



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2019, 1, 1-5
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

ROLA AMINOPEPTYDAZ ŁOŻYSKOWYCH W PRZEBIEGU CIĄŻY

Paulina Wilczyńska*, Barbara Lisowska-Myjak

Katedra Biochemii i Chemii Klinicznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

* autorka korespondująca, tel: +48 22 572 0735, e-mail: paulina.jankowska@wum.edu.pl

Otrzymany 03.12.2018, zaakceptowany 02.01.2019, zamieszczony 22.01.2019

STRESZCZENIE

Utrzymanie równowagi aktywności enzymów proteolitycznych jest jednym z warunków zachowania homeostazy środowiska rozwijającego się płodu. Aminopeptydazy produkowane w łożysku stanowią grupę enzymów proteolitycznych o właściwościach egzopeptydaz, wykazujących wspólną funkcję odcinania N-końcowych reszt aminokwasów z łańcucha peptydowego. Różnice między tymi enzymami dotyczą ich odrębnych lokalizacji w komórkach łożyska oraz charakterystycznych specyficzności wobec substratów. Główną funkcją biologiczną aminopeptydaz łożyskowych jest dezaktywacja metabolicznie aktywnych peptydów, istotnych dla regulacji szkodliwych procesów metabolicznych w przebiegu ciąży. Utrzymanie bariery łożyskowej chroniącej matkę przed nadmiernym przenikaniem do jej krążenia peptydów wazoaktywnych produkowanych przez płód, takich jak oksytocyna, angiotensyna II, wazopresyna, może być jednym z mechanizmów wpływających u kobiety ciężarnej na utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi, czynności skurczowej macicy lub regulacji terminu zakończenia ciąży. Spadek aktywności aminopeptydaz łożyskowych w łożysku wywołuje niekontrolowany wzrost penetracji peptydów wazoaktywnych do organizmu matki i w konsekwencji skurcz naczyń, doprowadzając do niekorzystnych objawów klinicznych w przebiegu ciąży. W pracy przedstawiono fizjologiczne znaczenie aminopeptydaz łożyskowych w prawidłowej ciąży oraz wyjaśniono ich wpływ na patomechanizmy rozwoju stanów patologicznych, takich jak: stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe czy przedwczesny poród. Praca zawiera analizę danych literaturowych opublikowanych w latach 1988-2017, dostępnych w bazie PubMed z wykorzystaniem haseł: proteazy łożyska, aminopeptydazy łożyska, stan przedrzucawkowy, nadciśnienie w ciąży, przedwczesne porody.

SŁOWA KLUCZOWE: proteazy łożyska, aminopeptydazy łożyska, stan przedrzucawkowy, nadciśnienie w ciąży, przedwczesne porody.

ABSTRACT

ROLE OF PLACENTAL AMINOPEPTIDASES DURING PREGNANCY

A balanced activity of proteolytic enzymes is a prerequisite for the preservation of homeostasis in the intrauterine environment of the fetus. Aminopeptidases produced in the placenta are exopeptidases that remove N-terminal amino acid residues from a polypeptide chain. These proteolytic enzymes differ both in their localization in placental cells and in their substrate specificity. The major biological role of placental aminopeptidases is the inactivation of metabolically active peptides, a process crucial for the control of adverse metabolic changes during pregnancy. The preservation of a placental barrier prevents the transfer of vasoactive peptides produced by the fetus (oxytocin, angiotensin II, vasopressin) to the mother, resulting in the ability to maintain a normal maternal blood pressure, to control uterine contractility, and to prevent preterm delivery. Reduced activity of aminopeptidases in the placenta leads to uncontrolled increases in the transfer of vasoactive peptides to the mother and as a consequence, to vasospasm-associated complications of pregnancy. This paper discusses the physiological role of placental aminopeptidases in normal pregnancy and the involvement of their abnormal activities in complications of pregnancy such as preeclampsia, gestational hypertension or preterm delivery. This is a literature review focusing on articles published in English between 1988 and 2017, and available in PubMed. The following search terms were used: placental proteases, placental aminopeptidases, preeclampsia, gestational hypertension, premature delivery.

