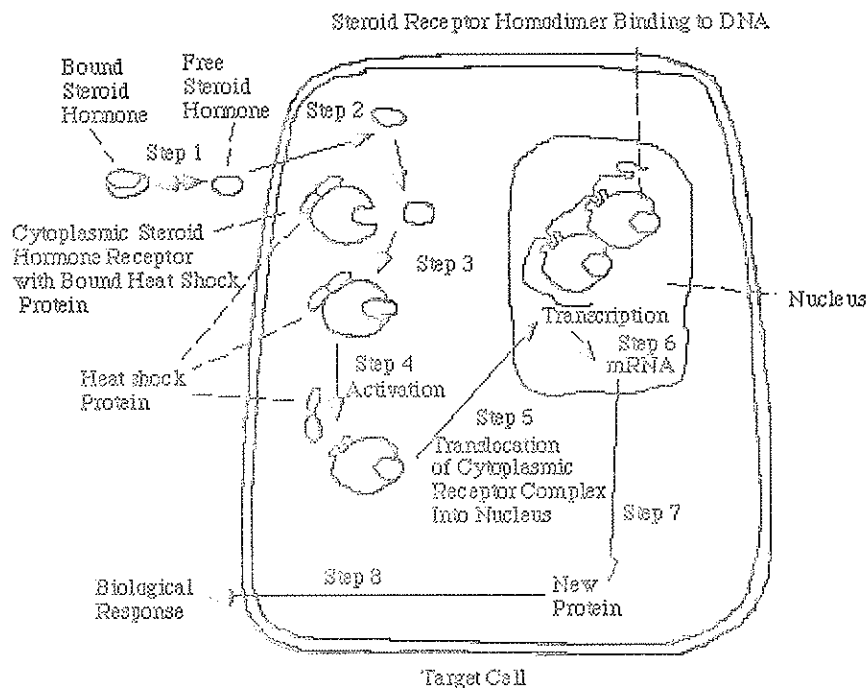
Illustrasjoner



Figur 1. Strukturformelen til progesteron.²⁷



Figur 2. Strukturell organisering av human PRA og PRB. (Mulac-Jericevic B og Connesly O M 2005) Numrene betegner aminosyrenummeret i proteinene. AF-, -2 og -3 er aktiveringsdomener. DBD, DNA bindingsdomenet. LBD, Ligand bindingsdomenet. ID, inhibitorisk domenet. DIM er sekvenser viktig for reseptor dimerisering.



Figur 3. Skjematisk fremstilling av hormonbinding av steroidhormon til reseptor.²⁸

1. Dissosiasjon av steroidhormonet fra bindingsprotein.
2. Transport av hormonet over celledmembranen.
3. Binding av hormonet til cytoplasmareseptor med varmesjokkprotein.
4. Dissosiasjon av varmesjokkprotein skaper aktiv reseptor.
5. Aktivert cytoplasmareseptor diffunderer inn i nukleus, binder DNA responselement.
6. DNA transkriberes til Messenger RNA.
7. morna ut av nukleus, binder ribosomer og transplanteres til protein.
8. Det nysyntetiserte proteinet utløser biologisk respons.

