

Contrôle hormonal des infections rétrovirales

C. LERONDELLE, P. LÉNA, J.F. MORNEX

Laboratoire associé de recherches sur les lentivirus chez les petits ruminants INRA
et École Vétérinaire de Lyon,

Laboratoire d'Immunologie et de Biologie pulmonaire - INSERM CJF 93-08
et Service de Pneumologie

Ecole vétérinaire, 1, avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'étoile

RÉSUMÉ – Les hormones stéroïdes et l'hormone de croissance peuvent agir en tant que facteurs de transcription pour inhiber ou activer l'expression de certains gènes. Le génome des rétrovirus contient soit des Hormone Responsive Elements (HRE), soit des sites de fixation des facteurs de transcription (sites AP-1) qui sont impliqués dans les mécanismes d'action de ces hormones. L'action des hormones glucocorticoïdes est bien connue pour un rétrovirus murin, le MMTV. A partir de ce modèle, les effets des hormones observés *in vivo* et *in vitro* pour quelques lentivirus sont discutés.

Hormonal regulation of retroviral infections

C. LERONDELLE, P. LÉNA, J.F. MORNEX

Renc. Rech. Ruminants, 1994, **1**, 45 – 50

SUMMARY – Steroid hormones and growth hormone play a role as transcription factors to inhibit or stimulate the expression of a number of cellular genes. Retrovirus genome includes Hormone Responsive Elements (HRE) or AP-1 sites which are involved in the mechanisms of action of these hormones. The action of glucocorticoid hormones on a murine retrovirus, the Murine Mammary Tumor Virus (MMTV), has been extensively studied. From this model, the hormonal effects observed *in vivo* and *in vitro* on lentivirus are discussed.

INTRODUCTION

La glande mammaire se développe, différencie ses structures cellulaires et assure sa fonction de sécrétion en réponse à une chronologie bien définie d'actions hormonales multiples (hormones stéroïdes et polypeptidiques) auxquelles participent également des facteurs de croissance (EGF : Epidermal Growth Factor et IGF-1 : Insulin-like Growth Factor). Les hormones stéroïdes (oestrogènes et progestérone), en synergie avec la prolactine et l'hormone de croissance (GH) induisent la mammogénèse, surtout dans le dernier tiers de la gestation. La lactogénèse qui correspond aux 15 jours précédant la parturition, dépend de la prolactine et des glucocorticoïdes. Enfin, la galactopoïèse (maintien de la sécrétion lactée) est sous le contrôle de la prolactine, de l'hormone de croissance et des glucocorticoïdes. Parmi ce complexe hormonal, la prolactine est indispensable pour le développement mammaire en fin de gestation et pendant la lactogénèse. L'hormone de croissance est nécessaire pour le maintien de la lactation. Elle permet d'améliorer la production laitière au cours d'une lactation établie chez le ruminant (JAMMES ET DJIANE, 1988).

L'utilisation pharmacologique des hormones et en particulier de l'hormone de croissance pose des problèmes de sécurité d'ordre infectieux. Entres autres, le risque d'activation de rétrovirus existe chez certaines espèces animales. En effet, les corticoïdes sont capables d'activer le virus MMTV (Murine Mammary Tumor Virus).

1. GLUCOCORTICOSTÉROÏDES ET MMTV

Le mécanisme moléculaire d'action des hormones stéroïdes implique l'intervention d'un récepteur peptidique spécifique de l'hormone situé dans le cytoplasme de la cellule et capable de transiter dans le noyau (RUSSO-MARIE, 1994). La famille de ces récepteurs nucléaires comprend les récepteurs des glucocorticoïdes, de l'hormone thyroïdienne (T3), de l'acide trans-rétinoïque et de la 1-25 di-hydroxyvitamine D3 (PARKER, 1993). La liaison de l'hormone «active» le récepteur en augmentant son affinité pour l'ADN de telle façon qu'il devient fortement associé au compartiment nucléaire de la cellule. Le complexe hormone-récepteur se fixe sur des séquences d'ADN spécifiques nommées GRE (Glucocorticoid Responsive Element) et situées dans les promoteurs de certains gènes cellulaires. La formation de ces complexes nucléoprotéiques dans la région de contrôle de l'expression génique permet alors la modulation de cette expression. Les récepteurs des stéroïdes agissent donc en tant que facteurs de transcription qui inhibent ou activent l'expression de certains gènes.

