

HELSINGIN YLIOPISTO

Hereditaarinen angioödeema (HAE):

Kahden geenivirheen (*SERPING1* ja *F12*) aiheuttamien oireyhtymien vertailu

Biologian kandiohjelman ja perinnöllisyystieteen
Kandidaatintutkielma

Laatija:
Ilona Pesu

Ohjaaja:
Yliopistonlehtori Saara Ollila

19.12.2025
Helsinki

Tiedekunta: Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta

Koulutusohjelma: Biologian kandiohjelma

Opintosuunta: Perinnöllisyystiede

Tekijä: Ilona Pesu

Työn nimi: Hereditaarinen angioödeema (HAE): Kahden geenivirheen (*SERPING1* ja *F12*) aiheuttamien oireyhtymien vertailu

Työn laji: Kandidaatin tutkielma

Kuukausi ja vuosi: 12/2025

Sivumäärä: 28

Avainsanat: Hereditaarinen angioödeema, *SERPING1*, *F12*, C1-inhibiittori, FXII

Ohjaaja tai ohjaajat: Saara Ollila

Säilytyspaikka: Helda

Muita tietoja:

Tiivistelmä:

Hereditaarinen angioödeema (HAE) on harvinainen perinnöllinen sairaus, jonka oirekuvaan kuuluvat paikalliset ja mahdollisesti kivuliaat ihon- tai limakalvonalaiset turvotuskohtaukset eli angioödeemat. Angioödeemat voivat esiintyä eri puolilla vartaloa, tyypillisimmin turvotus ilmenee kasvojen alueella, raajoissa tai ruoansulatuselimistössä. HAE johtuu periytyvistä mutaatioista geeneissä, jotka säätelevät synnynnäisen immuunipuolustuksen komplementti-, kontaktiaktivaatio (CAS)- ja kallikreiini-kiniinijärjestelmiä (KKS). Suurin osa HAE-tapauksista on seurausta *SERPING1*-geenissä tapahtuneista mutaatioista, jotka johtavat geenin koodaaman C1-inhibiittorin puutteeseen tai toiminnan poikkeavuuteen. Tämän seurauksena mainittujen järjestelmien säätely häiriintyy, mikä puolestaan johtaa bradykiniini-peptidin tuotannon nousuun. Liiallinen bradykiniinin tuotanto saa aikaan sairaudelle tyypillisen turvotuksen. Sairaudesta on kuitenkin tunnistettu myös muotoja, joissa C1-inhibiittorin pitoisuus sekä toiminta ovat terveen henkilön tasolla. Näitä muotoja ja niiden taustalla olevia geenejä tunnetaan kuusi erilaista, joista parhaiten tunnettu on *F12*-geeni. *F12*-geeni koodaa FXII-hyytymistekijää, joka C1-inhibiittorin lailla on merkittävä osa CAS:in ja KKS:n normaalia toimintaa ja säätelyä. HAE on huonosti tunnettu ja mahdollisesti hengenvaarallinen sairaus, jonka tunnetuimmat muodot ovat *SERPING1*- ja *F12*-geenien mutaatioiden aiheuttamia. Tässä tutkielmassa tarkastellaan näitä muotoja sekä niiden välisiä eroja ja yhtäläisyyksiä. Vaikka sairauden eri muodot aiheutuvat eri mutaatioista, niiden oireet ovat pääasiallisesti samanlaiset, eikä eri muotoja voida erottaa toisistaan pelkkien oireiden perusteella. HAE-kohtausten hillintään on saatavilla lukuisia eri hoitomuotoja, jotka kattavat sekä akuutin että pitkäaikaisen hoidon. Valtaosan HAE:n hoitoon käytetyistä lääkkeistä on todettu toimivan sekä *SERPING1*- että *F12*-tautimuotojen hillinnässä, tosin *F12*-muodon hoidosta on saatavilla vain rajallinen määrä tutkimustietoa.

Sisällysluettelo

1 Johdanto	4
2 HAE:n genetiikkaa	6
2.1 <i>SERPING1</i>-geenin mutaatiot ja HAE	7
2.2 <i>F12</i>-geenin mutaatiot ja HAE	8
3 HAE:een liittyvät molekulaariset mekanismit	9
3.1 Komplementtijärjestelmä	10
3.2 Kontaktiaktivaatio- ja kallikreiini-kiniinijärjestelmät	10
3.3 <i>SERPING1</i>-geenin toiminnallinen merkitys	13
3.4 <i>F12</i>-geenin toiminnallinen merkitys	14
4 HAE:n alatyyppeiden väliset kliiniset erot	15
4.1 C1-INH-HAE	15
4.2 nC1-INH-HAE (erityisesti HAE-FXII)	16
5 HAE:n diagnostiikka	18
6 HAE:n hoito	20
7 Johtopäätökset	24
Lähteet	27

1 Johdanto

Angioödeemalla tarkoitetaan ihon- tai limakalvojenalaisten kudosten turvotusta, joka aiheutuu verisuonten läpäisevyyden ohimenevästä noususta (Cicardi & Zuraw, 2018). Läpäisevyyden nousun seurauksena verisuoniston ulkopuolinen neste (engl. extravascular fluid) pääsee kertymään kudoksiin, mikä johtaa angioödeeman syntyyn (Santacroce ym., 2021). Angioödeeman taustalla on havaittu olevan ainakin neljä eri laukaisevaa mekanismia: histamiini, bradykiniini, substanssi P ja leukotrieenit, joista parhaiten raportoidut ovat histamiini ja bradykiniini (Cicardi & Zuraw, 2018).

Histamiinivälitteinen angioödeema tunnetaan paremmin syöttösoluvälitteisenä angioödeemana (Cicardi & Zuraw, 2018). Se saa alkunsa allergisesta reaktiosta, esimerkiksi altistumisesta tietylle lääkeaineelle (Wedner, 2020). Allerginen reaktio käynnistää ns. histaminergisen (engl. histaminergic) mekanismin, joka liittyy syöttösolujen ja basofiilien vapauttamiin välittäjäaineisiin. Turvotus keskittyy tyypillisesti kasvojen alueelle (Cicardi & Zuraw, 2018). Turvotuksen lisäksi syöttösoluvälitteisessä angioödeemassa esiintyy muita oireita, jotka muistuttavat pitkälti nokkosihottumaa kuten turvonneen alueen kutinaa ja punoitusta. Oireet lievittyvät tyypillisesti vuorokauden sisään niiden alkamisesta. Angioödeema on joko hankittu tai periytyvä ominaisuus. Syöttösoluvälitteinen angioödeema on hankittu.

Perinnöllinen eli hereditaarinen angioödeema (engl. hereditary angioedema, HAE) on harvinainen sairaus, jossa ilmenee toistuvia ja ohimeneviä turvotuskohtauksia eri puolilla elimistöä (Wedner, 2020). Vuonna 2021 arviot HAE:n maailmanlaajuisesta esiintyvyydestä vaihtelevat 1:10 000 ja 1:150 000 välillä (Santacroce ym., 2021). Toisen julkaistun tutkimuksen mukaan esiintyvyyden arvioitiin olevan 1:50 000, mutta sairauden harvinaisuuden vuoksi todellista esiintyvyyttä on vaikea selvittää (Guan ym., 2024). Samana vuonna Suomessa raportoitiin olevan 144 diagnosoitua HAE-potilasta (Sandberg ym., 2024). HAE:n harvinaisuuden takia turvotuskohtaukset voidaan diagnosoida virheellisesti allergisiksi kohtauksiksi (Santacroce). Sairaus on pääasiassa yhtä yleistä sukupuolesta ja etnisyydestä riippumatta, mutta oireiden on havaittu olevan vakavampia naisilla (Santacroce ym., 2021).

HAE:n oireet ja niiden esiintyminen vaihtelevat paljon potilaskohtaisesti (Santacrocce ym., 2021). Turvotuskohtaus voi kestää jopa yhdestä kolmeen vuorokautta (Ohela, 1977), ja kesto onkin usein 48 tuntia tai pidempään (Cicardi & Zuraw, 2018). Myös oireiden vakavuus sekä sijainti kehossa on pitkälti yksilöllistä (Santacrocce ym., 2021). Kohtausten esiintymistiheys voi olla vain muutamia kertoja vuodessa tai jopa kolme kertaa viikossa. Vaikka akuuttien kohtausten syytä ei voida aina eritellä, hormonaalisten muutosten, stressin sekä tulehdusten on todettu olevan HAE-kohtauksen laukaisevia tekijöitä. Muun muassa hammasoperaatiot, jotka eivät terveillä henkilöillä aiheuttaisi suurta turvotusta, voivat johtaa HAE:a sairastavilla vakavaan kohtaukseen (Wedner, 2020). Oireiden alkamisiässä esiintyy myös suurta vaihtelua. Tyypillisesti oireet alkavat teini-iässä tai nuorena aikuisena, mutta niiden on raportoitu myös alkaneen eräällä potilaalla vasta 58-vuotiaana (Ohela, 1977). Vaihtoehtoisesti oireet voivat alkaa jo varhaislapsuudessa alle yhden vuoden iässä (Guan ym., 2024).

Turvotuksen sijainti määrittää kohtauksen ja sairauden vakavuuden (Xu ym., 2014). Ylempien hengitysteiden ödeemassa (engl. upper airway edema) esiintyvä kurkunpään turvotus voi johtaa hengitysteiden tukkeutumiseen ja äärimmillään potilaan tukehtumiseen. Vaikka ylempien hengitysteiden ödeema on huomattavasti harvinaisempi HAE:n muoto kuin vähemmän vakavat muodot kuten ihoturvotus, se on yleisin syy HAE-potilaiden kuolemaan, ja jopa 50 % HAE-potilaista on havaittu kokevan ainakin yhden henkeä uhkaavan turvotuksen kurkunpäässä elämänsä aikana (Sandberg ym., 2024).

