

SERPING1在肿瘤免疫微环境重塑与恶性进展中的作用

方志俊¹, 张道畅¹, 孙欣¹, 沈建江², 张丽红^{3*}

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²嵊州市人民医院(浙江大学医学院附属第一医院嵊州分院)检验科, 浙江 绍兴

³绍兴市人民医院医学检验科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

C1酯酶抑制剂(C1INH)是由SERPING1基因编码的, 是补体系统经典途径和凝集素途径的重要负调节因子, 也参与了接触系统、凝血和纤溶系统的调节。虽然该基因的功能缺失长期以来被认为是遗传性血管性水肿(HAE)的主要致病因素, 但是近些年来, 越来越多的证据表明, SERPING1在肿瘤发生发展中具有重要的生物学功能。本文对SERPING1/C1INH在肿瘤生物学中起到的多重作用做了系统的综述, 主要从它抑制补体级联反应水平来重塑肿瘤免疫微环境、干预细胞内关键信号通路影响细胞存活状态、调节肿瘤相关炎症反应三个方面进行阐述。此外, 根据SERPING1在各种肿瘤类型中表达的异质性以及患者预后相关性, 本文对它作为生物标志物和治疗靶点的临床转化前景进行评价。

关键词

SERPING1, C1酯酶抑制剂, 补体系统, 肿瘤免疫微环境, 生物标志物

SERPING1 in Tumor Immune Microenvironment Remodeling and Malignant Progression

Zhijun Fang¹, Daochang Zhang¹, Xin Sun¹, Jianjiang Shen², Lihong Zhang^{3*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Clinical Laboratory, Shengzhou People's Hospital (Shengzhou Branch, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine), Shaoxing Zhejiang

³Department of Clinical Laboratory, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

*通讯作者。

文章引用: 方志俊, 张道畅, 孙欣, 沈建江, 张丽红. SERPING1 在肿瘤免疫微环境重塑与恶性进展中的作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1942-1949. DOI: 10.12677/acm.2026.1672720

Abstract

C1 esterase inhibitor (C1INH), encoded by the SERPING1 gene, is a key negative regulator of the classical and lectin pathways of the complement system, and also participates in the regulation of the contact system, coagulation, and fibrinolysis. Although loss-of-function mutations of this gene have long been recognized as the major pathogenic factor of hereditary angioedema (HAE), accumulating evidence in recent years has indicated that SERPING1 plays important biological roles in tumor initiation and progression. This article provides a systematic review of the multiple roles of SERPING1/C1INH in tumor biology, primarily elaborating on three aspects: its remodeling of the tumor immune microenvironment through inhibiting the complement cascade, its intervention in key intracellular signaling pathways to influence cell survival status, and its regulation of tumor-related inflammatory responses. Furthermore, based on the heterogeneous expression of SERPING1 across various tumor types and its correlation with patient prognosis, this review evaluates its clinical translational potential as a biomarker and therapeutic target.

Keywords

SERPING1, C1 Esterase Inhibitor, Complement System, Tumor Immune Microenvironment, Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SERPING 基因位于人类 11q1.1 上, 它所表达的产物 C1INH 是血浆中的一种重要的丝氨酸蛋白酶抑制剂。在生理状态下, C1INH 通过共价结合灭活 C1r、C1s 和 MASP-1、MASP-2, 对补体系统的经典途径和凝集素途径起负向调节作用, 以维持循环系统的稳态[1]。该调节效应具有广泛性, 它可以抑制接触系统中激肽释放酶、凝血因子 XIIa、纤溶系统中纤溶酶等, 参与凝血、炎症、血管通透性的调节网络[2]。

目前的研究表明, SERPING1 基因功能缺失性突变是造成常染色体显性遗传病遗传性血管性水肿(HAE)的主要原因。该病的临床表现就是反复发作的皮肤、呼吸道、胃肠道肿胀, 严重的会危及生命[3]。HAE 大多属于 C1INH 数量减少(I 型)或者功能缺陷(II 型) [4]。目前已知与 HAE 有关的 SERPING1 基因变异有超过 900 种, 包括错义、移码、无义、剪接位点突变以及大片段缺失或者重复[5]。这些突变会使得 C1INH 的合成受到阻碍, 分泌出现障碍或者完全缺失[6]。深部内含子突变会引发 HAE 的时候, 假外显子插入就会被激活, 给临床诊断增加了难度[7]。