Le virus de la tumeur mammaire de la souris (MMTV) est le prototype de la sous-famille des rétrovirus de type B. Dans les souches de souris sensibles à l'infection, l'expression de MMTV est associée à l'apparition de tumeurs, principalement des carcinomes mammaires mais aussi des lymphomes T. Ce rétrovirus murin peut se propager sous la forme d'agents infectieux transmis par la mère à sa descendance par l'intermédiaire de lait contaminé (rétrovirus exogènes). Les lymphocytes assurent la dissémination du

MMTV du tube digestif du jeune aux autres organes. Le virus se réplique via le DNA proviral intégré dans le DNA de la cellule hôte. Le site d'intégration du virus est non spécifique. L'ADN proviral endogène, intégré à des *loci* identifiés, peut également ségréger d'une génération à la suivante par la lignée germinale (rétrovirus endogènes) (DEVAUX, 1987).

Différents facteurs tels que la souche de MMTV, les allèles d'histocompatibilité de la souche de souris et le statut hormonal de l'hôte influencent l'apparition et la nature des tumeurs mammaires. La stimulation hormonale de la glande mammaire lors de la gestation ou par greffe pituitaire favorise l'apparition et la croissance des tumeurs. L'expression du MMTV est associée *in vivo* à de forts taux de progestérone et l'apparition des tumeurs intervient après gestation. *In vitro*, l'expression du MMTV est augmentée par l'action de certaines hormones stéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, progestines et androgènes). La prolactine potentialise l'effet des stéroïdes.

L'expression du MMTV a lieu, principalement, dans les cellules épithéliales de la glande mammaire. Pendant la gestation et la lactation le niveau d'expression du MMTV y est considérablement plus fort que dans les autres organes (la rate, le thymus, les poumons, le foie, les glandes salivaires et l'appareil génital mâle). En effet, la proportion d'ARN viral dans la glande mammaire peut atteindre 0,5% de l'ARN cellulaire total, représentant de l'ordre de 1000 copies d'ARN viral par cellule (GÜNZBURG ET SALMONS, 1992 ; DEVAUX, 1987).

La régulation de l'expression de ce rétrovirus résulte de l'interaction de séquences nucléiques situées dans le promoteur viral (LTR5') avec des protéines codées soit par le virus, soit par la cellule infectée. Le LTR comporte différentes unités fonctionnelles qui régulent l'expression virale (GÜNZBURG ET SALMONS, 1992). La position des unités répondant aux hormones a été localisée dans une région située entre - 200 et - 50 bases du site d'initiation de la transcription. Les récepteurs activés de la progestérone et des glucocorticoïdes associés en homodimères, se fixent sur cette région nommée HRE (Hormone Responsive Element) qui comprend quatre sites de reconnaissance chevauchants d'une quinzaine de nucléotides (TRUSS et al., 1992).

La régulation de l'expression du MMTV via le LTR5' est sous la dépendance des glucocorticoïdes. L'expression de l'ARN viral est amplifiée transitoirement jusqu'à 100 fois après traitement des cellules par les glucocorticoïdes *in vitro* (SCOLNICK et al, 1976). Six nucléosomes (A à F) sont positionnés sur le LTR du MMTV (RICHARD-FOY et HAGER, 1987). Le complexe hormone-récepteur, transféré dans le noyau de la cellule va se fixer sur le HRE et entraîner la substitution du nucléosome B (ARCHER et al, 1992). Cette nouvelle structure chromatinienne autorise la fixation de facteurs de transcription dont NF-1 dans le voisinage immédiat (en 3') du HRE du LTR (BRÜGGEMEIER et al., 1990). De même, une autre hormone, la progestérone, fixée à son récepteur interagit avec le HRE favorisant ainsi la fixation du facteur de transcription OTF-1/NFIII

immédiatement en amont de la boîte TATA (BRÜGGEMEIER et al., 1990).