KEYWORDS: placental proteases, placental aminopeptidases, preeclampsia, gestational hypertension, premature delivery.

1. Charakterystyka i funkcje biologiczne aminopeptydaz w organizmie ludzkim

Źródłem informacji o właściwościach katalitycznych enzymów proteolitycznych są internetowe bazy danych: BRENDA (<https://www.brenda-enzymes.org/>) i MEROPS (<https://www.ebi.ac.uk/merops/>). Aminopeptydazy (EC 3.4.11.) są egzopeptydazami przynależącymi do metalopro-

teinaz „M” (głównie cynkowych) i stanowią grupę enzymów w obrębie proteaz (EC 3.4.) w klasie hydrolaz (EC 3.). Anatomiczna lokalizacja aminopeptydaz w komórkach, tkankach i płynach ustrojowych ssaków i bakterii jest różnorodna i zależy od ich właściwości katalitycznych [1-3].

Funkcją biologiczną aminopeptydaz jest proteolityczne odszczepienie N-końcowych reszt aminokwasowych z łań-

cucha peptydowego. U ludzi aminopeptydazy wykazują szerokie spektrum działania [2,4], które można opisać jako:

- przetwarzanie proteolityczne prekursorów i nieaktywnych metabolitów w celu wytworzenia biologicznie aktywnych neuropeptydów i hormonów;
- dezaktywacja związków biologicznie czynnych;
- trawienie białek w jelicie cienkim;
- utrzymanie prawidłowego ciśnienia krwi;
- prezentacja antygenów;
- udział w rozwoju wielu chorób w tym choroby Alzheimera.

W prezentowanej pracy przeprowadzono systematyczną analizę informacji dotyczących obecności i specyficznych funkcji aminopeptydaz powiązanych z funkcjonowaniem ludzkiego łożyska. Dla uzyskania wiedzy w tym zakresie dokonano przeglądu 118 anglojęzycznych pozycji literaturowych udostępnionych w bazie danych PubMed w latach 1988-2017, z wykorzystaniem następujących słów kluczowych: „placental aminopeptidases”, „placental proteases” w kombinacji z „preeclampsia”, „hypertension in pregnancy”, „preterm birth”. Zaprezentowana praca opiera się na wyselekcjonowanych 29 publikacjach z wykluczeniem pozostałych 89 pozycji nie zawierających źródłowych danych, przydatnych dla charakterystyki znaczenia biologicznego

oraz roli diagnostycznej aminopeptydaz łożyskowych w przebiegu ciąży.

2. Aminopeptydazy łożyskowe, ich lokalizacja w strukturach komórkowych i rola biologiczna

Zgodnie z dotychczasowymi doniesieniami literaturowymi [5-8] łożysko jest źródłem 7 aminopeptydaz różniących się między sobą lokalizacją subkomórkową i swoistością substratową. Aminopeptydazy obecne w łożysku i ich klasyfikację zgodnie z peptydowymi bazami danych MEROPS i BRENDA przedstawiono w tabeli 1. Tabela 1 przedstawia również zróżnicowane nazewnictwo tych enzymów występujące we współczesnej literaturze.

2.1. Lokalizacja aminopeptydaz w strukturach komórkowych

Wykazano różną dystrybucję aminopeptydaz w specyficznych strukturach anatomicznych łożyska. Syncytiotrofoblast (zewnątrzna warstwa komórek łożyska o budowie syncytium) syntetyzuje i zawiera głównie łożyskową aminopeptydazę leucynową (P-LAP). Cytotrofoblast (wewnętrzna warstwa komórek łożyska) jest odpowiedzialny za produkcję aminopeptydazy A (AP-A). Stosunek ilości komórek syncytiotrofoblastu do cytotrofoblastu zwiększa się z rozwojem ciąży [9,10], stąd duża aktywność P-LAP tuż przed porodem.