随着肿瘤微环境研究越来越深入, 学术界对于 SERPING1/C1INH 的认识也从最初的遗传性血管性水肿(HAE)的病理中走出来, 逐渐认识到它在补体、炎症和肿瘤发生发展中的调节作用[8]。近几年来, 利用高通量测序技术、蛋白质组学和生物信息学的方法发现, SERPING1 在多种恶性肿瘤中出现异常表达, 与肿瘤的发生和发展以及免疫逃逸有关, 使研究者对 SERPING1/C1INH 的认识从原来的只局限在遗传性血管性水肿(HAE)的病理范围内, 扩展到更加广泛的疾病范围[9]。本文对 SERPING1/C1INH 的分子机理进行系统的整理, 重点探讨其在肿瘤免疫微环境重塑与恶性进展中的作用, 前瞻性地预测它在个体化免疫治疗、精准医疗等领域的临床应用前景, 给恶性肿瘤的治疗干预提供新的途径。

2. SERPING1/C1INH 的分子结构与多系统调节机制

2.1. 结构特征与酶抑制机制

C1INH 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族, 其发挥靶向抑制作用的生化基础来自其分子结构中的关键功能域——反应中心环(Reactive Center Loop, RCL)。当被靶蛋白酶特异性识别并切割该序列时, C1INH 会发生构象重组, 与靶酶形成极其稳定的共价酰基-酶复合物。这种不可逆的灭活方式是 C1INH 的核心生物学特性[10], 该结构基础使其能够在循环系统和组织中稳定发挥广泛的蛋白酶抑制功能[11]。

2.2. 在补体、接触及凝血-纤溶系统中的核心调控作用

C1INH 是联系和调节多条血浆级联反应系统的核心蛋白。在补体系统中, 它直接抑制经典途径的 C1r、C1s 以及凝集素途径的 MASP-1、MASP-2, 有效阻止补体过度激活引发的炎症与组织损伤[12]。在接触系统中, C1INH 是血浆激肽释放酶和凝血因子 XIIa 的主要抑制剂, 通过限制缓激肽的生成, 深远地影响局部血管通透性与炎症反应极性[13]。它还具有交叉抑制纤溶酶和凝血因子的能力, 对于维持血管内外稳态微环境具有重要意义[3]。

2.3. 非蛋白酶抑制功能与信号调控

C1INH 能与细胞表面受体或者细胞外基质结合, 再经由非蛋白酶抑制作用激活有关的抗凋亡信号通路。在缺血再灌注损伤的病理模型里, C1INH 会和内皮细胞表面结合起来, 从而激发出和存活有关的抗凋亡信号通路。局部微环境中抑制促炎细胞因子过度释放时, C1INH 就有很强的抗炎作用[14]。这些发现显示出了 C1INH 在复杂的病理生理过程中所起的各种作用, 也为它在肿瘤生物学功能研究方面奠定基础。

3. SERPING1/C1INH 在肿瘤生物学中的多重功能

3.1. 通过补体依赖途径重塑肿瘤免疫微环境

肿瘤发生过程中, SERPING1 高表达一般被看作是肿瘤细胞逃避宿主免疫攻击的一种方式。降低补体被激活的速度可以减小补体活化程度, 减少膜攻击复合物的产生, 从而保护肿瘤细胞不受补体依赖性细胞毒的影响, 提高免疫逃逸的可能性。另外, 补体活化过程中产生的过敏毒素 C3a、C5a 有很强的趋化作用, 参与免疫细胞的募集和调节。研究表明, C5a 可以吸引髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞到肿瘤微环境里, 从而导致肿瘤微环境产生免疫抑制的状态[15]。C1INH 介导的补体抑制可以减少促炎性过敏毒素 C3a、C5a 的释放, 并且还可以通过阻止 C3d 等片段对 B 细胞和树突状细胞的激活, 在更深层次上削弱机体的特异性抗肿瘤反应[16]。