La prolactine seule est inactive sur l'expression du MMTV (PAULEY et al., 1979). Par contre elle agit en synergie avec les hormones stéroïdes pour favoriser l'expression virale (SVEC et LINKS, 1977 ; SLUYSER et al., 1983 ; MUNOZ et BOLANDER, 1989). Les régions du LTR impliquées dans cette régulation sont localisées à l'extrémité 5' du LTR qui inclue la région enhancer (HARAGUCHI et al., 1993). Les facteurs de transcription impliqués dans ce mécanisme ne sont pas encore décrits.

Ainsi la réplication de MMTV peut être stimulée *in vivo* et *in vitro* par les corticoïdes par interaction directe du complexe hormone-récepteur avec une zone de contrôle de la transcription du LTR viral.

2. CONTRÔLE HORMONAL IN VIVO DES INFECTIONS LENTIVIRALES

Chez les chèvres et les brebis séropositives, l'expression du CAEV (Caprine Arthritis Encephalitis Virus) ou du virus Visna Maedi est très limitée sauf au moment de la mise-bas où l'on peut mettre facilement en évidence des macrophages infectieux dans le colostrum et des monocytes sources de virus dans le sang (LERONDELLE et al., 1989 ; OUZROUT et LERONDELLE, 1990). La production de virus dans les macrophages du lait et les monocytes sanguins de chèvres et de brebis séropositives peut être induite par une induction artificielle de lactation : 0,5mg/kg/jour d'oestradiol 17 β + 1,25mg/kg/jour de progestérone pendant 7 jours puis 25mg/jour d'hydrocortisone aux 18, 19 et 20 ièmes jours après la première injection (ASSO et al., 1990 ; OUZROUT et LERONDELLE, 1990). Un traitement à la dexaméthasone (5mg tous les deux jours pendant 10 jours) induit chez des chevreaux infectés l'expression du virus dans les monocytes sanguins et l'apparition d'arthrites (ASSO et al., 1990). Il existe donc des variations du niveau de réplication des virus CAEV et Visna Maedi au cours du cycle physiologique hormonal de la lactation.

3 - GLUCOCORTICOSTÉROÏDES ET LENTIVIRUS

L'action des glucocorticoïdes a été décrite chez d'autres rétrovirus. Chez le chat, les corticoïdes sont capables de réactiver l'infection par FeLV *in vivo* de façon indirecte (ROJKO et al., 1982). D'autres rétrovirus, HTLV1 et BLV, comprennent dans leur LTR (U3) des séquences répétées CRE (cAMP Responsive Element) capables de se lier à des protéines régulatrices de la famille CREB/ATF (KISSTOTH et al., 1993).

Les corticoïdes et les hormones thyroïdiennes semblent capables d'augmenter la réplication du virus HIV-1, au moins *in vitro*. La stimulation *in vitro*, par ces hormones, de lymphocytes ou de monocytes infectés par HIV-1, provoque l'augmentation de la production virale (SOUDEYNS et al., 1993). De même, l'hydrocortisone et la dexaméthasone sont capables d'induire l'expression du LTR d'HIV-

1 (SPANDIDOS et al., 1990 ; KOLESNITCHENKO et SNART, 1992 ; FURTH et al., 1990). L'hydrocortisone *in vitro* augmente la production d'HIV par les lymphocytes infectés (MARKHAM et al., 1986). Cet effet est cependant discuté (LAURENCE et al., 1989).

Les oestrogènes et la progestérone n'ont pas d'effet sur la production d'HIV-1 dans les lymphocytes mais les deux hormones diminuent la production d'HIV-1 par des monocytes (BOURINBAIAR et al., 1992 ; FURTH et al., 1990). Les antioestrogènes diminuent la réplication d'HIV-1 (LAURENCE et al., 1990). Il existe dans le LTR de HIV-1 des séquences de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) (KATSANAKIS et al., 1991), bien que la séquence palindromique consensus n'y soit pas complète (PARKER, 1993). La séquence présente est néanmoins capable de lier le récepteur aux glucocorticoïdes (GHOSH, 1992).

En ce qui concerne les lentivirus des petits ruminants, il n'y a ni Glucocorticoid Responsive Element (GRE), ni Estrogen Responsive Element (ERE), ni cAMP Responsive Element (CRE) complet dans le LTR des virus CAEV et Visna maedi. Il en est de même pour BIV. Par contre si l'on accepte des séquences incomplètes, en particulier des hémipalindromes (comme pour HIV-1), de telles séquences sont présentes dans la séquence de Visna maedi (mais aucune dans CAEV) et en dehors du LTR (dans gag et pol).