Referanser

- ¹ Dahl O, Christoffersen T og Kvaløy S : Elektronisk utgave av Cytostatikahåndboken. Institutt for farmakologi og Den Norske kreftforeningen.
- ² Olive D L (2002): Role of Progesterone Antagonist and New Selective Progesterone Receptor Modulators in Reproductive Health. *Obstetrical and Gynecological Survey*, Volume 57, number 11: 55-63.
- ³ Sherwood L (1997): *Human physiology: From cells to system*. West publishing company, St Paul, USA.
- ⁴ Stokke O (2002): *Klinisk biokjemi og fysiologi*. Gyldendal Akademisk, Oslo.
- ⁵ Børge L og Iversen O (2001): Mifeprison- et kontroversielt legemiddel med stort potensial. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* 2001; 121:3286-91.
- ⁶ Moutsatsou P og Sekeris CE (2003): Steroid Receptors in the Uterus: Implications in Endometriosis. *Annals New York Academy of Sciences*, 997: 209-222.
- ⁷ Moutsatsou P og Sekeris C E. (1997): Estrogen and Progesterone Receptor in the Endometrium. *Annals New York Academy of Sciences*, Vol 816, Issue 1 99.115.
- ⁸ Mulac-Jericevic B og Conneely O M (2005) : Reproductive Tissue-Selective Actions of Progesterone Receptors. *Ernst Schering Research Foundation Workshop* 52. 19-37.
- ⁹ Wiegel N og Narayanan R(2002): Mechanisms of steroid receptor and growth factor cross talk: Steroid hormones and cell cycle regulation: *Kluwer Academic Publishers* 1-18.
- ¹⁰ Soyak S, Ismail P M, Li J, Mulac-Jericevic B, Conneely O M og Lydon J P (2002) : Progesterone receptors- animal models and cell signaling in breast cancer: Progesterone's role in mammary gland development and tumorigenesis as disclosed by experimental mouse genetics. *Breast Cancer Research*. Vol 4. Issue 5. 191-196.
- ¹¹ Mauvais-Jarvis P (1983): *Progesterone and Progestins: A General Overview*. Progesterone and Progestins 1-16. Raven Press, New York
- ¹² Monks D, Arciszewska G og Watson N (2001) : Estrogen-Inducible progesterone Receptors in the Rat Lumbar Spinal Cord: Regulation by Ovarian Steroids and Fluctuation across the Estrous Cycle. *Hormones and Behavior* 40, 490-496.
- ¹³ Kastrop Y, Halibeck M, Amandusson Å, Hirata S, Hermanson O og Blomqvist A (1999) : Progesterone receptor expression in the brainstem of the female rat. *Neuroscience Letters* 275 (1999) 85-88.
- ¹⁴ Croxatto H B (2005): Progesterone Receptors and Opportunities for Contraception. *Ernst Schering Research Foundation Workshop* 52. 1-17
- ¹⁵ Olsen E L (1999): Non genome effekter av progesteron på cellevekst Et studie av C4-I celler i kultur. *Cand.scient oppgave i farmakologi*. Universitetet i Tromsø.
- ¹⁶ Wu C-M, Liu T-J, Huang C-C, Hwang T-L og Pan P-L (2001) : Human Progesterone Receptor Show Differential Sensivity to Carboxyl Group Modifying Agents When Bound to Agonist and Antagonist Ligands. *Chang Gung Med Journal*. Vol 24. No 3. 151-157
- ¹⁷ Huse B, Verca S B, Matthey P og Rusconi S (1998): Definition of a Negative Modulation Domain in the Human Progesterone Receptor: *Molecular Endocrinology* 0388-3809/98.
- ¹⁸ Mani S (2001) : Ligand-Independent Activation of Progestin Receptors in Sexual Receptivity. *Hormones and Behavior* 40, 133-190.
- ¹⁹ Gemzell- Danielsson K og Bybdeman M (2005) :Effects of Progesterone on Endometrial Maturation in the Implantation Phase. *Ernst Schering Research Foundation. Workshop* 52. 119-138.
- ²⁰ Slayden O D og Brenner R M (2005) : Role of Progesterone in the Structural and Biochemical Remodeling of the Primate Endometrium. *Ernst Schering Research Foundation. Workshop* 52. 39-113
- ²¹ Mulac-Jericevic B, Lydon J P, DeMayo F J og Conneely Orla M (2003): Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking progesterone B isoform. *PNAS* 2003, vol 100, no 17: 9744-9749.
- ²² Katzenellenbogen B S (2000) : Mechanisms of Action and Cross-Talk Between Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Pathways. *Journal Society for Gynecologic Investigation*. Vol 7, No 1. 33-37.
- ²³ Olive D L (2002): Role of Progesterone Antagonist and New Selective Progesterone Receptor Modulators in Reproductive Health. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2002 Volume 57, Number 11: 55-63
- ²⁴ Gemzell- Danielsson K og Bybdeman M (2005) :Effects of Progesterone on Endometrial Maturation in the Implantation Phase. *Ernst Schering Research Foundation. Workshop* 52. 119-138.
- ²⁵ Lydon J P, Sivaraman L og Conneely O M (2000): A Reappraisal of Progesterone Action in the Mammary Gland. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. Vol 5. No 3. 325-333.
- ²⁶ De Vivo S, Hankinson S E, Colditz G A og Hunter D J (2004): The progesterone receptor VAL660- Leu polymorphism and breast cancer risk. *Breast Cancer Research*. Volume 6. Issue 6.
- ²⁷ Johnson L (1998): *Essential medical physiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, USA
- ²⁸ Messer W S. WWW.neurosci.pharm.utoledo.edu/MBC3320/steroids.htm. 15.6.2005.