Toisin kuin syöttösoluvälitteinen, bradykiniinivälitteinen angioödeema on perinnöllinen ominaisuus, ja johtuu bradykiniini-nimisen peptidin pitoisuuden noususta (Wedner, 2020). Angioödeema ilmenee yleisimmin raajoissa tai keskivartalon alueella, ja turvotus voi kestää useita vuorokausia (Cicardi & Zuraw, 2018). Nokkosihottuman kaltaisia oireita bradykiniinivälitteisessä muodossa esiintyy vain harvoin, mutta muita sivuoireita kuten keskivartalokipua erityisesti ruoansulatuskanavan turvotuksessa sekä pahoinvointia havaitaan usein (Santacrocce ym., 2021).

HAE:n periytyminen noudattaa pääasiallisesti autosomaalista dominoivaa periytymismallia (Guan ym., 2012). HAE:n tunnetuin ja yleisin muoto johtuu C1-inhibiittoria koodaavan *SERPING1*-geenin mutaatioista, jotka estävät C1-inhibiittorin normaalin muodostuksen ja toiminnan (Santacroce ym., 2021). Kaikilla HAE-potilailla ei kuitenkaan ole lainkaan *SERPING1*-geenin mutaatioita, vaan sairauten on pystytty yhdistämään kuudessa muussa geenissä esiintyviä mutaatioita. Jokainen näistä häiritsee bradykiniinin toimintaa suorasti tai epäsuorasti (Wedner, 2020). Mutaatioista tunnetaan parhaiten hyytymistekijä FXII:ta koodaavan *F12*-geenin mutaatiot.

HAE on hyvin harvinainen ja kliinisesti vähän tunnettu sairaus, jonka oireet voivat olla äkillisesti hengenvaarallisia. Harvinaisuutensa vuoksi HAE jää kuitenkin usein diagnosoimatta tai se diagnosoidaan väärin, mikä hidastaa hoitoon pääsyä ja voi pahimmillaan lisätä mahdollisten komplikaatioiden riskiä. Tietoisuus sairauden taustalla olevista geneettisistä tekijöistä on tärkeää oikean diagnoosin ja tehokkaan hoidon varmistamisessa.

Tutkielman tarkoitus on perehtyä *SERPING1*- ja *F12*-geeneissä tapahtuneisiin mutaatioihin, jotka johtavat hereditaariseen angioödeemaan. *SERPING1*- ja *F12*-geenin mutaatiot vaikuttavat samojen molekulaaristen reittien toimintaan, mutta eri komponenttien osalta. Työn tavoitteena on vertailla sitä, miten tämä näkyy näiden kahden eri muodon molekulaarisissa toimintamekanismeissa, sairauden kliinisessä kuvassa sekä sitä, kuinka erot muotojen välillä mahdollisesti vaikuttavat eri hoitomuotojen vasteisiin.

2 HAE:n genetiikkaa

Arviolta 80–95 % HAE-tapauksista johtuu *SERPING1*-geenissä tapahtuneista mutaatioista, jotka johtavat C1-inhibiittorin puutteelliseen toimintaan (Tutunaru ym., 2024). C1-inhibiittorin häiriöistä johtuvia HAE:n muotoja kutsutaan yhteisesti lyhenteellä C1-INH-HAE (Santacroce ym., 2021). Tämän lisäksi HAE:a aiheuttavia mutaatioita tunnetaan kuudessa muussa geenissä: *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* ja *HS3ST6*. Koska näiden geenien patogeeniset mutaatiot eivät vaikuta C1-inhibiittorin pitoisuuteen tai sen rakenteeseen, ne tunnetaan normaalin

C1-inhibiittorin muotoina (nC1-INH-HAE). Valtaosa HAE:een johtavista mutaatioista vaikuttaa bradykiniinin ja sen tuotannon säätelyyn paitsi yksi (*ANGPT1*), joka liittyy bradykiniinin vaikutusten ilmenemisen säätelyyn verisuonten endoteelissä (Wedner, 2020).

F12-geenin mutaatiot ovat parhaiten tunnettuja geenivirheitä nC1-INH-HAE:n taustalla. Tässä työssä keskitytään *SERPING1*- ja *F12*-geenien mutaatioihin ja niiden vaikutuksiin HAE:n eri muodoissa.

2.1 *SERPING1*-geenin mutaatiot ja HAE

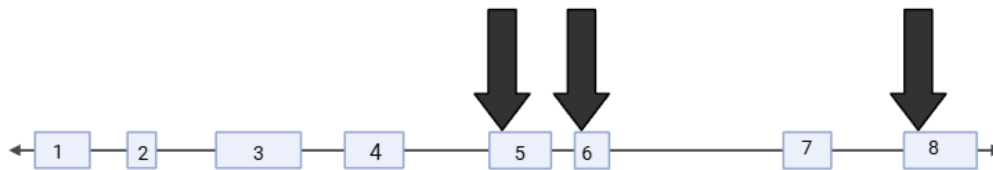
SERPING1 (serpin-peptidaasi-inhibiittori, G-alaluokka (C1-inhibiittori), jäsen 1, engl. serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1) on kromosomin 11 (11q12-q13.1) pitkässä käsivarressa (q) sijaitseva geeni, jonka pituus on noin 17 kiloemäsparia (kbp) (Ren ym., 2023). Se koostuu kahdeksasta eksonista ja seitsemästä intronista sekä promoottorista, jossa ei poikkeuksellisesti ole TATA-jaksoa, vaan lyhyt initiator-sekvenssi sekä polypuriini-polypyrimidiinialueet transkription tehostamiseksi (Germenis & Speletas, 2016).

HAE:een liittyviä *SERPING1*-mutaatioita on havaittu kaikista geenin eksoneista sekä eksonien ja intronien rajoilta. Sairautta aiheuttavia mutaatioita on raportoitu yli 700 erilaista (Wu ym., 2020). Mutaatioiden suurin tiheys on kuitenkin eksoneissa 5, 6 sekä 8 (Kuva 1), ja huomattavasti pienempi määrä aminotermiinalipäässä (Germenis & Speletas, 2016). Valtaosa patogeenisistä *SERPING1*-mutaatioista on missense- sekä frameshift-mutaatioita. Mutaatiot *SERPING1*-geenissä johtavat häiriöihin sen koodaaman C1-inhibiittorin muodostumisessa ja toiminnassa (Santacroce ym., 2021). HAE:een liittyvien mutaatioiden lisäksi geenissä on havaittu lukuisia yhden nukleotidin polymorfismeja eli snippejä (engl. single nucleotide polymorphism, SNP), jotka assosioidaan muihin sairauksiin kuten silmänpohjan ikärappeumaan tietyissä ihmispopulaatioissa (Germenis & Speletas, 2016).

Noin 5–25 % HAE:een johtavista *SERPING1*-mutaatioista on arvioitu olevan de novo -mutaatioita eli niitä ei ole peritty vaan ne esiintyvät ensimmäistä kertaa niitä kantavassa yksilössä (Arias-Flórez ym., 2024). De novo -mutaatioiden määrä viittaa *SERPING1*-geenin korkeaan labiilisuuteen eli alttiuteen muutoksille.

SERPING1-mutaatioissa on havaittu olevan selkeitä maantieteellisiä eroja, mikä voi

viitata paikallisen rikastumisen lisäksi ympäristötekijöiden vaikutukseen joko mutageneesissä tai geenin epigeneettisessä säätelyssä (Germenis & Speletas, 2016).



Kuva 1. *SERPING1*-geenin rakenne. Eksonit on kuvattu sinisinä laatikoina, intronit mustina viivoina. Intronien päissä olevat nuolet osoittavat sitä, ettei koko geeniä ole esitetty, vaan kuvasta puuttuu geenin promoottorialue sekä 3' pää. Isot nuolet merkitsevät alueita, joissa HAE:een johtavat erilaiset patogeeniset mutaatiot ovat rikastuneita. Kuva on luotu BioRenderin avulla (<https://BioRender.com>).

2.2 *F12*-geenin mutaatiot ja HAE

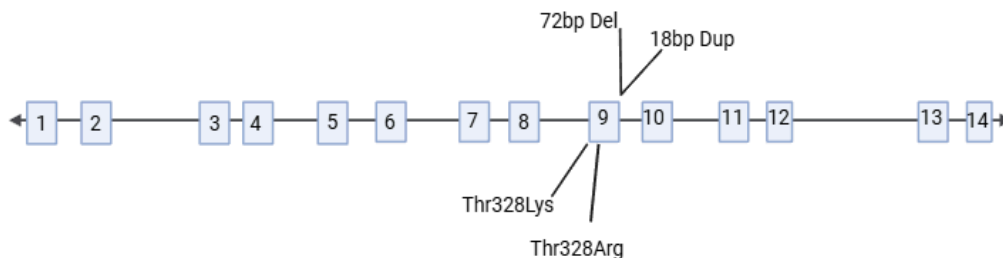
F12-geeni sijaitsee kromosomin 5 (5q33) pitkässä käsivarressa. Se sisältää 13 intronia sekä 14 eksonia ja on noin 12 kbp pitkä (Germenis & Speletas, 2016). Geenin koodaama hyytymistekijä FXII (engl. factor XII), joka tunnetaan myös Hagemanin tekijänä, on glykoproteiini, joka kulkee plasmassa inaktiivisena seriiniproteaasina.