Tabela 1. Klasyfikacja aminopeptydaz łożyskowych wraz z synonimami występującymi w literaturze.

Lp.	Nazwa	Klasyfikacja MEROPS	Klasyfikacja BRENDA	Synonimy	Literatura
1	Łożyskowa aminopeptydaza leucynowa (P-LAP)	M01.011	EC 3.4.11.3	Oksytocynaza, <i>angiotensin IV receptor</i> , <i>cystine aminopeptidase</i> , <i>cystyl-aminopeptidase</i> , gp160, <i>insulin-regulated membrane aminopeptidase</i> , <i>insulin-responsive aminopeptidase</i> , LNPEP g.p. IRAP, <i>otase</i> , <i>oxytocinase</i> , <i>placental leucine aminopeptidase</i> , <i>vasopressinase</i>	[1,2,4,5,9-11,13-18,23,24]
2	Aminopeptydaza A (AP-A)	M01.003	EC 3.4.11.7	Angiotensynaza, <i>aspartate aminopeptidase</i> , <i>Ca²⁺-activated glutamate aminopeptidase</i> , ENPEP g.p., <i>glutamyl aminopeptidase</i> , <i>glutamyl peptidase</i> , gp160	[2,4,9,11,13,14,18,19]
3	Aminopeptydaza N (AP-N)	M01.001	EC 3.4.11.2	<i>alanine aminopeptidase</i> , <i>amino-oligopeptidase</i> , ANPEP g.p. AOP, <i>aminopeptidase M</i> , CD13, <i>membrane Cys-Gly dipeptidase</i> , <i>membrane aminopeptidase I</i> , <i>membrane alanyl aminopeptidase</i>	[2,4,5,13]
4	Aminopeptydaza B (AP-B)	M01.014	EC 3.4.11.6	<i>arylamidase II</i> , <i>chloride-activated arginine aminopeptidase</i> , <i>cytosol aminopeptidase IV</i> , <i>cytosol arginyl aminopeptidase</i>	[2,4,5]
5	Aminopeptydaza P (AP-P)	M24.009	EC 3.4.11.9	<i>aminopeptidase P</i> , XPNPEP1 g.p., XPNPEPL g.p. Xaa-Pro aminopeptidase	[2,5,20]
6	Aminopeptydaza siateczki śródplazmatycznej 2 (ERAP2)	M01.024	EC 3.4.11.-	<i>aminopeptidase MAMS</i> , L-RAP, <i>endoplasmic reticulum aminopeptidase 2</i> , <i>leukocyte-derived arginine aminopeptidase</i> , <i>Mername-AA066 peptidase</i>	[7,21]
7	Aminopeptydaza Q (AP-Q)	M01.026	EC 3.4.11.-	laeverin, <i>Mername-AA105 peptidase</i> , <i>Mername-AA009 protein</i> , <i>Mername-AA120 peptidase</i> , Taqpep	[8,22]

Uwalnianie aminopeptydaz z różnych struktur komórkowych łożyska kontrolują hormony sterydowe. Progesteron zwiększa przepuszczalność tych struktur poprzez działanie destabilizujące na błony lizosomalne, natomiast kortyzol je stabilizuje [11].

2.2. Rola biologiczna aminopeptydaz łożyskowych

Główną rolą aminopeptydaz w środowisku wewnątrzmacicznym jest utrzymanie łożyskowej bariery w stosunku do niskocząsteczkowych wazoaktywnych hormonów peptydowych, produkowanych przez płód [5,12].

Hormony peptydowe wytwarzane przez ludzkie płody (wazopresyna, angiotensyna, oksytocyna) są ważnym czynnikiem ich rozwoju i wzrostu. Wazopresyna i angiotensyna, dzięki właściwościom zwężania naczyń krwionośnych u płodu, wpływają na homeostazę płodowego ciśnienia krwi. Wpływ tych hormonów dotyczy także wielkości wymiany gazowej w środowisku wewnątrzmacicznym, która zależy od perfuzji łożyska [6,13,14].