3.2. 通过补体非依赖途径与适应性免疫重塑肿瘤免疫微环境

C1INH 对于补体系统的影响, 会同时影响到先天免疫和适应性免疫。补体裂解片段 C3d 可以参与树突状细胞成熟、B 细胞活化。C1INH 在肿瘤局部组织中过度表达会抑制这些重要的免疫分子的产生, 从而降低抗肿瘤免疫反应的启动效率。这种微环境的重塑过程同样涉及接触系统的参与。C1INH 是激肽释放酶的主要抑制剂, 可以调节缓激肽的产生速率, 进而影响血管的病理状态[17]。缓激肽除了会增加血管通透性, 给肿瘤细胞提供营养外, 还会通过其受体影响内皮细胞的功能和免疫细胞的浸润。由于 C1INH 介导的缓激肽水平波动, 进而影响肿瘤血管生成和炎症极性。

3.3. 干预细胞内信号通路与细胞生存能力

C1INH 可以调节细胞内重要的信号通路来影响肿瘤细胞的生存。最新的研究发现, 转录因子 SP5 能

结合到 SERPING1 基因的启动子区域, 激活其转录, 而 SERPING1 的表达产物则会通过调控 TSC2/mTOR 信号轴来抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[18]。不同肿瘤类型下信号通路的调控能力具有很高的特异性。肝癌研究显示 SERPING1 能激发 ERK-MMP2-MMP9 级联反应, 从而阻止索拉非尼抵抗细胞迁移[19]。C1INH 属于激肽释放酶-激肽系统的重要调节因子[11]。缓激肽通过激活下游的 MAPK、PI3K/Akt 信号途径影响细胞的增殖、迁移和代谢。因此 C1INH 的功能性质已经超越了传统的蛋白酶抑制剂, 成为胞内信号转导网络中的一个重要调节节点。

3.4. 关键转录因子与细胞生存通路的调控

除了发挥经典的胞外酶抑制作用之外, SERPING1 对于细胞内核心信号网络以及转录因子的干预, 也是影响肿瘤发生发展的重要因素。Luo 等人的最新研究发现, SERPING1 可以特异性抑制 NF- κ B 信号通路的过度激活。深层次的胞内调控会直接抑制肿瘤细胞自身增殖、迁移的能力, 并且可以促使微环境中巨噬细胞向着抗肿瘤的 M1 表型转变[20]。在各种实体瘤当中, 它很有可能经由某种内吞转运或者蛋白相互作用网络, 深入到细胞周期阻滞、凋亡程序重塑乃至细胞衰老进程中去。对这类非经典胞内功能的运作机理进行深入剖析, 可以给研发针对 SERPING1 的新一代精准抑癌手段给予关键的理论支持。

3.5. 调控肿瘤相关炎症与白细胞粘附

肿瘤微环境常常伴有多发的慢性炎症, C1INH 在这里起着复杂的功能。C1INH 对白细胞粘附有调节作用, 进而影响免疫细胞在炎症部位的募集[21]。在肿瘤背景之下, 它既有减小过度的炎症对肿瘤生长的促进作用, 又有使炎症反应发生的作用, 而 C1INH 对炎症级联反应的抑制, 又可能削弱抗肿瘤免疫反应[22]。另外, 抑制某些蛋白酶(激肽释放酶)可以抑制肿瘤微环境的稳态。