HAE:een kytkettyjä *F12*-poikkeavuuksia on tunnistettu neljä (Germenis & Speletas, 2016). Näistä kaksi missense-mutaatiota sijaitsee eksonissa 9, joiden seurauksena treoniini-aminohappo korvautuu lysiinillä (Thr328Lys) ja treoniini korvautuu arginiinilla (Thr328Arg) FXII:n synteessissä. Thr328Lys-korvautuminen on näistä yleisimmin havaittu mutaatio. Muut poikkeavuudet ovat eksonin ja intronin 9 välisellä rajalla esiintyvä 72:n emäsparin mittainen deleetio sekä 18:n emäsparin duplikaatio samalla alueella (Kuva 2) (Magerl ym., 2017). Kaikki geenissä havaitut patogeeniset variantit vaikuttavat FXII:n vahvasti glykosyloituneeseen proliinirikkaaseen alueeseen (engl. proline-rich region, PRR). PRR sijaitsee lähellä sitä FXII:n kohtaa, joka katkaistaan FXII:n aktivaatiossa (Miyata & Horiuchi, 2023). PRR on FXII:lle uniikki aminohapposekvenssi, joka yhdistää proteiinin sitoutumiseen osallistuvat domeenit sen proteaasi-domeeniin.

Mutaatiot *F12*-geenissä johtavat liialliseen FXII:n aktivaatioon, mikä voi aiheuttaa bradykiniinin tuotannon lisääntymistä (Magerl ym., 2017). Normaalisti toimiva

C1-inhibiittori ei kykene hillitsemään bradykiniinin tuotantoa, mikä johtaa turvotuskohtauksen syntyyn. Kuten aiemmin todettiin, HAE:n muotoja, jotka johtuvat muista kuin *SERPING1*-geenin mutaatioista, kutsutaan yhteisesti normaalin C1-inhibiittorin HAE:ksi tai nC1-INH-HAE:ksi, sillä mutaatiot eivät vaikuta suoraan C1-inhibiittorin toimintaan toisin kuin *SERPING1*-tapauksissa (Santacroce ym., 2021). *F12*-geenin mutaatioista johtuvasta HAE:sta käytetään myös geenituotekohtaista lyhennettä HAE-FXII.

F12-promoottorialueessa esiintyy polymorfismia, jossa neljä ylimääräistä nukleotidia ennen normaalia aloituskodonia saavat aikaan uuden aloituskodonin transkriptiolle (Magerl ym., 2017). Tämä saa aikaan frameshift-mutaation, joka johtaa ennenaikaisesti katkaistuun proteiiniin. Myös translaation aloituksen signalointi häiriintyy, jolloin translaation aloituskohdan tunnistus estyy. Polymorfismi vaikuttaa useampaan FXII:n synteesin vaiheeseen, ja siten myös angioödeeman syntyyn johtaviin molekulaarisiin reitteihin. *F12*-geeniin liittyy HAE:n lisäksi muitakin sairauksia kuten Hagemanin tauti, joka johtuu loss-of-function mutaatioiden aiheuttamasta FXII:n puutoksesta (Germenis & Speletas, 2016).



Kuva 2. *F12*-geenin rakenne. Eksonit on kuvattu sinisinä laatikoina, intronit mustina viivoina. Intronien päissä olevat nuolet osoittavat sitä, ettei koko geeniä ole esitetty, vaan kuvasta puuttuu geenin promoottorialue sekä 3' pää. Kuvaan on merkitty HAE:een liittyvät patogeeniset mutaatiot: kaksi missense-mutaatiota (alhaalla), yksi deleetio ja yksi duplikaatio (ylhäällä). Kuva on luotu BioRenderin avulla (<https://BioRender.com>).

3 HAE:een liittyvät molekulaariset mekanismit

HAE:n patofysiologian taustalla on lähes poikkeuksetta vasoaktiivisen bradykiniini-peptidin liiallinen ja hallitsematon muodostus (Wedner, 2020).

Bradykiniinin normaali tuotanto on seurausta kallikreiini-kiniinijärjestelmän sekä sen kanssa yhteistyössä toimivien järjestelmien kuten komplementti- ja kontaktiaktivaatiojärjestelmän toiminnasta. HAE:n tapauksessa jokin näille järjestelmille keskeinen komponentti on mutaation seurauksena biologisesti toimimaton tai sen toiminta ei ole riittävän tehokasta, mikä ilmenee järjestelmien säätelämättömänä aktiivisuutena.

3.1 Komplementtijärjestelmä

Yksi järjestelmä, jonka toiminta häiriintyy HAE:ssa on komplementtijärjestelmä (Ohela, 1977). Komplementtijärjestelmä on monimutkainen entsyymijärjestelmä, joka vaikuttaa vasta-ainevälitteisessä immuunivasteessa, hyytymis- ja fibrinolyysitapahtumassa sekä tulehdusreaktioissa osana elimistön synnynnäistä puolustusta.

Komplementtijärjestelmä koostuu yhdeksästä komponentista (C1–C9), joilla on erillisiä alayksiköitä (Ohela, 1977). *SERPING1*-geenin koodaama C1-inhibiittori on ainoa komplementin C1-komponentin ja sen alayksiköiden tunnettu inhibiittori (Wu ym., 2020). C1-alayksiköt hajottavat muita järjestelmän komponentteja kuten C4:ää, jolloin C1-inhibiittorin puutos ja siten C1-alayksiköiden liiallinen aktiivisuus johtaa C4-pitoisuuden alenemiseen.

HAE:sta johtuvat muutokset C1-inhibiittorin toiminnassa ja pitoisuuksissa johtavat komplementin häiriintyneeseen toimintaan (Tutunaru ym., 2024).

Komplementtijärjestelmää aktivoivat tekijät (esim. plasmakallikreiini) ovat osa HAE:n oireisiin johtavaa kaskadia, jolloin häiriöt näiden tekijöiden toiminnassa tai säätelyssä vaikuttavat myös komplementin toimintaan. Komplementin aktivaatio esimerkiksi stressitilanteessa yhdessä muiden järjestelmien kanssa johtaa kohonneisiin bradykiniinitasoihin ja siten verisuonten lisääntyneeseen läpäisevyyteen, mikä voi HAE:n tapauksessa lisätä angioödeeman synnyn riskiä.

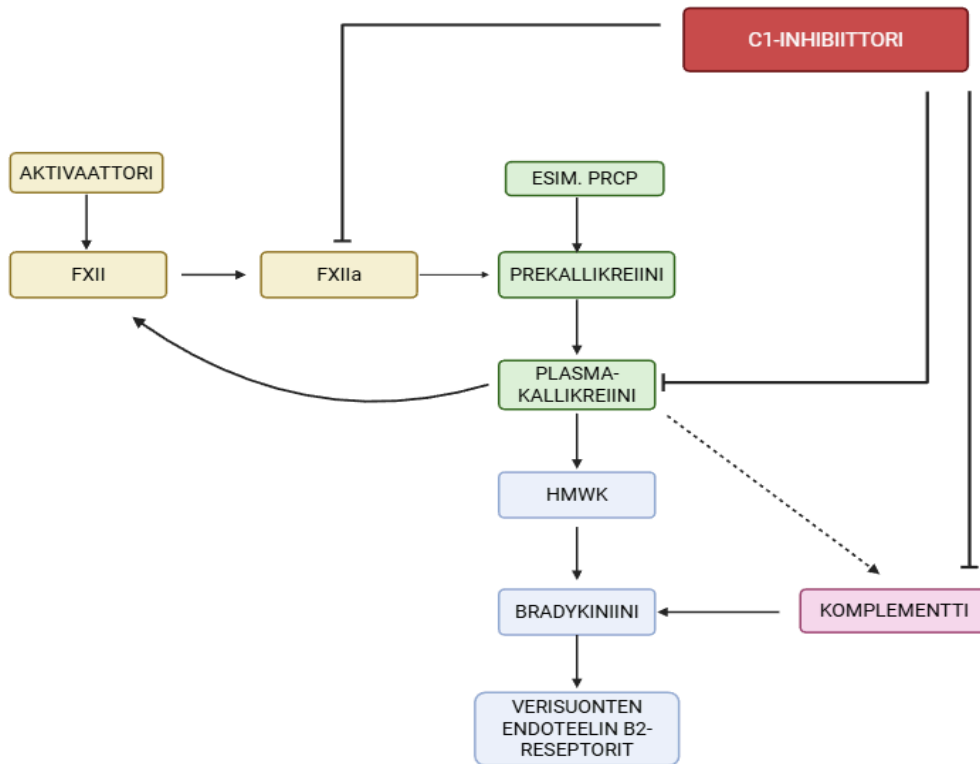
3.2 Kontaktiaktivaatio- ja kallikreiini-kiniinijärjestelmät

Vaikka komplementtijärjestelmä osallistuu HAE:n oireiden syntyyn, sen rooli sairauden patofysiologiassa on lopulta pieni (Proper ym., 2020). Pääasialliset järjestelmät joiden virheellinen toiminta johtaa HAE:en liittyviin oireisiin ovat

kallikreiini-kiniinijärjestelmä sekä kontaktiaktivaatiojärjestelmä (Schmaier, 2016). Kontaktiaktivaatiojärjestelmästä (engl. contact activation system, CAS) ja kallikreiini-kiniinijärjestelmästä (engl. kallikrein-kinin system, KKS) puhutaan usein toistensa synonyymeina, sillä niiden toiminta on päällekkäistä ja tiukasti toisiinsa kytköksissä (Kuva 3). Ne ovat kuitenkin kaksi toisistaan eriävää järjestelmää, joista kummankin toiminta vaikuttaa HAE:n oireiden syntyyn.

CAS viittaa proteolyttiseen kaskadiin, joka käynnistyy hyytymistekijä-FXII:n autoaktivaatiosta (Schmaier, 2016). FXII:n autoaktivaation takana voivat olla fysiologiset tai patologiset aktivaattorit kuten kudosaauriot tai patogeeniset mikrobit. Autoaktivaation seurauksena FXII:n konformaatio muuttuu sen biologisesti aktiiviseen muotoon (FXIIa). FXIIa puolestaan aktivoi prekallikreiinin (PK), joka muuttuu aktiiviseksi plasmakallikreiniiksi (KAL). KAL:in toiminta vuorostaan tehostaa FXII:n autoaktivaatiota positiivisessa palautesäätelyssä, mikä edesauttaa CAS-kaskadin toimintaa. CAS:in toiminnan tarkoituksena on käynnistää trombiinin muodostus monimutkaista veren hyytymiskaskadia varten.