Wazoaktywne hormony peptydowe stanowią bezpośrednie zagrożenie dla stanu zdrowia matki. Zdolność do przenikania niskocząsteczkowych peptydów do krążenia matki spowodowana brakiem ochronnej bariery w postaci aminopeptydaz, wywołuje niekorzystne konsekwencje dla procesów fizjologicznych w organizmie ciężarnej oraz kliniczne problemy rozwoju ciąży. Niekontrolowany wzrost stężenia hormonów peptydowych: wazopresyny i angiotensyny II jest przyczyną skurczu mięśni gładkich drobnych naczyń krwionośnych, podwyższając ciśnienie krwi matki, natomiast oksytocyna pobudza czynność skurczową macicy [18]. Specyficzne funkcje biologiczne aminopeptydaz obecnych w łożysku stanowią fizjologiczne zabezpieczenie przed ich szkodliwym działaniem:

- **Łożyskowa aminopeptydaza leucynowa** - wykrywana we krwi jedynie w trakcie ciąży. Biorąc pod uwagę zdolność degradacji oksytocyny nazywana jest oksytocynazą. Pełni rolę w hormonalnej kontroli skurczu macicy, działając poprzez degradację bioaktywnych peptydów wytwarzanych przez płód [15-17].
- **Aminopeptydaza A** - angiotensynaza. Wpływa na prawidłowe funkcjonowanie układu renina-angiotensyna, odpowiedzialnego za utrzymanie ciśnienia krwi w normie. Hydrolizuje N-końcowe reszty glutamylowe i aspartylowe od angiotensyny II o właściwościach podnoszących ciśnienie krwi i tworzy angiotensynę III, produkt który wykazuje mniejszą zdolność zwężania naczyń krwionośnych [14].
- **Aminopeptydaza N** - również uczestniczy w regulacji ciśnienia krwi, przez degradację metabolitów szlaku renina-angiotensyna. Hydrolizuje N-końcową argininę angiotensyny III, prowadząc do powstania angiotensyny IV pozbawionej aktywności biologicznej [5,6,19].
- **Aminopeptydaza B i aminopeptydaza P** - prawdopodobnie uczestniczą w czynności skurczowej macicy. AP-B bierze udział w syntezie bradykininy, która kurczy mięśnie gładkie macicy, natomiast AP-P inaktywuje bradykininę [6,20].
- **Aminopeptydaza siateczki śródplazmatycznej 2** - odgrywa kluczową rolę w regulacji ciśnienia krwi poprzez zaangażowanie w układ renina-angiotensyna. Badania na zwierzętach wykazały, że ERAP2 ma zdolność rozszczepiania angiotensyny III do angiotensyny IV oraz przekształcania kalidyny do bradykininy bez aktywności

hydrolitycznej względem oksytocyny, wazopresyny lub angiotensyny II [7,21].

- **Aminopeptydaza Q** - wyizolowana z ludzkiego łożyska; jej funkcje w tym układzie nie zostały jeszcze poznane. Struktura krystalograficzna i specyficzność substratowa wykazują na udział w regulacji aktywności peptydów produkowanych przez płód [8,22].

3. Aminopeptydazy w surowicy krwi matki jako biomarkery dla diagnozowania nieprawidłowości w przebiegu ciąży

Aminopeptydazy łożyskowe mogą być czynnikami sprawczymi (bezpośrednio lub pośrednio) różnych komplikacji patofizjologicznych w trakcie ciąży. Niekorzystne objawy kliniczne związane z aktywnością tych enzymów występują w drugiej połowie ciąży, z różną częstotliwością (średnio 3-10%) i mogą stanowić zagrożenie dla życia matki i jej dziecka. Poziom aminopeptydaz w surowicy krwi matki może odzwierciedlać tempo ich wytwarzania w łożysku, stąd też analiza aktywności tych enzymów w surowicy matki może być przydatna dla monitorowania ciąży i przewidywania jej niekorzystnego rozwoju [13,18,21]. Poniżej przedstawiono charakterystykę stanów patologicznych, ułatwiającą zrozumienie patomechanizmów komplikacji przebiegu ciąży z udziałem aminopeptydaz łożyskowych.