3.6. SERPING1 在不同肿瘤中的表达异质性与预后价值

SERPING1 在肿瘤中表达有明显的异质性, 其预后价值也因为肿瘤类型的不同而不同。Balduet 等人用组织芯片分析发现恶性间皮瘤中 C1INH 蛋白高表达同患者总生存期延长有显著相关性[23]。Peng 等人发现 SERPING1 在前列腺癌中的表达水平降低, 低表达可以用来区分高危前列腺癌, 也可以预测它的恶性发展[24]。但是 SERPING1 在其他的实体瘤中也表现出高表达的抑癌或者保护性作用。SERPING1 mRNA 的表达水平同 CD8⁺T 细胞、M1 型巨噬细胞这些抗肿瘤免疫细胞的浸润程度存在正相关联系, 较高水平的 SERPING1 意味着较好的总生存期限, SERPING1 能够被当作肺腺癌的一种可能预后生物标志物以及免疫治疗成效的预估指标[18]。如前文所述, 在肝细胞癌中 SERPING1 也会通过影响 ERK-MMP2-MMP-9 级联反应来增加索拉非尼耐药细胞的迁移, 从而起到抑制肿瘤进展的作用。该种表达和功能的差别表明, 在评价 SERPING1 的临床价值时, 必须考虑到不同的肿瘤种类和微环境状况。

3.7. SERPING1 在肿瘤中的表达调控机制

决定 SERPING1 在肿瘤微环境中异常表达的机制是多方面的。除了受固有的基因组变异和表观遗传修饰影响外, 肿瘤微环境中特异性的理化应激与生物学因素(缺氧、酸中毒、生长因子及炎症细胞因子等)对它的转录调控起关键的作用。实体瘤由于血管生成的异常, 普遍存在缺氧和局部酸中毒状态, 这是重塑基因表达的动力。在缺氧微环境中, 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的降解被抑制并大量积聚入核。HIF-1 α 不仅能加快血管生成, 还能上调包括 SERPING1 在内的多种补体调节蛋白和保护性分子的转录[25]。缺氧和酸中毒共同诱发严重的细胞代谢应激, 促使肿瘤细胞和局部间质细胞上调 SERPING1 的表达, 以此来作为适应性生存机制, 抵抗微环境压力并限制缺氧引发的非特异性补体活化与组织损伤。

同时, TME 中富含的炎症细胞因子(IL-6、IFN- γ 、TNF- α)和生长因子(TGF- β)也影响着 SERPING1 的

表达水平。作为急性期反应蛋白, SERPING1 基因的启动子区域包含多种炎症相关转录因子的感应点位。在肿瘤进展中, 肿瘤相关巨噬细胞或肿瘤细胞自身通过大量分泌 IL-6 等细胞因子, 激活 JAK/STAT3 信号通路。活化的 STAT3 作为关键的促癌和免疫调节转录因子, 直接转入并和 SERPING1 启动子结合, 从而启动基因转录[26]; 微环境中的 TNF- α 则主要依赖 NF- κ B 通路的活化来协同上调其表达[27]。另外, TGF- β 等生长因子还可以通过 SMAD 信号网络参与 SERPING1 表达的重塑, 从而促进肿瘤的免疫抑制与纤维化状态。这些微环境因子驱动的转录调控, 使得 SERPING1 的表达与 TME 的免疫极性密切相关。在三阴性乳腺癌中, SERPING1 的高表达与 CD8+T 细胞、巨噬细胞等免疫细胞的浸润程度呈正相关[28], 说明其表达直接受到局部免疫-炎症网络动态反馈的调控。

除了上述微环境应激和炎症诱导的转录调控, 其他特定转录因子及转录后机制也在发挥着作用。转录因子 SP5 能特异性结合到 SERPING1 基因的启动子区域并激活其转录[18]。在转录后水平, 非编码 RNA 构成了另一层面的精细调控网络。特定的 miRNA 能够精准识别并结合 SERPING1 mRNA 的 3'UTR 区域, 进而引发其 mRNA 降解或抑制其翻译过程。以上涵盖了微环境理化应激、细胞因子-转录因子轴以及转录后修饰的多维动态调控网络, 共同决定了 SERPING1 在复杂多变的肿瘤微环境中的最终表达与空间分布。