KKS viittaa vasoaktiivisen bradykiniini-peptidin muodostukseen johtavaan järjestelmään (Schmaier, 2016). Myös KKS:n toiminta liittyy tulehdustiloihin, mutta ei veren hyytymiseen kuten CAS:in. Plasmakallikreiini (KAL) on olennainen kummankin järjestelmän kannalta. Ollakseen biologisesti toiminnallinen, KAL tulee aktivoida prekallikreininistä (PK) aktiiviseksi KAL:iksi. FXIIa voi aktivoida KAL:in, mutta aktivaatio ei ole siitä riippuvainen. PK voi aktivoitua KAL:iksi esimerkiksi seriiniproteaasi prolyylikarboksipeptidaasin (PRCP) avulla. FXIIa tai PRCP pilkkoo kompleksin, jolloin KAL:ista muodostuu aktiivinen seriiniproteaasi. Aktiivinen KAL osallistuu bradykiniinin muodostukseen sitoutumalla korkeamolekyylipainoiseen kiniinogeeniin (engl. high molecular weight kininogen, HMWK). KAL hajottaa HMWK:n, jolloin siitä vapautuu vasoaktiivinen bradykiniini-peptidi.



Kuva 3. KKS:n, CAS:in ja komplementin toiminta. Keltaisella merkityt komponentit ovat osa CAS:in toimintaa, siniset KKS:n ja vihreät osa kummankin. Punaisella C1-inhibiittori, vaaleanpunaisella komplementtijärjestelmä. Katkoviivalla on merkitty vaikutus sellaisten välivaiheiden kautta, joita ei ole merkitty kuvaan. Lyhenteet: PRCP = polykarboksipeptidaasi, HMWK = korkeamolekyylipainoinen kiniinogeeni (engl. high molecular weight kininogen). Kuva on luotu BioRenderin avulla (<https://BioRender.com>).

Bradykiniini sitoutuu endoteelisoluissa jatkuvasti ilmentyvään B2-reseptoriin (B2R), kun sen tuotantoa lisätään tulehdustiloissa (Schmaier, 2016). B2-reseptori on G-proteiinkytkentäinen reseptori, johon sitoutuessaan bradykiniini saa aikaan endoteelin läpäisevyyden lisääntymisen, mikä johtaa nesteen pääsyyn solunulkopuoliseen tilaan (Wedner, 2020). Läpäisevyyden saa aikaan endoteelisolujen välisten liitosten irtoaminen reseptorien aktivaation vaikutuksesta (Wu ym., 2020). Aktivaatio lisää myös suonten leveyttä ja alentaa verenpainetta (Schmaier, 2016). Bradykiniinin toiminta mahdollistaa plasmaproteiinien, kuten vasta-aineiden pääsyn verisuonistosta kudosaaurion tai tulehduksen alueelle (Wedner, 2020).

KKS ja CAS eroavat toisistaan FXII:n aktivaation suhteen (Schmaier, 2016). KKS:n toiminta on riippumaton aktiivisen FXIIa:n muodostuksesta, kun taas CAS on täysin

riippuvainen FXII:n autoaktivaatiosta. KKS on siis yksi molekulaarinen reitti, johon CAS:in aktivaatio ja siten FXII:n aktivaatio, voi johtaa. Koska C1-inhibiittori säätelee sekä FXIIa:ta että KAL:ia, se on olennainen osa KKS:n sekä CAS:in toimintaa (Wedner, 2020). HAE:ssa puutteellinen C1-inhibiittorin toiminta johtaa kummankin kaskadin liialliseen aktivaatioon, mikä lisää bradykiniinin muodostusta, ylläpitää siitä aiheutuvaa turvotusta ja pitkittää kohtauksen kestoja.

3.3 *SERPING1*-geenin toiminnallinen merkitys

SERPING1-geenin koodaama C1-inhibiittori kuuluu seriiniproteaasi-inhibiittorien proteiiniperheeseen (Serpini) (Ren ym., 2023), joiden tehtävä on estää seriiniproteaasien toimintaa. Serpiineillä on kaksi eri konformaatiota eli rakenteellista muotoa, latentti ja aktiivinen (Miyata & Horiuchi, 2023). Latentti muoto on vakaa, mutta ei kykene estämään proteaasien toimintaa. Aktiivinen muoto taas ei ole yhtä stabiili kuin latentti, mutta se on biologisesti toiminnallinen.

Aktiivisessa muodossa oleva serpiini hillitsee proteaasien toimintaa (Miyata & Horiuchi, 2023). Tässä konformaatiossa serpiinillä on reaktiokeskussilmukka (engl. reactive center loop, RCL), joka on noin 20–25 aminohappoa pitkä alue, joka toimii valesubstraattina houkuttelemalla inhiboitavan proteaasin sitoutumaan siihen. Proteaasin sitoutuessa C1-inhibiittoriin se halkaisee RCL-alueella sijaitsevan reaktiivisen kohdan (Arg466-Thr467) P1-P1'-sidoksen. P1'-sidoksen katketessa proteaasin ja C1-inhibiittorin välille syntyy esterisidos, mikä saa aikaan konformaation muutoksen C1-inhibiittorissa. Tämä saa aikaan RCL:än vetäytymisen inhibiittorin sisään liittyen osaksi sen sisäistä rakennetta. Tämän seurauksena proteaasi ja inhibiittori muodostavat erittäin vakaan kompleksin, jossa proteaasi menettää proteolyttisen toimintakykynsä. RCL siis mahdollistaa spesifien proteaasien tunnistuksen inhiboinnissa sekä osallistuu inhibiittorin konformaation muutoksiin (Marijanovic ym., 2019).

C1-inhibiittori on keskeinen seriiniproteaasien säätelijä useassa eri järjestelmässä, näistä HAE:n kannalta merkittävimpiä ovat komplementtijärjestelmä, CAS ja KKS (Wu ym., 2020). Komplementtijärjestelmässä C1-inhibiittori estää C1-komponentin alayksiköiden (C1r ja C1s) aktiivisuutta ja sen toiminnan tai pitoisuuksien aleneminen johtaa komplementin toiminnan liialliseen aktivaatioon. C1-alayksiköiden

yliaktivaatio saa aikaan C4-komponentin liiallisen hajotuksen, mikä johtaa komplementtijärjestelmän aktivoitumiseen ja näkyy alentuneina C4-pitoisuuksina. Tämän takia komplementtitestaus, erityisesti C4-komponentin pitoisuuden mittaaminen, on merkittävä osa HAE:n diagnostiikkaa (Tutunaru ym., 2024). HAE:ssa C1-inhibiittorin alentunut toiminta aiheuttaa bradykiniinin liiallista tuotantoa johtaen turvotuksiin kudoksissa (Ren ym., 2023)

C1-inhibiittori säätelee myös hyytymistekijä FXII:n aktiivista muotoa FXIIa:ta sekä plasmakallikreiniä (KAL) (Wedner, 2020).

3.4 *F12*-geenin toiminnallinen merkitys

Hyytymistekijä FXII on seriiniproteaasi, joka tunnetaan myös nimellä Hagemanin tekijä (Stavrou & Schmaier, 2012). Se koostuu useasta domeenista, joista suurin osa on homologisia muille seriiniproteaaseille. Ainoa poikkeus on proliinirikasalue (PRR), joka on FXII:ssa oleva uniikki aminohapposekvenssi. PRR yhdistää FXII:n pintaan sitoutuvat domeenit (surface-binding domains) sen proteaasidomeeniin (Magerl ym., 2017).

FXII kiertää veressä inaktiivisena muotona eli tsymogeeninä, joka muuntuu aktiiviseen FXIIa-muotoon esimerkiksi fysiologisten tai patologisten aktivaattorien, kuten kudonsvaurioiden tai patogeenisten mikrobien, seurauksena (Schmaier, 2016). Aktiivisessa muodossaan FXIIa aktivoi edelleen muita hyytymiskaskadin proteiineja, kuten FXI:n. C1-inhibiittori säätelee sekä FXIIa:ta että aktiivisista FXIa:ta. FXII aktivoi myös KKS:n toiminnan kannalta keskeisen prekallikreinin (PK) aktiiviseksi plasmakallikreiniä (KAL) (Stavrou & Schmaier, 2012).

FXII:n aktivaatio endoteelisoluisissa vaatii sen katkaisua (Magerl ym., 2017). Katkaisusta vastaa yleisesti PK, mutta *F12*-mutaation seurauksena FXII:n katkaisukohdat eivät reagoi PK:hon, mikä viittaisi toisen entsyymin liittyvän bradykiniinin muodostukseen angioödeemakohtauksissa.

F12-geenin mutaatioiden seurauksena plasmiini voi lisätä mutantti-FXII:n toimintaa aktivoimalla sen ilman fysiologista tai patogeenistä ärsykettä, mikä edelleen voi johtaa turvotuskohtauksiin (Wedner, 2020). Plasmiini on fibrinolyttisen

järjestelmän pääkomponentti, ja se vastaa veren hyytymistä aiheuttavien fibrinien hajotuksesta (Magerl ym., 2017). Tämän takia plasmiinia muodostuu paikallisesti fibriniisäikeissä. Plasmiinin on kuitenkin havaittu muodostuvan myös endoteelisolujen pinnalla, ja vaikuttavan jälleen FXII:n aktivaatioon. FXIIa aktivoi myös fibriniä hajottavan fibrinolyyttisen järjestelmän, joka vaikuttaa endoteelisolujen häiriöihin HAE:ssa (Valerieva & Longhurst, 2022)

4 HAE:n alatyypien väliset kliiniset erot

SERPING1-geenin mutaatiot aiheuttavat kahta erilaista HAE-muotoa: C1-INH-HAE Tyyppi 1 ja Tyyppi 2 (Santacroce ym., 2021). Nämä ovat HAE:n yleisimmin esiintyvät muodot. nC1-INH-HAE:n taustalla on mutaatioita muissa kuin *SERPING1*-geenissä. Eri muotojen oireet ovat pääasiassa samanlaiset, mutta muotojen välillä on havaittavissa kliinisiä eroja.