3.1. Stan przedrzucawkowy

Stan przedrzucawkowy jest definiowany jako utrzymujący się wzrost ciśnienia krwi ($>140/90$ mmHg w dwóch kolejnych odczytach w odstępie 6 godzin) z towarzyszącą proteinurią (>300 mg/l) u ciężarnej, u której wcześniej parametry ciśnienia krwi były w normie [14].

Aminopeptydazy łożyskowe regulują stężenia wazoaktywnych peptydów, wpływając na opór naczyniowy w krążeniu maciczno-łożyskowym. Aktywność AP-A i P-LAP w surowicy krwi kobiet z wczesnym łagodnym stanem przedrzucawkowym jest wyższa niż u kobiet zdrowych. Wraz ze wzrostem ciężkości stanu przedrzucawkowego aktywność enzymu AP-A i P-LAP zmniejsza się, stając się niższa niż wartość zmierzona podczas prawidłowej ciąży [11,24]. Obniżony poziom tych aminopeptydaz w surowicy krwi ciężarnej w ciężkim stanie przedrzucawkowym może wskazywać na zahamowanie inaktywacji peptydów nadciśnieniowych, takich jak angiotensyna II i wazopresyna [13]. Potwierdzeniem tej obserwacji jest wzrost stosunku prędkości skurczowej do późnorozkurczowej (S/D) mierzonego w tętnicy macicznej lub pępowinowej u kobiet ze stanem przedrzucawkowym. Dodatkowo stwierdzono istotne, ujemne korelacje pomiędzy wartościami S/D a poziomem aminopeptydaz P-LAP i AP-A w stanie przedrzucawkowym [12,23].

3.2. Nadciśnienie ciążowe

Nadciśnienie w ciąży rozpoznaje się przy wartościach ciśnienia skurczowego ≥ 140 i/lub rozkurczowego ≥ 90 mm Hg [25]. Proteazy łożyskowe mają wpływ na kontrolę płodowego i macicznego ciśnienia krwi, poprzez regulację stężenia produkowanej przez płód wazopresyny i angiotensyny II [14,15,26].

Wpływ aminopeptydaz AP-A i AP-N oczyszczonych z ludzkiego łożyska, na obniżenie ciśnienia krwi potwierdziły badania eksperymentalne na modelu szczurzym, u których wywołano nadciśnienie wlewem angiotensyny II lub reniny. Obie aminopeptydazy były również efektywne w obniżeniu spontanicznego nadciśnienia [27].

3.3. Poród przedwczesny

Przedwczesny poród jest definiowany jako zakończenie ciąży w okresie między 23. a 37. tygodniem. Samoistny poród przedwczesny jest konsekwencją przewlekłego procesu prowadzącego do wystąpienia nagłej czynności skurczowej [28,29].

Zmiany aktywności oksytocyny (P-LAP) w późnej ciąży sugerują rolę tej aminopeptydazy dla przewidywania rozpoczęcia porodu. Maksymalna aktywność tego enzymu w surowicy występuje 11 dni przed rozpoczęciem porodu [11]. Wykazano możliwość regulacji czasu wywołania porodu poprzez zainicjowanie wzrostu uwalniania oksytocyny wraz ze spadkiem jej degradacji przez oksytocynazę. Kontrola aktywności P-LAP umożliwia praktyczne regulowanie poziomu oksytocyny we krwi matki, a tym samym zapobiega przedwczesnemu porodowi [13].