4. 临床转化前景

4.1. 作为液体活检标志物的应用潜力

由于是可随血液循环分布的糖蛋白, 患者外周血中的 C1INH 水平或活性具有液体活检的潜力。Kajdácsi 等人建立了一种检测 C1INH 和靶蛋白酶形成的复合物的高灵敏度 ELISA 方法, 可以反映有关蛋白酶系统激活的情况[29]。Hurler 等人又进一步证明, 把 C1s/C1-INH 和 MASP-1/C1-INH 复合物区分开来, 就能成为早期补体经典途径和凝集素途径激活的特异性标志物[30]。恶性肿瘤发展过程中, 补体或者接触系统异常激活常常伴随着复合物水平的变化。如果其变化水平可以和肿瘤负荷、治疗反应或者复发迹象建立起动态联系, 那么就会大大提高临床监测的准确性。但是要把相关研究结果转化为可以广泛开展临床标志物尚有许多难题需要解决, 首要任务就是建立一个有诊断意义的截断值, 在各种肿瘤类型上确定其特异性变化模式。

4.2. 作为肿瘤治疗靶点的策略

鉴于 SERPING1/C1INH 在不同肿瘤微环境及不同疾病阶段所表现出的高度情境依赖性(Context-dependent)双重作用, 针对该分子的治疗策略已从单一的抑制向“双向调控”的精准化方向发展。目前的药物研发和治疗策略主要分为两大类: 针对促癌表型的靶向抑制策略, 以及针对抑癌表型及免疫毒性的外源性补充策略。

4.2.1. 靶向抑制策略: 解除免疫逃逸与增效经典抗体药物

在某些高表达 SERPING1 并以此作为免疫逃逸机制的肿瘤中, 降低其表达或中和其酶促活性是当前临床前研究的重点。由于 C1INH 在体液中能有效阻断补体经典途径, 它成为了许多依赖于补体依赖性细胞毒性发挥作用的单克隆抗体药物产生耐药性的重要原因。

候选分子与研发进展:

特异性中和抗体与小分子抑制剂: 研发能特异性结合 C1INH 反应中心环或空间构象阻断其与靶蛋白酶(如 C1s)结合的单克隆抗体, 是目前的研究热点。临床前体外及小鼠异种移植模型数据显示, 在应用利妥昔单抗等靶向药物时, 联合使用 C1INH 中和抗体, 能够显著恢复局部微环境中的补体级联反应, 促进膜攻击复合物在肿瘤细胞表面的组装, 从而成倍提升单抗药物的杀伤效率[31]。

核酸类降解药物(ASO 与 siRNA): 针对 SERPING1 mRNA 的反义寡核苷酸(ASO)和小干扰 RNA 技术在临床前模型中展现出巨大潜力。通过脂质纳米颗粒(LNP)或多肽偶联等靶向递送技术将核酸药物特异性递送至肿瘤局部或肿瘤相关巨噬细胞中, 可在转录后水平高效沉默 SERPING1 的表达。这不仅解除了局部补体抑制, 还能逆转由于胞内异常表达导致的免疫抑制网络, 促使 TAMs 向抗肿瘤的 M1 型极化。为避免系统性敲低 SERPING1 引发类似 HAE 的血管性水肿, 肿瘤局部的精准靶向递送是这类候选药物迈向临床试验的核心前提。

4.2.2. 外源性补充策略: 重塑微环境与控制免疫治疗毒性

在肺腺癌、三阴性乳腺癌等以 SERPING1 高表达为预后良好标志物的实体瘤中, 或在需要控制全身性过度炎症反应的场景下, 外源性补充 C1INH 展现出了极高的临床转化价值。

候选分子与研发进展:

重组人 C1INH 的抗癌辅助治疗: 重组人 C1INH(商品名 Ruconest 等)在治疗 HAE 中已具备极高的安全性数据, 目前正被积极探索用于肿瘤联合治疗。其核心机制在于通过广泛抑制过度活化的接触系统(激肽释放酶)和补体系统, 减少缓激肽和过敏毒素(C3a、C5a)的生成。在胰腺癌等富含间质和炎症的肿瘤临床前模型中, 补充 C1INH 能显著降低肿瘤血管通透性, 抑制肿瘤相关的病理性血管生成, 并阻止骨髓源性抑制细胞的募集, 从而重塑微环境并提高化疗药物的实效[32]。