4.1 C1-INH-HAE

Tyyppin 1 C1-INH-HAE (HAE1) kattaa noin 85 % C1-INH-HAE-tapauksista (Arias-Flórez ym., 2024). HAE1:n oireet johtuvat vähentyneestä C1-inhibiittorin syntetisoinnista. Etelä-Amerikassa tehdyn tutkimuksen mukaan HAE1-potilaat kärsivät keskimäärin 15:sta turvotuskohtauksesta vuodessa. Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden välillä oli kuitenkin suurta hajontaa, ja kohtausten vuosittainen määrä vaihteli 1–48:n välillä. Suuri osa kohtauksista ilmeni kasvojen ja keskivartalon alueella, ja noin puolet tutkimuksen potilaista koki hengitysteiden tukkeutumista turvotuksen seurauksena. Yleisimmät kohtausten laukaisevat tekijät olivat alkoholin käyttö, kuukautiskierto ja raskaus, fyysinen aktiivisuus ja lievät loukkaantumiset. Kohtauksen syytä ei voida kuitenkaan aina eritellä.

Tyyppin 2 C1-INH-HAE (HAE2) kattaa loput noin 15 % C1-INH-HAE-tapauksista (Arias-Flórez ym., 2024). HAE2:ssa C1-inhibiittoria muodostuu normaalisti, mutta se ei laskostu oikein, jolloin sen biologinen toiminta heikentyy. Kummassakin C1-INH-HAE:ssa potilaan C1-inhibiittorin aktiivisuus on noin 5–30 % sen normaalista aktiivisuudesta (Miyata & Horiuchi, 2023). Sekä tyyppin 1 että 2 potilailla on havaittu normaalia matalammat plasman komplementin C4-komponentin tasot, mikä viittaa myös komplementtijärjestelmän häiriintyneeseen toimintaan.

Tyyppin 1 HAE-mutaatiot ovat hajautuneet ympäri *SERPING1*-geeniä, tyyppissä 2 mutaatiot ovat puolestaan keskittyneet niihin geenin jaksoihin, jotka koodaavat proteiinin RCL-aluetta (Santacroce ym., 2021). Mutaatioita on erityisesti havaittu esiintyvän Arg466-alueella (Miyata & Horiuchi, 2023). Arg466 on C1-inhibiittorin rakenteeseen kuuluva reaktiivinen alue, joka osallistuu kohdeproteasiin sitoutumisen. Noin 5–25 % C1-INH-HAE:een johtavista mutaatioista on arvioitu olevan de novo -mutaatioita eli niitä ei ole peritty vaan ne esiintyvät ensimmäistä kertaa niitä kantavassa yksilössä (Arias-Flórez ym., 2024). De novo -mutaatioiden määrä viittaa *SERPING1*-geenin korkeaan labiilisuuteen.

4.2 nC1-INH-HAE (erityisesti HAE-FXII)

Normaalin C1-inhibiittorin muodot (nC1-INH-HAE) ovat myöhemmin havaittu HAE:n muoto, jossa potilaan C1-inhibiittorin tasot sekä toiminta vastaavat terveen henkilön tasoja (Santacroce ym., 2021). Oirekuva on samanlainen kuin C1-INH-HAE:n muodoissa, mutta nC1-INH-HAE:a on raportoitu esiintyvän enemmän naisilla. Kyseisen sairauden muodon potilailla ei ole lainkaan mutaatioita *SERPING1*-geenissä, vaan heiltä havaittiin mutaatioita muissa geneissä, **kuten *F12*:ssa**.

F12 koodaa hyytymistekijä FXII:ta, ja HAE:en liittyvät mutaatiot lisäävät FXII:n aktiivisuutta (Germenis & Speletas, 2016). FXII:n toiminta CAS:ssa voi johtaa KKS:n aktivaatioon ja siten bradykiniinin liialliseen tuotantoon. *F12*-mutaatioihin liittyvää HAE:n muotoa kutsutaan nimellä HAE-FXII, ja se on yleisin nC1-INH-HAE:n muoto (Miyata & Horiuchi, 2023) ja kattaa noin neljäsosan nC1-INH-HAE-muotojen esiintyvyydestä (Germenis & Speletas, 2016). Esiintyvyytensä takia se on myös parhaiten tunnettu normaalin C1-inhibiittorin HAE-muoto (Zuraw ym., 2025). nC1-INH-HAE:a aiheuttavia mutaatioita on löydetty *F12:n* lisäksi viidestä muusta geenistä (*PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*) (Santacroce ym., 2021). Näistä vain yhden (*ANGPT1*) ei ole havaittu liittyvän suoraan bradykiniinin tuotannon säätelyyn, vaan bradykiniinin vaikutusten ilmenemisen säätelyyn verisuonten endoteelissä (Wedner, 2020).

Jokaiselle HAE:n tyypille pätevät samat oireet, eikä eri muotojen välisiä kohtauksia voida päällisin puolin erottaa toisistaan (Zuraw ym., 2025). C1-INH-HAE- ja nC1-INH-HAE-muotojen välillä tunnetaan kuitenkin erottavia tekijöitä. Myös eri nC1-INH-HAE:n muotojen välillä on eroja, mutta ne ovat keskenään enemmän toistensa kaltaiset kuin C1-INH-HAE:a muistuttavia.

Oireiden alkamisikä on yksi erottava tekijä muotojen välillä. C1-INH-HAE:n oireiden on havaittu alkavan keskimääräisesti jo 12 vuoden iässä, kun taas HAE-FXII:n oireet alkavat usein vasta 27-vuotiaana (Germenis & Speletas, 2016). Ensimmäiset HAE-FXII:n oireet ilmenevät keskimääräisesti 20-vuotiaana (Zuraw ym., 2025). Kaikkien nC1-INH-HAE:n eri muotojen oireet alkavat usein myöhemmin kuin C1-INH-HAE:n. Myös turvotuksen sijainnissa on eroja. Kaikissa nC1-INH-HAE:n muodoissa turvotusta esiintyy useimmiten kasvojen alueella, kielessä ja kurkussa, kun taas raajojen ja genitaalialueen turvotusta ilmenee vähemmän kuin C1-INH-HAE:ssa. Myös keskivartalon ja ruoansulatuskanavan turvotuskohtaukset ovat yleisempiä C1-INH-HAE:ssa. Verrattuna C1-INH-HAE-muotoihin eri puolilla kehoa esiintyvät samanaikaiset turvotukset ovat myös harvinaisempia nC1-INH-HAE-muodoissa. Kaikissa nC1-INH-HAE-tapauksissa kohtausten välinen aika on pidempi ja kohtausten yleisyys matalampi.

Erona C1-INH-HAE:n ja kaikkien nC1-INH-HAE:n muotojen välillä on myös penetranssi eli sairauden ilmenemisyleisyys geenivirheen kantajilla (Zuraw ym., 2025). Penetranssi on alhaisempi nC1-muodoissa eli pienempi osa nC1-mutaatioita kantavista yksilöistä ilmentää HAE:n oireita kuin C1-INH-HAE:n muotoja kantavat.

C1-INH-HAE:ssa ei esiinny merkittäviä sukupuolten välisiä eroja, mutta oireiden on havaittu olevan vakavampia naisilla (Santacroce ym., 2021). Kaikkia nC1-INH-HAE:n muotoja on kuitenkin todettu esiintyvän enemmän naisilla, ja tämä jakauma on vielä selvempi HAE-FXII-tapauksissa, joista 76–98 % potilaista on naisia (Magerl ym., 2017). *F12*-geenin mutaatiota kantavat miehet ovat todennäköisemmin oireettomia sairauden kantajia kuin itse HAE-potilaita. Estrogeenin on havaittu laukaisevan turvotuskohtauksia HAE-FXII:ssa. Sekä kuukautiskierron mukaan vaihtelevien estrogeenitasojen että estrogeenia sisältävien ehkäisymuotojen on todettu altistavan turvotuskohtauksille (Germenis & Speletas, 2016). Suhde estrogeeniin voi olla niinkin

voimakas, että joillakin nC1-potilailla altistus korkealle estrogeenipitoisuudelle, kuten ehkäisy pillereille, on ainoa kohtauksen aikaansaava tekijä (Zuraw ym., 2025). Kaikilla potilailla estrogeenin vaikutus ei kuitenkaan ole yhtä selvä (Magerl ym., 2017). *F12*-geenin promoottorialueella on estrogeeniin reagoivia elementtejä, mikä voi selittää HAE-FXII:n ja potilaan estrogeenitasojen välistä vuorovaikutusta (Zuraw ym., 2025).

Selkeät sukupuolten väliset erot HAE-FXII:n esiintymisessä voi myös selittää varhaisen alkionkehityksen tapahtumat (Zuraw ym., 2025). Uudessa tutkimuksessa havaittiin, että 20–25 % nC1-mutaatioita kantavista miesalkioista ei selvinnyt alkionkehityksen alkuvaiheisiin asti. Naisalkioissa ei havaittu vastaavaa ilmiötä. Kun pienempi osa *F12*-mutaatioita kantavista miesalkioista selviää syntymään asti, naispuolisten mutaatioiden kantajien ja HAE-FXII-potilaiden osuus on huomattavasti suurempi.

5 HAE:n diagnostiikka

Harvinaisuutensa vuoksi HAE:n toteaminen on haastavaa, jollei ole syytä epäillä oireiden johtuvan nimenomaan siitä (Arias-Flórez ym., 2024). Tästä syystä HAE-potilaat diagnosoidaan usein väärin. Erityisesti tapauksissa, joissa turvotus ilmenee ruoansulatuselimistön ympärillä ja aiheuttaa vatsakipua, oireet voidaan virheellisesti tulkita liittyväksi umpilisäkkeeseen tai haimatulehdukseen.