4. Podsumowanie

W przebiegu fizjologicznej ciąży aminopeptydazy produkowane w łożysku wykazują zdolność ochrony organizmu matki przed szkodliwym działaniem hormonów wazoaktywnych (oksytocyna, angiotensyna II, wazopresyna) produkowanych i wydzielanych przez płód. Spadek aktywności P-LAP degradującej oksytocynę i AP-A dezaktywującej angiotensynę II wpływa na wzrost stężenia tych wazoaktywnych hormonów peptydowych w krążeniu matki, wywołując skurcz naczyń i w konsekwencji niekorzystne objawy kliniczne dla przebiegu ciąży. Utrzymanie prawidłowej aktywności aminopeptydaz zapobiega zagrożeniu ciąży i życiu matki oraz dziecka, a także przeciwdziała rozwojowi takich zaburzeń, jak stan przedrzucawkowy, nadciśnienie ciążowe i poród przedwczesny.

5. Wykaz skrótów

P-LAP	<i>placental leucine aminopeptidase</i> (łożyskowa aminopeptydaza leucynowa)
AP-A	<i>aminopeptidase A</i> (aminopeptydaza A)
AP-N	<i>aminopeptidase N</i> (aminopeptydaza N)
AP-B	<i>aminopeptidase B</i> (aminopeptydaza B)
AP-P	<i>aminopeptidase P</i> (aminopeptydaza P)
AP-Q	<i>aminopeptidase Q</i> (aminopeptydaza Q)
ERAP2	<i>endoplasmic reticulum aminopeptidase 2</i> (aminopeptydaza 2 retikulum endoplazmatycznego)
S/D	<i>systolic/diastolic</i> (skurczowe/rozkurczowe)
SHR	<i>spontaneously hypertensive rats</i> (spontaniczne nadciśnienie tętnicze u szczurów)

6. Bibliografia

- Rawlings ND, Barrett AJ, Finn R. Twenty years of the MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Res.* 2016, 44(D1), D343-350.
- Sanderink GJ, Artur Y, Siest G. Human aminopeptidases: a review of the literature. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1988, 26(12), 795-807.
- Gonzales T, Robert-Baudouy J. Bacterial aminopeptidases: properties and functions. *FEMS Microbiol Rev.* 1996, 18(4), 319-344.
- Gard PR, Fidalgo S, Lotter I, Richardson C, Farina N, Rusted J, Tabet N. Changes of renin-angiotensin system-related aminopeptidases in early stage Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2017, 89, 1-7.
- Mizutani S. Physiological roles of placental proteases in feto-placental homeostasis. *Nagoya J Med Sci.* 1998, 61(3-4), 85-95.
- Mizutani S, Tomoda Y. Effects of placental proteases on maternal and fetal blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1996, 9(6), 591-597.