控制过继性细胞疗法的免疫毒性: 突破性的临床前研究表明, 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)和双特异性 T 细胞衔接器疗法引发的致命并发症——细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征, 与补体系统的早期异常激活和巨噬细胞的高度活化密切相关。在人源化小鼠模型中, 预防性或治疗性地给予 rhC1INH, 可通过阻断经典补体途径和接触系统, 在不损害 CAR-T 细胞体内扩增和靶向杀伤功能的前提下, 有效抑制致命性炎症因子风暴和血管渗漏[33]。这一发现为将 rhC1INH 作为细胞免疫治疗的常规安全“伴随药物”提供了坚实的理论和数据基础, 相关的早期临床试验正在积极筹备中。

基因疗法与 mRNA 治疗: 针对由于 SERPING1 低表达导致恶性进展的前列腺癌等实体瘤, 基于腺相关病毒(AAV)载体或修饰化 mRNA 技术的 SERPING1 导入疗法处于概念验证阶段。该策略旨在恢复 C1INH 的胞内非经典抑癌功能, 从根本上扭转细胞的恶性命运。

4.3. 面临的挑战与展望

虽然 SERPING1 在肿瘤诊疗领域中有着良好的转化前景, 但是将 SERPING1/C1INH 确定为常规治疗靶点还需要进一步的研究和探索。高度的情境依赖性就体现在不同的疾病阶段或者微环境中, C1INH 会从促进癌变变成抑制癌变。成功的转化应用要建立完整的生物标志物体系。目前对于 SERPING1 基因变异的评价主要集中在波兰等 HAE 患者群体上[34]。未来肿瘤精准医疗领域需要借鉴这样的遗传学分析经验, 对肿瘤组织中的 SERPING1 表达水平、突变情况、基因分型、微环境免疫特征进行全方位的评价, 从而达到更加精准的患者分层的目的。另外长期全身性抑制 C1INH 也会引起类似的血管性水肿反应, 对药物的组织特异性递送技术提出更高的要求。因此在药物研发过程中要兼顾治疗效果和不良反应, 寻找肿瘤靶向递送等方式来提高治疗的特异性。

5. 结论与展望

SERPING1/C1INH 是先天免疫、慢性炎症和肿瘤恶性发展之间的重要调节因子。它在胞外通过精确调节补体级联反应来影响免疫极性, 在胞内又通过干预 NF- κ B、MAPK 等关键途径以及炎症小体活化来调控细胞命运。多层次的调控网络在肿瘤微环境中是不能被忽略的分子节点。

展望未来, 研究的重点应该放在解析 C1INH 和胞内蛋白(NF- κ B 等)相互作用的精确分子机制上, 用

类器官、人源化模型来确定它发挥双重作用的生物学阈值。建立多中心临床试验来评价液体活检的可靠性, 评价靶向干预的安全期, 会成为 SERPING1 由基础研究走向临床决策的重要一步。

基金项目

绍兴市科技计划项目(2023A14010); 浙江省中医药科技计划(中医药临床研究计划项目)(2024ZL176); 浙江省医药卫生科技计划项目(2025KY1733)。