Alentunut C1-inhibiittorin pitoisuus tai toiminta johtaa myös alentuneeseen komplementin C4-proteiinin pitoisuuteen, minkä takia C4-pitoisuutta voidaan käyttää HAE-diagnoosin apuna (Zuraw ym., 2025). HAE-diagnoosi perustuukin usein komplementtijärjestelmän komponenttien pitoisuuden testaamiseen. Vaikka komplementtitestaus on tärkeä menetelmä HAE:n diagnostiikassa, komplementtijärjestelmän muutokset eivät juurikaan osallistu HAE:n patogeneesiin (Proper ym., 2020). Pienessä osassa HAE-potilailta C4-pitoisuus voi kuitenkin vastata terveen henkilön tasoja, jos mittaus on tehty oireettoman jakson aikana. Mikäli C4-tasot ovat normaalia alhaisemmat, suoritetaan C1-inhibiittorin määrällinen sekä toiminnallinen mittaus diagnoosin vahvistamiseksi sekä HAE:n tyypin määrittämiseksi.

Komplementtitestausta voidaan hyödyntää myös vastasyntyneiden diagnostiikassa, mutta sekä C4:n että C1-inhibiittorin vähäinen pitoisuus voi johtua HAE:n sijaan vastasyntyneen keskeneräisestä komplementtijärjestelmästä (Zuraw ym., 2025). Diagnoositujen HAE-potilaiden jälkeläiset luokitellaan HAE:a sairastaviksi, jollei toisin voida todistaa. Komplementtitestausta usein toistetaan uudelleen joidenkin vuosien kuluttua varmuuden saamiseksi. Mikäli vanhemman kantama variantti tunnetaan, jälkeläisen diagnosoinnissa voidaan hyödyntää sekvensointia.

Sukutausta on joissain maissa pakollinen kriteeri HAE-diagnoosin saannille (Zuraw ym., 2025). Sukuhistoria voi kuitenkin olla epäluotettava tai epätarkka kliinisessä käytössä esimerkiksi penetranssin vaihtelevuuden tai epävarman isyyden takia. Suvussa esiintyvä HAE voi toimia pohjana diagnoosille ja auttaa sen saamista, mutta sen vaatimista diagnoosille pidetään ongelmallisena.

Mikäli potilaalla on vahva sukurasite angioödeemalle tai suvussa on diagnosoitu jokin nC1-INH-HAE:n muoto, kohdistettua sekvensointia voidaan harkita (Zuraw ym., 2025). Ennen sekvensointia tulee kuitenkin sulkea pois syöttösoluvälitteinen angioödeema. NGS- tai SGS-menetelmiä käytetään sekvensoimaan tunnettuja HAE-variantteja.

HAE:een liittyvien *SERPING*-mutaatioiden todentaminen Sangerin sekvensoinnin (SGS) avulla voi olla haastavaa, ja jopa 10 %:ssa tapauksista mutaatiot jäävät havaitsematta (Ren ym., 2023). SGS:n lisäksi kaikkien *SERPING1*:n koodaavien alueiden sekvensointi vaatii Long Range PCR -tekniikkaa sekä MLPA:ta (Multiplex ligation-dependent probe amplification). Uuden sukupolven sekvensointia (NGS) voidaan hyödyntää HAE:n diagnostiikassa, mutta se vaatii suuren määrän jo diagnosoituja HAE-näytteitä toimiakseen.

Eräässä vuonna 2023 julkaistussa tutkimuksessa (Ren ym., 2023) 14 eri suvun HAE-potilaiden genomit sekvensoitiin ensin WES:in (whole exome sequencing) ja uudelleen WGS:n (whole genome sequencing) avulla, mikäli WES ei havainnut *SERPING1*-mutaatioita. WGS havaitsi kolme suurta deleetiota, joita WES ei huomionnut lainkaan. WGS on kuitenkin kalliimpi sekvensointimenetelmä kuin WES.

Biomarkkerit eli biologiset merkkiaineet ovat mitattavia aineita tai ominaisuuksia elimistössä ja kertovat esimerkiksi sairaudesta tai hoidon tehokkuudesta (Zuraw ym., 2025). HAE:n diagnosoinnissa hyödynnettävistä biomarkkereista ei ole vielä vahvaa näyttöä, mutta niitä tutkitaan nC1-INH-HAE:n muotojen diagnostiikan parantamiseksi. Biomarkkereiden hyödyntäminen HAE:n diagnostiikassa on haastavaa, sillä monen HAE-potilaan sairauden takana olevaa mekanismia ei tunneta. Tunnetut patogeeniset variantit HAE:een liitetystä geneistä kuten *F12* ovat ainoat biomarkkerit, jotka ovat käytössä nC1-muotojen diagnostiikassa. Näiden tutkimista suositellaankin niissä tapauksissa, kun potilaan C1-inhibiittorin tasot ja toiminta ovat normaalit ja epäillään nC1-INH-HAE:a. Monilla potilailla, joilla epäillään nC1-muotoa ei välttämättä kuitenkaan ole näitä tunnettuja geneettisiä variantteja, mikä vaikeuttaa diagnostiikkaa entisestään.

6 HAE:n hoito

HAE-diagnoosin varmistumisen jälkeen potilaalle voidaan valikoida hänen tarpeisiinsa optimaalinen hoitomuoto (Valerieva & Longhurst, 2022). Enemmistö HAE:n hoitoon käytetyistä lääkkeistä tehoaa useamman sairauden muodon hallintaan, mutta hoitovasteiden tehoissa voi olla genotyypikohtaisia eroja.

HAE-hoitojen tavoitteena on saavuttaa täydellinen hoitovaste eli turvotuskohtausten estäminen kokonaan ja täten potilaiden elämänlaadun sekä toimintakyvyn palauttaminen (Valerieva & Longhurst, 2022). Mikäli tämä ei ole mahdollista, hoidolla pyritään vähentämään HAE-kohtausten määrää ja parantamaan potilaan elämänlaatua. Hoito voidaan jakaa kohtausten hoitoon ja kohtauksia estävään hoitoon (Zuraw ym., 2025). Akuuttien kohtausten hoito (engl. on demand treatment, ODT) tarkoittaa lääkityksen ottoa jo alkaneen turvotuskohtauksen aikana oireiden lievittämiseksi. Kohtauksia estävä hoito voi olla joko lyhytaikaista (engl. short-term prophylaxis), jolloin lääkitys otetaan ennakoivasti ennen mahdollista kohtauksen laukaisevaa tekijää kuten leikkausta, tai pitkäaikaista (engl. long-term prophylaxis) eli jatkuvaa hoitoa, joka pyrkii minimoimaan kohtausten yleisyyden ja vakavuuden.

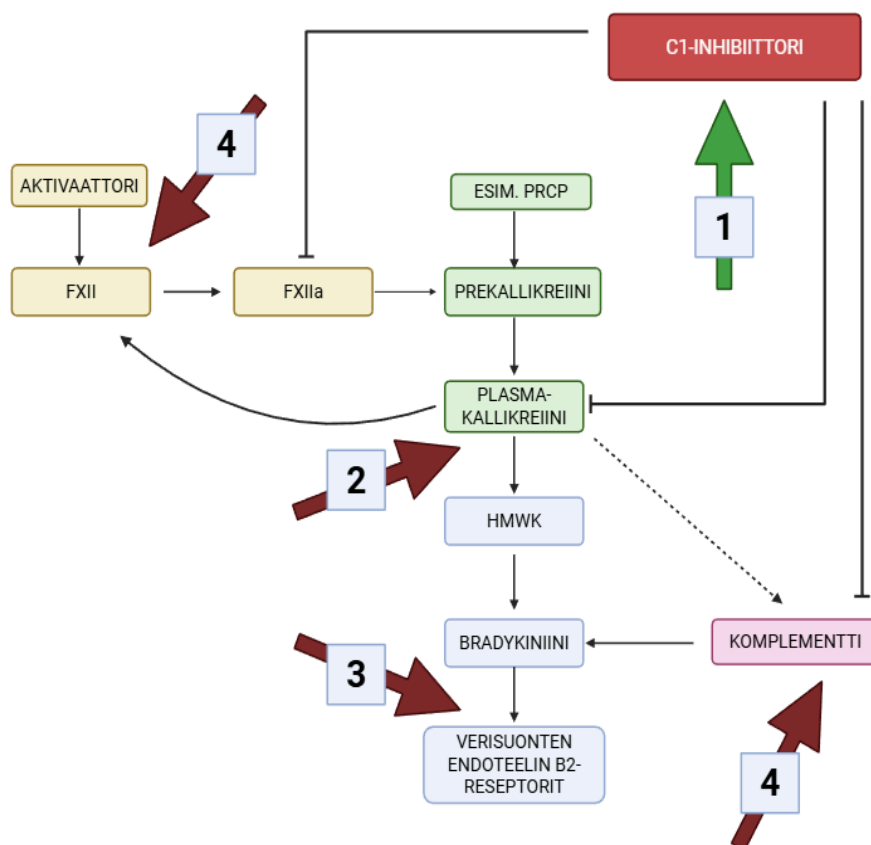
Harvinaisuudesta huolimatta HAE:n hallintaan on tarjolla useita eri hoitomuotoja. HAE:n hoitoon käytetyt lääkitykset vaikuttavat joko useaan molekyyli-reittiin tai kohdennetusti vain yhteen (Valerieva & Longhurst, 2022). Useampaan reittiin kohdistettu hoito (engl. multiple pathway therapy) on yleisimmin C1-inhibiittorin korvaushoitoa. Koska C1-inhibiittori osallistuu monen biologisen järjestelmän toiminnan säätelyyn, korvaushoidon voidaan katsoa vaikuttavan useampaan molekulaariseen reittiin (Kuva 4). Korvaushoidon tarkoituksena on palauttaa bradykiniinin tuotantoon johtavan kaskadin toiminta normaalille tasolle ja toimia luontaisen C1-inhibiittorin lailla. Suonensisäisesti annosteltava korvaava C1-inhibiittorivalmiste on todettu toimivaksi hoidoksi kohtauksen aikana. Pitkäaikaisen C1-inhibiittorivalmisteen käyttö kohtauksia estävänä hoitona on havaittu vähentävän kohtausten määrää verrattuna tutkimuksissa käytettyyn lumelääkkeeseen. Korvaushoitoa suositellaan HAE-potilaille ennen leikkauksia, hammasoperaatioita tai muita stressiä aiheuttavia tilanteita, jotka voivat mahdollisesti laukaista kohtauksen.