- Johnson MP, Roten LT, Dyer TD, East CE, Forsmo S, Blangero J, Brennecke SP, Austgulen R, Moses EK. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations. *Hum Genet.* 2009, 126(5), 655-666.
- Horie A, Fujiwara H, Sato Y, Suginami K, Matsumoto H, Maruyama M, Konishi I, Hattori A. Laeverin/aminopeptidase Q induces trophoblast invasion during human early placentation. *Hum Reprod.* 2012, 27, 1267-1276.
- Nomura M, Tsukahara S, Ando H, Katsumata Y, Okada M, Itakura A, Nomura S, Kikkawa F, Nagasaka T, Mizutani S. Differential distribution of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase and aminopeptidase A in human trophoblasts of normal placenta and complete hydatidiform mole. *Placenta.* 2002, 23(8-9), 631-639.
- Nagasaka T, Nomura S, Okamura M, Tsujimoto M, Nakazato H, Oiso Y, Nakashima N, Mizutani S. Immunohistochemical localization of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase in normal human placental, fetal and adult tissues. *Reprod Fertil Dev.* 1997, 9(8), 747-53.
- Mizutani S, Wright JW, Kobayashi H. Placental leucine aminopeptidase- and aminopeptidase A-deficient mice offer insight concerning the mechanisms underlying preterm labor and preeclampsia. *J Biomed Biotechnol.* 2011, Article ID 286947, 1-12.
- Gao J, Marc Y, Iturrioz X, Leroux V, Balavoine F, Llorens-Cortes C. A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase A inhibitors. *Clin Sci* 2014, 127(3), 135-148.
- Mizutani S, Tomoda Y. Effects of placental proteases on maternal and fetal blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 1996, 9(6), 591-597.
- Mizutani S, Wright J, Kobayashi H. A new approach regarding the treatment of preeclampsia and preterm labor. *Life Sci.* 2011, 88(1-2), 17-23.
- Tian C, Huang Z, Wen Z. Associations between serum placental leucine aminopeptidase and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016, 135(3), 255-258.
- Toda S, Ando H, Nagasaka T, Tsukahara S, Nomura M, Kotani Y, Nomura S, Kikkawa F, Tsujimoto M, Mizutani S. Existence of placental leucine aminopeptidase/oxytocinase/insulin-regulated membrane aminopeptidase in human endometrial epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87(3), 1384-1389.
- Matsumoto H, Mori T. Changes in cystine aminopeptidase (oxytocinase) activity in mouse serum, placenta, uterus and liver during pregnancy or after steroid hormone treatments. *Zoolog Sci.* 1998, 15(1), 111-115.
- Mizutani S, Naruse K, Hattori A, Tsujimoto M, Kobayashi H. Physiological and pathophysiological roles of placental aminopeptidase in maternal sera: possible relation to preeclampsia and preterm delivery. *Expert Opin Med Diagn.* 2009, 3(5), 479-491.
- Chauvel EN, Coric P, Llorens-Cortès C, Wilk S, Roques BP, Fournié-Zaluski MC. Investigation of the active site of aminopeptidase A using a series of new thiol-containing inhibitors. *J Med Chem.* 1994, 37(9), 1339-1346.
- Cilia La Corte AL, Carter AM, Turner AJ, Grant PJ, Hooper NM. The bradykinin-degrading aminopeptidase P is increased in women taking the oral contraceptive pill. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2008, 9(4), 221-225.
- Lee ED. Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 2, a common immunological link to adverse pregnancy outcomes and cancer clearance? *Placenta.* 2017, 56, 40-43.
- Maruyama M, Hattori A, Goto Y, Ueda M, Maeda M, Fujiwara H, Tsujimoto M. Laeverin/aminopeptidase Q, a novel bestatin-sensitive leucine aminopeptidase belonging to the M1 family of aminopeptidases. *J Biol Chem.* 2007, 282(28), 20088-20096.
- Mizutani S, Goto K, Mizuno K, Itakura A, Kurauchi O, Kikkawa F, Tomoda Y. Interaction between pregnancy-induced bioactive peptides and the placental proteases. *Reprod Fertil Dev.* 1995, 7(6), 1431-1436.
- Landau R, Laverrière A, Bischof P, Irion O, Morales M, Cohen M. Alteration of circulating Placental Leucine Aminopeptidase (P-LAP) activity in preeclampsia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010, 31(1), 63-66.
- Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013, 20(3), 229-239.

26. Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep.* 2014, 16(6), 433-439.
27. Morishita R, Higaki J, Okunishi H, Kawamoto T, Ishii K, Nakamura F, Katahira K, Nagano M, Mimami H, Miyazaki M, Ogihara T. Effect of long-term treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1991, 18, 685-690.
28. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 192(5 Suppl), S36-46.
29. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, Husslein P, Lamont R, Mikhailov A, Montenegro N, Radunovic N, Robson M, Robson SC, Sen C, Shennan A, Stamatian F, Ville Y. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011, 24(5), 659-667.