参考文献

- [1] Drouet, C., López-Lera, A., Ghannam, A., López-Trascasa, M., Cichon, S., Ponard, D., *et al.* (2022) SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship with C1-INH-HAE. *Frontiers in Allergy*, **3**, Article 835503. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835503>
- [2] Davis, A.E., Mejia, P. and Lu, F. (2008) Biological Activities of C1 Inhibitor. *Molecular Immunology*, **45**, 4057-4063. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.028>
- [3] Busse, P.J. and Christiansen, S.C. (2020) Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1136-1148. <https://doi.org/10.1056/nejmra1808012>
- [4] Santacrose, R., D'Andrea, G., Maffione, A.B., Margaglione, M. and d'Apolito, M. (2021) The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
- [5] Ponard, D., Gaboriaud, C., Charignon, D., Ghannam, A., Wagenaar-Bos, I.G.A., Roem, D., *et al.* (2020) SERPING1 Mutation Update: Mutation Spectrum and C1 Inhibitor Phenotypes. *Human Mutation*, **41**, 38-57. <https://doi.org/10.1002/humu.23917>
- [6] Haslund, D., Ryø, L.B., Seidelin Majidi, S., Rose, I., Skipper, K.A., Fryland, T., *et al.* (2019) Dominant-Negative SERPING1 Variants Cause Intracellular Retention of C1 Inhibitor in Hereditary Angioedema. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 388-405. <https://doi.org/10.1172/jci98869>
- [7] Hujová, P., Souček, P., Grodecká, L., Grombířková, H., Ravčuková, B., Kuklínek, P., *et al.* (2020) Deep Intronic Mutation in SERPING1 Caused Hereditary Angioedema through Pseudoexon Activation. *Journal of Clinical Immunology*, **40**, 435-446. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00753-2>
- [8] Revel, M., Daugan, M., Sautés-Fridman, C., Fridman, W. and Roumenina, L. (2020) Complement System: Promoter or Suppressor of Cancer Progression? *Antibodies*, **9**, Article 57. <https://doi.org/10.3390/antib9040057>
- [9] Artero, M.R., Minery, A., Nedelcev, L., Radanova, M. and Roumenina, L.T. (2025) Complement and the Hallmarks of Cancer. *Seminars in Immunology*, **78**, Article ID: 101950. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2025.101950>
- [10] Zeerleder, S. (2011) C1-Inhibitor: More than a Serine Protease Inhibitor. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **37**, 362-374. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1276585>
- [11] Defendi, F., Amen, A., Clavarino, G. and Dumestre-Pérard, C. (2025) C1 Inhibitor: From Complement System to Bradykinin Angioedema. *Current Opinion in Immunology*, **97**, Article ID: 102653. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2025.102653>
- [12] Ghebrehiwet, B., Kaplan, A.P., Joseph, K. and Peerschke, E.I.B. (2016) The Complement and Contact Activation Systems: Partnership in Pathogenesis beyond Angioedema. *Immunological Reviews*, **274**, 281-289. <https://doi.org/10.1111/imr.12469>
- [13] Kaplan, A.P. and Joseph, K. (2010) The Bradykinin-Forming Cascade and Its Role in Hereditary Angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **104**, 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.007>
- [14] Lu, F., Fernandes, S.M. and Davis, A.E. (2013) The Effect of C1 Inhibitor on Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Cardiovascular Pathology*, **22**, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.05.003>
- [15] Corrales, L., Ajona, D., Rafail, S., Lasarte, J.J., Riezu-Boj, J.I., Lambiris, J.D., *et al.* (2012) Anaphylatoxin C5a Creates a Favorable Microenvironment for Lung Cancer Progression. *The Journal of Immunology*, **189**, 4674-4683. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201654>
- [16] Roumenina, L.T., Daugan, M.V., Petitprez, F., Sautés-Fridman, C. and Fridman, W.H. (2019) Context-Dependent Roles of Complement in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **19**, 698-715. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0210-0>
- [17] Busse, P. and Kaplan, A. (2022) Specific Targeting of Plasma Kallikrein for Treatment of Hereditary Angioedema: A Revolutionary Decade. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **10**, 716-722. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.011>
- [18] Shen, Y., Dong, X., Li, X., Shi, Z., Shao, T., Jiang, J., *et al.* (2025) WNT Inhibitor SP5-Mediated SERPING1 Suppresses