4. HORMONE DE CROISSANCE ET LENTIVIRUS

L'hormone de croissance est une hormone polypeptidique qui agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des récepteurs des hématopoïétines (COSMAN et al., 1990). Ces récepteurs comportent une région extracellulaire et une région intracellulaire liée à une activité tyrosine-kinase. Il existe des récepteurs de l'hormone de croissance sur les hépatocytes et les fibroblastes. On ne sait pas s'il en existe sur les monocytes et les macrophages. Il n'y en a pas dans l'épithélium mammaire. L'action de la GH, en l'absence de récepteurs, nécessite des relais physiologiques qui sont des facteurs de croissance : les IGFs (Insulin-like Growth Factor). L'IGF-1, médiateur principal de la GH, est un polypeptide produit par le foie sous l'effet de la GH. Le récepteur de l'IGF-1 appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance comprenant le récepteur pour EGF, PDGF, MCSF (LEROITH et al., 1992 ; LANGFORD et MIELL, 1993). On trouve des récepteurs pour l'IGF-1 sur de nombreux types cellulaires : fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales, endomètre, glande mammaire, lymphocytes, promyélocytes et monocytes (LEROITH et al., 1992 ; LANGFORD et MIELL, 1993 ; REISS et al., 1992 ; KOOIJMAN et al., 1992). La liaison de la GH ou de l'IGF-1 à son récepteur induit une succession de phosphorylations intracellulaires. Le récepteur de la GH et celui de l'IGF-1 sont couplés à des activités tyrosine-kinase, appelées JAK 2 pour la GH (ARGETSINGER et al., 1993). Le signal intracellulaire induit l'activation en cascade de kinases et conduit finalement à la phosphorylation d'une enzyme dénommée MAP-kinase (CAMPBELL et al., 1993). L'une des conséquences de cette cascade de phosphorylations

protéiques est l'activation de la protéine ribosomale S6 qui gouverne en partie la synthèse des protéines. Certains effets de la GH semblent être relayés par l'adénylate cyclase et les phospholipases dont les messagers intracellulaires sont respectivement le cAMP et les phospholipides : phosphocholine et diacylglycérol. Ces messagers intracellulaires activent à leur tour des kinases de type A (PKA) ou de type C (PKC) qui induisent dans le noyau la transcription de plusieurs gènes. Les produits des proto-oncogènes *c-fos* et *c-jun* pourraient être des intermédiaires de la GH. Ils sont, ainsi que *c-myc*, activés par la GH. Les protéines de la famille *fos* et de la famille *jun* peuvent alors former des hétérodimères de type «leucine zipper» capables de se lier sur l'ADN au niveau de sites nucléotidiques nommés AP-1/TRE (KERR et al, 1992).

Chez les patients atteints de SIDA, l'hormone de croissance est utilisée pour restaurer les pertes de poids. Dans un essai pilote, l'augmentation d'un marqueur virologique (antigénémie p24) est apparue chez l'un des patients pendant le traitement (KRENTZ et al, 1993). Un effet stimulant de l'hormone de croissance recombinante sur la réplication du virus HIV dans les lymphocytes et les macrophages a été montré *in vitro*. A doses physiologiques (10 à 50 ng/ml), pharmacologiques (50 à 100 ng/ml) ou suprapharmacologiques (250 à 500 ng/ml), la GH augmente de 2 à 20 fois la réplication virale dans les monocytes du sang périphérique infectés par HIV-1 de manière aigüe (LAURENCE et al, 1992). Le niveau de production virale par les monocytes peut alors atteindre celui obtenu avec des lignées chroniquement infectées. Cette augmentation de l'activité virale induite par la GH est partiellement dépendante de la sécrétion autocrine de TNF- α par les monocytes infectés. L'induction de cytokines par la GH pourrait être un relais de l'effet de la GH sur la réplication du virus HIV *in vitro* (LAURENCE et al, 1992).