Yhteen molekulaariseen reittiin kohdistettuja HAE-lääkkeitä (engl. single pathway therapy) on esimerkiksi ikatibantti (Valerieva & Longhurst, 2022). Ikatibantti on B2-bradykiniinireseptorien antagonist, joka vähentää verisuonten läpäisevyyttä estämällä bradykiniinin sitoutumisen reseptoreihin (Kuva 4). Ikatibanttihoidon on havaittu myös laskevan potilaiden plasman bradykiniinitasoa, mutta tasojen laskulla ei ole merkittävää vaikutusta oireiden lievittämiseen. Ikatibanttia suositellaan erityisesti akuuttien kohtausten hoitoon (Arias-Flórez).

Toinen reittispesifi lääke on plasmakallikreinin inhibiittorit kuten ecallantide (Valerieva & Longhurst, 2020). Plasmakallikreinin inhibiittorit estävät kallikreinin sitoutumisen HMWK:hon, jolloin bradykiniini ei pääse irtoamaan siitä ja siten vaikuttamaan turvotusta edistävästi (Kuva 4). Samalla inhibiittorit vähentävät FXII:n aktivaatiota FXIIa:ksi, mikä hillitsee koko CAS:in toimintaa. Sekä ikatibantti että ecallantide annetaan ihonalaisena ruiskeena. Lanadelumab ja suun kautta annosteltava berotralstat ovat myös HAE:n hoidossa käytettyjä plasmakallikreini-inhibiittoreita. Näistä kumpaakin suositellaan käytettäväksi pitkäaikaisena kohtauksia estävänä hoitona, ja niiden on havaittu vähentävän HAE-kohtausten määrää huomattavasti. Vaikka nämä lääkkeet ja hoitomuodot ovat

yleisesti toimivia HAE:n oireiden hallinnassa, muutamien potilaiden kohtausten määrän havaittiin lisääntyvän hoidon aikana.

Traneksaamihappo on lysiini johdannainen synteettinen aminohappo, joka estää komplementtijärjestelmän aktivaatiota vaimentaen HAE:n oireita (Kuva 4) (Horiuchi ym., 2018). Traneksaamihappo voidaan annostella suun kautta tai suonensisäisesti. Se on yleisesti hyvin siedetty lääke, jonka käytöstä ei aiheudu vakavia sivuvaikutuksia, mutta sen tehokkuus muihin HAE:n hoidossa käytettyihin lääkkeisiin kuten ikatibanttiin verrattuna on huomattavasti heikompi. Traneksaamihappoa pidetään suositeltavana hoitona erityisesti naisille ja raskaana oleville potilaille. Sen käytöstä kohtausten aikana on rajoitetusti näyttöä, minkä takia esimerkiksi C1-inhibiittorivalmistetta ja ikatibanttia pidetään tehokkaampina vaihtoehtoina kohtausten hillitsemiseen. Traneksaamihapon on kuitenkin tutkittu toimivan hyvin lyhytaikaisena estolääkityksenä ennen hammasoperaatioita, tosin lisätutkimuksia tulisi suorittaa tämän varmistamiseksi. Traneksaamihappo ja muut lysiinianalogit häiritsevät mutantti-FXII:n aktivaatiota, mikä voi selittää sen toimivuutta erityisesti HAE-FXII:n hoidossa (Magerl ym., 2017).



Kuva 4. Eri HAE-lääkitysten vaikutus molekulaaristen reittien toimintaan. Nuolet osoittavat mihin osaan KKS:n, CAS:in tai komplementin toimintaa eri lääkkeet kohdistuvat. Punainen nuoli tarkoittaa inhiboivaa vaikutusta, vihreä komponentin korvaavaa vaikutusta. Numerot kuvaavat eri lääkkeitä: 1. C1-inhibiittorivalmiste 2. Plasmakallikreiini-inhibiittorit 3. Ikatibantti 4. Traneksaamihappo. Lyhenteet: PRCP = polykarboksipeptidaasi, HMWK = korkeamolekyyllipainoinen kiniinogeeni (engl. high molecular weight kininogen). Kuva on luotu BioRenderin avulla (<https://BioRender.com>).

Suuri osa HAE:n hoitoon käytetyistä lääkeaineista toimii sekä C1-INH-HAE:n että nC1-INH-HAE:n hillinnässä, ja eri tautimuodoille suositellut hoidot ovat pitkälti samanlaiset (Valerieva & Longhurst, 2022). Koska C1-INH-HAE: muodot ovat yleisempiä ja paremmin tunnettuja HAE:n muoja, myös niiden hoitoa on tutkittu enemmän kuin nC1-INH-HAE:n muotojen, joiden hoidosta on saatavilla vain rajoitettu määrä tutkimustietoa (Zuraw ym., 2025). Tiedetään kuitenkin, että nC1-INH-HAE:n hoidossa voidaan hyödyntää pitkä- tai lyhytaikaista hoitoa potilaan tarpeiden mukaan kuten C1-INH-HAE:n hoidossa. KKS:n toimintaan kohdistettuja hoitoja kuten C1-inhibiittorivalmistetta, bradykiniinin antagonisteja kuten ikatibanttia ja plasmakallikreiini-inhibiittoreita kuten lanadelumabia pidetään soveltuvana hoitona myös nC1-potilaille. HAE-FXII:n hoidossa ikatibanttia ja C1-inhibiittorivalmistetta suositellaan akuuttien kohtausten hoitoon, ja lanadelumabia pitkäaikaiseksi kohtausten estohoidoksi. Traneksaamihappo, jota ei pidetä erityisen tehokkaana C1-INH-HAE:n hoitoon suositellaan kuitenkin nC1-INH-HAE:n hoitoon, koska näillä muodoilla on todennäköisempi vaste sille. Traneksaamihappoa pidetään erityisesti tehokkaana HAE-FXII:n hoidossa, sillä se häiritsee mutantti-FXII:n toimintaa (Magerl ym., 2017).

Kaikkia mainittuja lääkkeitä käytetään C1-INH-HAE-muotojen hoidossa (Valerieva & Longhurst, 2022). Sopiva lääke valikoidaan riippuen potilaan oireiden vakavuudesta ja esiintymistiheydestä. Akuuttien kohtausten hoitoon suositellaan ikatibanttia, jota pidetään yhtenä tehokkaimmista HAE-lääkkeistä. Plasmakallikreiini-inhibiittoreita pidetään pääasiassa jatkuvana kohtausten estohoitona, kun taas C1-inhibiittorivalmistetta ja traneksaamihappoa suositellaan lyhytkestoiseksi estohoidoksi ennen elimistöä kuormittavia tilanteita kuten lääketieteellisiä toimenpiteitä.

7 Johtopäätökset

Tämä tutkielma tarkasteli *SERPING1*- ja *F12*-geeneissä tapahtuneiden mutaatioiden aiheuttamia hereditaarisen angioödeeman (HAE) muotoja ja niiden välisiä eroja.

HAE on sairautena kliinisesti vähän tunnettu, ja sen eri muotojen erottelu toisistaan pelkkien oireiden perusteella on mahdotonta (Zuraw, ym., 2025).

SERPING1-mutaatioista aiheutuvat sairauden muodot (C1-INH-HAE) tunnetaan huomattavasti paremmin kuin muut, sillä ne kattavat valtaosan HAE-tapauksista (Santacroce ym., 2021). *F12*-mutaatioiden aiheuttama HAE:n muoto (HAE-FXII) lukeutuu normaalin C1-inhibiittorin HAE:ksi (nC1-INH-HAE) viiden muun C1-INH-HAE:n lisäksi tunnetun HAE:n muodon kanssa. Koska nC1-INH-HAE:n muodot ovat huomattavasti huonommin tunnettuja kuin *SERPING1*-mutaatioista johtuvat C1-INH-HAE:n, niistä puhutaan usein yhtenä kokonaisuutena erottelematta spesifien mutaatioiden aiheuttamia muotoja toisistaan. Tämän takia HAE-FXII:n erottelu muista nC1-INH-HAE-muodoista oireiden perusteella on haasteellista.

Oireiden yhtenevyyttä HAE:n eri muotojen välillä voivat selittää niiden taustalla olevat molekulaariset mekanismit. Koska kaikkien HAE:n muotojen oireet syntyvät bradykiniinin tai sen vaikutusten ilmenemisen säätelyn häiriöistä, niiden patofysiologia keskittyy pitkälti samojen molekulaaristen reittien toimintaan (Wedner, 2020). Vaikka C1-INH-HAE ja HAE-FXII johtuvat eri geeneissä sijaitsevista mutaatioista, näiden geenien geenituotteiden välillä on tiivistä yhteistyötä, mikä näkyy toisiaan muistuttavina oireina.