- Lung Adenocarcinoma Progression via TSC2/mTOR Pathway. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07440-3>
- [19] Hsieh, C.C., Wu, Y.H., Chen, Y.L., Wang, C.I., Li, C.J., Liu, I.H., *et al.* (2025) SERPING1 Reduces Cell Migration via ERK-MMP2-MMP-9 Cascade in Sorafenib- Resistant Hepatocellular Carcinoma. *Environmental Toxicology*, **40**, 318-327. <https://doi.org/10.1002/tox.24434>
 - [20] Wei, H.T., Luo, X.L., Lv, F., Deng, H.W., Tang, L.P., Li, K.Z., *et al.* (2026) Tumor-Associated Macrophage-Specific SERPING1 Contributes to M1-Phenotype Transition and Suppress Colorectal Cancer Tumorigenesis via NF- κ B Pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, **340**, Article ID: 150144. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.150144>
 - [21] Cai, S., Dole, V.S., Bergmeier, W., Scafidi, J., Feng, H., Wagner, D.D., *et al.* (2005) A Direct Role for C1 Inhibitor in Regulation of Leukocyte Adhesion. *The Journal of Immunology*, **174**, 6462-6466. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.10.6462>
 - [22] Reis, E.S., Mastellos, D.C., Ricklin, D., Mantovani, A. and Lambris, J.D. (2018) Complement in Cancer: Untangling an Intricate Relationship. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 5-18. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.97>
 - [23] Balduit, A., Videgar, R., Zacchi, P., Mangogna, A., Agostinis, C., Grandolfo, M., *et al.* (2023) Complement Protein C1q Stimulates Hyaluronic Acid Degradation via gC1qR/HABP1/p32 in Malignant Pleural Mesothelioma. *Frontiers in Immunology*, **14**, 1151194. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151194>
 - [24] Peng, S., Du, T., Wu, W., Chen, X., Lai, Y., Zhu, D., *et al.* (2018) Decreased Expression of Serine Protease Inhibitor Family G1 (SERPING1) in Prostate Cancer Can Help Distinguish High-Risk Prostate Cancer and Predicts Malignant Progression. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **36**, 366.e1-366.e9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.05.021>
 - [25] Chouaib, S., Noman, M.Z., Kosmatopoulos, K. and Curran, M.A. (2017) Hypoxic Stress: Obstacles and Opportunities for Innovative Immunotherapy of Cancer. *Oncogene*, **36**, 439-445. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.225>
 - [26] Vito, A., El-Sayes, N. and Mossman, K. (2020) Hypoxia-driven Immune Escape in the Tumor Microenvironment. *Cells*, **9**, Article 992. <https://doi.org/10.3390/cells9040992>
 - [27] Zhang, Z., Shen, X., Tan, Z., Mei, Y., Lu, T., Ji, Y., *et al.* (2023) Interferon Gamma-Related Gene Signature Based on Anti-Tumor Immunity Predicts Glioma Patient Prognosis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 1053263. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1053263>
 - [28] Afshar-Kharghan, V. (2017) The Role of the Complement System in Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 780-789. <https://doi.org/10.1172/jci90962>
 - [29] Kajdácsi, E., Jandrasics, Z., Veszeli, N., Makó, V., Koncz, A., Gulyás, D., *et al.* (2020) Patterns of C1-Inhibitor/Plasma Serine Protease Complexes in Healthy Humans and in Hereditary Angioedema Patients. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 794. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00794>
 - [30] Hurler, L., Toonen, E.J.M., Kajdácsi, E., van Bree, B., Brandwijk, R.J.M.G.E., de Bruin, W., *et al.* (2022) Distinction of Early Complement Classical and Lectin Pathway Activation via Quantification of C1s/C1-INH and MASP-1/C1-INH Complexes Using Novel ELISAs. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1039765. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039765>
 - [31] Macor, P., Capolla, S. and Tedesco, F. (2018) Complement as a Biological Tool to Control Tumor Growth. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2203. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02203>
 - [32] Osther, K., Förmvik, K., Liljedahl, E., Salford, L.G. and Redebandt, H.N. (2019) Upregulation of C1-Inhibitor in Pancreatic Cancer. *Oncotarget*, **10**, 5703-5712. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27191>
 - [33] Pio, R., Ajona, D., Ortiz-Espinosa, S., Mantovani, A. and Lambris, J.D. (2019) Complementing the Cancer-Immunity Cycle. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00774>
 - [34] Obtulowicz, K., Książek, T., Bogdali, A., Dyga, W., Czarnobilska, E. and Juchacz, A. (2020) Genetic Variants of SERPING1 Gene in Polish Patients with Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Central European Journal of Immunology*, **45**, 301-309. <https://doi.org/10.5114/ceji.2020.101252>