Chez les petits ruminants, des résultats préliminaires ont été obtenus en 1991 par J. ASSO et A. PASCALON au laboratoire associé INRA à l'Ecole Vétérinaire de Lyon. Ces résultats suggèrent une activation des lentivirus par la GH. Un tel effet est théoriquement possible puisque le LTR de ces virus, comme c'est le cas pour HIV-1, comporte des sites de type AP-1. En particulier il existe un site AP-1 complet dans le LTR de CAEV et de Visna (CLEMENTS et al, 1990). En ce qui concerne Visna ces sites sont fonctionnels et impliqués dans la réplication virale (HESS et al, 1989 ; GABUZDA et al, 1989 ; NEUVEUT et al, 1993). Ils sont d'ailleurs bien mis en oeuvre par la liaison de *fos* et de *jun* (SHIH et al, 1993).

CONCLUSION

La réplication des rétrovirus peut être modulée par un stimulus hormonal. La réplication du rétrovirus murin de type B, le MMTV, est augmentée par les corticoïdes à travers l'interaction avec des régions génomiques régulatrices spécifiques de l'hormone. Le lentivirus humain HIV-1 semble sensible au même phénomène. En l'absence de séquences nucléotidiques spécifiques complètes de ces hormones stéroïdes, l'augmentation de la réplication des lentivirus des

petits ruminants observée *in vivo* est probablement un phénomène indirect. La GH et l'IGF-1 agissent différemment par une cascade d'évènements cellulaires aboutissant à l'activation transcriptionnelle par les sites AP-1. Des données préliminaires suggèrent une augmentation de la réplication de HIV-1 et des lentivirus des petits ruminants sous l'action de la GH. Les promoteurs LTR de ces lentivirus possèdent effectivement des séquences AP-1. Le contrôle hormonal de la réplication rétrovirale est possible. Les éléments physiologiques et moléculaires nécessaires à ce type de contrôle sont en place dans le modèle des lentivirus des petits ruminants. L'étude de l'effet de la GH et/ou de l'IGF-1 mais aussi des hormones stéroïdes sur la réplication des rétrovirus des ruminants doit donc être conduite *in vivo* et *in vitro*.

REMERCIEMENTS

Les travaux du laboratoire ont été en partie financés par un contrat ANRS n° 257.