Vaikka HAE:n oireet ovat tyypistä huolimatta hyvin samanlaiset, niiden ilmenemisessä on eroja (Zuraw ym., 2025). Sijainniltaan turvotus keskittyy C1-INH-HAE-muodoissa tyypillisimmin raajoihin ja keskivartalon alueelle, kun taas HAE-FXII:ssa ja muissa nC1-INH-HAE:n muodoissa turvotusta esiintyy lähinnä kasvoissa. Oireiden alkamisiässä on myös tyypikohtaista hajontaa. C1-INH-HAE:n oireet alkavat huomattavasti HAE-FXII:ta aiemmin. Rajallisen tutkimustiedon takia syitä näille eroille ei osata sanoa.

Eri muotojen sukupuolijakaumassa on havaittu huomattavia eroja (Magerl ym. 2017). C1-INH-HAE:n muotoja esiintyy sukupuolesta riippumattomasti, mutta

nC1-INH-HAE:n muodoissa on nähtävissä selkeä enemmistö naispotilaita. Sukupuolijakauma on erityisen selvä HAE-FXII:n esiintymisessä, sillä 76–98 % kyseistä muotoa sairastavista potilaista on naisia. Ennen kuin nC1-muotoja aiheuttavia geenejä oltiin pystytty varmentamaan, nC1-INH-HAE:n epäiltiin periytyvän X-kromosomiin kytkeytyneesti tämän epätasaisen sukupuolijakauman takia (Guan ym., 2024). Periytymismallin sijaan jakaumaa voi selittää nC1-muotojen, erityisesti HAE-FXII:n vahva yhteys estrogeeniin (Magerl ym., 2017). Vaikka hormonaalisten muutosten on havaittu vaikuttavan HAE-kohtausten esiintymiseen kaikissa HAE:n tyypeissä, tämä yhteys on selkeämpi nC1-tyypeissä (Santacroce ym., 2021). HAE-FXII:n tapauksessa suhde estrogeeniin voi selittyä *F12*-geenin promoottorialueella sijaitsevilla estrogeeniin reagoivilla elementeillä (Zuraw ym., 2025). On mahdollista, että nämä elementit aktivoituvat runsaan estrogeenipitoisuuden takia, mikä tehostaa mutantti-FXII:n toimintaa johtaen HAE-kohtaukseen. Sukupuolijakauman syy on kuitenkin vielä epäselvä. Vaikka C1-INH-HAE-muodoissa ei ole havaittavaa jakaumaa sukupuolten välillä, oireiden on todettu esiintyvän vakavampina naisilla (Santacroce ym., 2021). Estrogeenilla on epäilty olevan vaikutusta näissäkin tapauksissa, mutta paremman käsityksen saaminen vaatisi lisätutkimusta aiheesta.

Harvinaisuutensa takia HAE:ssa on vielä useita kysymyksiä, joihin nykyisellä tutkimustiedolla ei ole pystytty vastaamaan. Kohtauksia laukaisevia tekijöitä tunnetaan useita, mutta suureen osaan kohtauksista ei voida nimetä tarkkaa syytä (Santacroce ym., 2021). Turvotuksen sijainnin määräytyminen on myös epäselvää. HAE:n eri tyyppien välillä on selkeitä eroja siinä, missä kohtaa elimistöä turvotus todennäköisemmin esiintyy, mutta syytä näille eroille ei osata sanoa. Vaikka turvotus itsessään ei ole potilaalle vaarallista, kohtauksen sijainti voi tehdä siitä hengenvaarallisen. Vaarallisin sijainti HAE-kohtaukselle on kurkunpäässä, sillä se voi pahimmillaan tukkia ylemmät hengitystiet kokonaan (Xu ym., 2014). Kurkunpään turvotus on harvinaisempaa kuin keskivartalon tai raajojen turvotus, mutta sen on raportoitu olevan yleisin HAE-potilaiden kuolinsyy. Tästä syystä turvotuksen sijaintiin keskittyvä tutkimus olisi äärimmäisen tärkeää HAE-potilaiden turvallisuuden kannalta.

Kurkunpään turvotuksen lisäksi diagnoosin saamisen vaikeus voi tehdä HAE:sta vaarallisen ja vaikean sairauden. Diagnoisoimaton ja lääkitsemätön HAE voi nostaa kohtausten esiintymistiheyttä ja todennäköisyyttä vaarallisen kohtauksen ilmenemiselle. Todennettu sukurasite voi olla pakollisena kriteerinä diagnoosin saannille, mitä pidetään yleisesti ongelmallisena käytäntönä (Zuraw ym., 2025). Suvussa voi esiintyä diagnoisoimatonta tai väärin diagnosoitua HAE:a, mikä vaikeuttaa diagnoosin saantia ja voi johtaa vaaratilanteisiin vakavan kohtauksen ilmetessä. Heikko tietoisuus HAE:sta voi pahimmillaan vaarantaa potilaan hengen, jos kurkunpään turvotus ilmenee äkillisesti eikä oireita osata tulkita tai lääkitä oikein. HAE on alidiagnosoitu ja huonosti tunnettu sairaus, mikä aiheuttaa väriä diagnooseja ja tehottomia hoitopäätöksiä. Parempi tietoisuus HAE:sta ja sen oireista mahdollistaisi mutaatioiden kantajien turvallisuuden ja parantaisi heidän elämänlaatuaan.

Lähteet

Arias-Flórez, J. S., S. X. Ramirez, B. Bayona-Gomez, L. Castro-Castillo, V. Correa-Martinez, Y. Sanchez-Gomez, W. Usaquén-Martínez, L. A. Casas-Vargas, C. E. Olmos Olmos, N. Contreras Bravo, C. A. Velandia-Piedrahita, A. Morel, R. Cabrera-Perez, N. Santiago-Tovar, C.-C. Gaviria-Sabogal, I. T. Bernal, D. J. Fonseca-Mendoza & C. M. Restrepo. 2024. Phenotypic and molecular characterization of the largest worldwide cluster of hereditary angioedema type 1. *PLOS ONE* 19(12): e0311316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311316>

Cicardi, M. & B. L. Zuraw. 2018. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6(4): 1132-1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.022>

Germenis, A. E. & M. Speletas. 2016. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 51(2), 170-182. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8543-x>

Guan, X., Y. Sheng, S. Liu, M. He, T. Chen & Y. Zhi. 2024. Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 19, 256. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03265-z>

Horiuchi, T., M. Hide, K. Yamashita, & I. Ohsawa. 2018. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema — A systematic review. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, 1(4), 126-138. <https://doi.org/10.1002/cia2.12029>

Magerl, M., A. E. Germenis, C. Maas, M. Maurer. 2017. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 37(3), 571-584. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.04.004>

Marijanovic E. M., J. Fodor, B.T. Riley, B.T. Porebski, M. G. S. Costa, I. Kass, D. E. Hoke, S. McGowan & A. M. Buckle. 2019 Reactive centre loop dynamics and serpin specificity. *Scientific Reports*, 9, 3870. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40432-w>

Miyata, T., T. Horiuchi. 2023. Biochemistry, molecular genetics, and clinical aspects of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor deficiency. *Allergology International*, 72(3), 375-384. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.04.004>

Ohela, K. 1977. "Hereditaarinen angioneuroottinen ödeema: seitsemän suomalaisen suvun kliininen, immunologinen ja geneettinen tutkimus = Hereditary angioneurotic oedema: clinical, immunological and genetic studies of seven Finnish families." PhD thesis, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

Proper S. P., W. J. Lavery & J. A. Bernstein. 2020. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings* 41(6 Suppl 1): S3–S7. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200040>

Ren, Z., S. Zhao, T. Li, H. J. Wedner, & J. P. Atkinson. 2023. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(4), 1040-1049.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.027>

- Sandberg, A., M. Lassenius., V. Vihervaara, I. Toppila & L. Huilaja. 2024. Hereditary angioedema type 1 and 2 in Finland: incidence, prevalence, and preceding diagnoses. *Acta Dermato-Venereologica*, 104, adv24176. <https://doi.org/10.2340/actadv.v104.24176>
- Santacroce, R., G. D'Andrea, A. B. Maffione, M. Margaglione & M. d'Apolito. 2021. The genetics of hereditary angioedema: a review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), Art. 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
- Schmaier, A.H. 2016 The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14, 28–39. <https://doi.org/10.1111/jth.13194>
- Stavrou E., A.H. Schmaier. 2010. Factor XII: What does it contribute to our understanding of the physiology and pathophysiology of hemostasis & thrombosis. *Thrombosis Research* 125: 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.028>
- Tutunaru C. V., O. M. Ică, G. G. Mitroi, C. D. Neagoe, G. F. Mitroi, O. A. Orzan, B. Bălăceanu-Gurău, S. L. Ianoși. 2024. Unveiling the complexities of hereditary angioedema. *Biomolecules*, 14(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/biom14101298>
- Valerieva, A., H. J. Longhurst. 2022. Treatment of hereditary angioedema - single or multiple pathways to the rescue. *Frontiers in Allergy* 3:952233. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.952233>
- Wedner, H. J. 2020. Hereditary angioedema: pathophysiology (HAE type I, HAE type II, and HAE nC1-INH). *Allergy and Asthma Proceedings*, 41(6), S14-S17. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200081>
- Wu, M. A., M. Bova, S. Berra, R. Senter, D. Parolin, S. Caccia, & M. Cicardi. 2020. The central role of endothelium in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *International Immunopharmacology*, 82, 106304. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106304>
- Xu, Y.-Y., Y.-X. Zhi, R.-L. Liu, T. Craig & H.-Y. Zhang. 2014. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 112(6), 539-544.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.03.003>
- Zuraw, B. L., K. Bork, L. Bouillet, S. C. Christiansen, H. Farkas, A. E. Germenis, A. S. Grumach, A. Kaplan, A. López-Lera, M. Magerl, M. A. Riedl, A. Adatia, A. Banerji, S. Betschel, I. Boccon-Gibod, M. Bova, H. B. Boysen, T. Caballero, M. Cancian, ... M. Maurer. 2025. *Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: an updated international consensus paper on diagnosis, pathophysiology, and treatment*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 68:24. <https://doi.org/10.1007/s12016-025-09027-4>