RÉFÉRENCES

- ARCHER T.K., LEFEBVRE P., WOLFORD R.G., HAGER G.L., 1992. *Science*. 25, 1573-1576.
- ARGETSINGER L.S., CAMPBELL G.S., YANG X., WITTHUHN B.A., SILVENNOINEN O., IHLE J.N., CARTER-SU C., 1993. *Cell*. 74, 237-244.
- ASSO J., GUIGUEN F., LERONDELLE C., 1990. *Sci. Tech. Anim. Lab.* 15, 101-103.
- BOURINBAIAR A.S., NAGORNY R., TAN X., 1992. *FEBS letter*. 302, 206-208.
- BRÜGGEMEIR U., ROGGE L., WINNACKER E.L., BEATO M., 1990. *EMBO J.* 9, 2233-2239.
- CAMPBELL G.S., CHRISTIAN L.J., CARTER-SU C., 1993. *J. Biol. Chem.* 268, 7427-7434.
- CLEMENTS J.E., GABUZDA D.H., GDOVIN S.L., 1990. *Virus Res.* 16, 175-184.
- COSMAN D., LAYMAN S.D., IDZERDA R.L., BECKMANN M.P., PARK L.S., GOODWIND R.G., MARCH C.J., 1990. *TIBS*. 15, 265-270.
- DEVAUX B. 1987. In «Recherches en... Rétrovirus et oncogènes». INSERM éd, London-Paris, 151-180.
- FURTH P.A., WESRPHAL H., HENNIGHAUSEN L., 1990. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 6, 553-560.
- GABUZDA D.H., HESS J.L., SMALL J.A., CLEMENTS J.E., 1989. *Mol. Cell. Biol.* 9, 2728-2733.
- GHOSH D., 1992. *J. Virol.* 66, 586-590.
- GÜNZBURG W.H., SALMONS B., 1992. *Biochem. J.* 283, 625-632.
- HARAGUCHI S., GOOD R.A., DAY G.N., 1993. *Mol. Cell. Endocrinol.* 96, R1-R6.
- HESS J.L., SMALL J.A., CLEMENTS J.E., 1989. *J. Virol.* 63, 3001-3015.
- JAMMES H., DJIANE J., 1988. *Inra Prod. Anim.* 1, 299-310.
- KATSANAKIS C.D., SEKERIS C.E., SPANDIDOS D.A., 1991. *Anticancer Res.* 11, 381-384.
- KERR D., INOUE J.I., VERMA I.M., 1992. *Current Op. Cell. Biol.* 4, 496-501.
- KISS-TOTH E., PACA-UCCARALERTKUN S., UNK I., BOROS I., 1993. *Nuc. Ac. Res.* 21, 3677-3682.
- KOLESNITCHENKO V., SNART R.S., 1992. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 8, 1977-1980.
- KOOIJMAN R., WILLEMS M., DE HAAS C.J., RIJKERS G.T., SCHUURMANS A.L., VAN BUUL-OFFERS S.C., HEIJNEN C.J., ZEGERS B.J., 1992. *J. Endocrinol.* 131, 2244-2250.
- KRENTZ A.J., KOSTER F.T., CRIST D.M., FINN K., JOHNSON L.Z., BOYLE P.J., SCHADE D.S., 1993. *J. AIDS.* 6, 245-251.
- LANGFORD K.S., MIELL J.P., 1993. *Eur. J. Clin. Invest.* 23, 503-516.
- LAURENCE J., COOKE H., SIKDER S.K., 1990. *Blood*. 75, 696-703.
- LAURENCE J., GRIMISON B., GONENNE A., 1992. *Blood*. 79, 467-472.
- LAURENCE J., SELLERS M.B., SIKDER S.K., 1989. *Blood*. 74, 291-297.
- LEROITH D., CLEMMONS D., NISSLEY P., RECHLER M., 1992. *Ann. Intern. Med.* 116, 854-862.
- LERONDELLE C., FLEURY C., VIALARD J., 1989. *Ann. Rech. Vet.* 20, 57-64.
- MARKHAM P.D., SALAHUDDIN S.Z., VEREN K., ORNDORFF S., GALLO R.C., 1986. *Int. J. Cancer.* 37, 67-72.
- MICHALIDES R., VAN OUYEN A., NUSSE R., 1983. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.* 106, 57-78.
- MUNOZ B., BOLANDER F., 1989. *Mol. Cell. Endocrinol.* 62, 23-29.
- NEUVEUT C., VIGNE R., CLEMENTS J.E., SIRE J., 1993. *Virology*. 197, 236-244.
- OUZROUT R., LERONDELLE C., 1990. *Ann. Rech. Vet.* 21, 69-73.
- PARKER M.G., 1993. *Cur. Op. cell. biol.* 5, 499-504.
- PAULEY R.J., MEDINA D., SOCHER S.H., 1979. *J. Virol.* 32, 557-566.
- REISS K., PORCU P., SELL C., PIETRZKOWSKI Z., BASERGA R., 1992. *Oncogene*. 7, 2243-2248.
- RICHARD-FOY H., HAGER G., 1987. *EMBO J.* 6, 2321-2328.
- ROJKO J.L., HOOVER E.A., QUACKENBUSH S.L., OLSEN R.G., 1982. *Nature*. 298, 286.
- RUSSO-MARIE F., 1994. *Lettre Pharmacol.* 8, 39-44.
- SHIH D.S., CARRUTH L.M., ANDERSON M., CLEMENTS J.E., 1992. *Virology*. 190, 84-91.
- SCOLNICK E.M., YOUNG H.A., PARKS W.P., 1976. *Virology*. 69, 148-156.
- SLUYSER M., VERSTRAETEN R.A., VANNIE R., 1983. *Int. J. Cancer.* 31, 217-221.
- SOUDEYNS H., GELEZIUNAS R., SHYAMALA G., HISCOTT J., WAINBERG M.A., 1993. *Virology*. 194, 758-768.
- SPANDIDOS D.A., ZOUMPOURLIS V., KOTSINAS A., TSIRIYOTIS, SEKERIS C.E., 1990. *Anticancer. Res.* 10, 1241-1246.
- SVECS J., LINKS J., 1977. *Int. J. Cancer.* 19, 249-257.
- TRUSS M., CHALEPAKIS G., BEATO M., 1992. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 43, 365-378.

