

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病的研究现状

李帅奇, 凌智瑜*

重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2023年12月10日; 录用日期: 2024年1月5日; 发布日期: 2024年1月12日

摘要

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病(ATTR-CM)是一种罕见的进行性衰弱性疾病。ATTR-CM主要是由于TTR淀粉样蛋白在心肌中的积聚而引起的。然而, ATTR-CM的临床表现多样且缺乏特异性, 因此很容易被误诊或漏诊。目前有多种辅助检查可用于更准确地诊断该病, 但它们的临床价值各不相同。尽管该病的整体预后不佳, 但随着对该病的深入研究, 越来越多的治疗方案正在被探索并进行临床实验。本文对转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病的研究现状进行了综述。

关键词

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病, 临床表现, 诊断价值, 病因治疗

Research Status in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Shuaiqi Li, Zhiyu Ling*

Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 10th, 2023; accepted: Jan. 5th, 2024; published: Jan. 12th, 2024

Abstract

Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) is a rare, progressive and debilitating disease. ATTR-CM is mainly caused by the accumulation of TTR amyloid protein in the myocardium. However, the clinical manifestations of ATTR-CM are diverse and lack specificity, so it is easily misdiagnosed or missed. There are a variety of tests available to more accurately diagnose the disease, but their clinical value varies. Despite the overall poor prognosis of the disease, more and more treatment options are being explored and undergoing clinical trials as the disease is further studied. This article reviews the research status in transthyretin amyloid cardiomyopathy.

*通讯作者。

Keywords

Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy, Clinical Manifestation, Diagnostic Value, Etiological Treatment

Copyright © 2024 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

淀粉样变性是一种罕见的疾病, 其中异常折叠的淀粉样纤维在细胞外聚集形成有毒的低聚体, 导致组织损害[1]。该疾病可以影响多个器官, 其中心脏、肾脏、周围神经是最常见的受累部位[1] [2], 既往的一些数据显示超过 60%的免疫球蛋白轻链淀粉样变性(AL)患者有肾功能受累, 约有 75%的患者最终可出现心功能不全, 10%~20%患者可出现周围神经损害, 而转甲状腺素蛋白淀粉样变性(ATTR)患者的心脏和神经病理学表现更为典型[1]。根据异常折叠蛋白的类型, 淀粉样变性可分为不同的亚型。其中, 免疫球蛋白轻链淀粉样变性(AL)和转甲状腺素蛋白淀粉样变性(ATTR)是最常见的两种类型, 合计占据了近 95%的心脏淀粉样变性病例[2] [3]。

2. ATTR-CM 的概述

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病(ATTR-CM)是一种渐进性疾病, 其特点是非特异性的症状和多系统的受累, 这常常导致早期误诊的情况发生。根据转甲状腺素(TTR)基因是否发生突变, ATTR 可分为两类: 遗传型(hereditary ATTR, hATTR), 也被称为突变型(mutant ATTR, ATTRm), 以及野生型(wildtype ATTR, ATTRwt)。

转甲状腺素蛋白(TTR)基因的突变会导致其结构改变, 并在组织器官中积聚, 这是引起转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病(ATTR-CM)的主要原因[4]。根据 2016 年进行的一项研究, 全球 ATTR-CM 患者中遗传型的比例相对较高, 而野生型仅占约 12%, 但在美国, 野生型 ATTR 患者的比例高于全球平均水平[5]。

遗传型 ATTR (hATTR)/突变型 ATTR (ATTRm)通常是以常染色体显性遗传方式传递的, 由 TTR 基因的突变所引起。目前已经发现了超过 130 种不同的突变基因[4], 其中 Val30Met 和 Val122Ile 突变最为常见[6]。Val122Ile 突变主要导致心肌受损, 而 Val30Met 突变则主要影响神经系统[7]。

野生型 ATTR (ATTRwt)与基因突变没有直接关联, 其发病机制目前尚不明确。ATTRwt 更常见于 60 岁以上的人群, 且男性患者比女性患者更多[8]。一项尸检研究发现, 在 85 岁以上的人群中, 约有 25%的人在心脏组织中有 ATTR 沉积[9]。对接受经胸或经导管主动脉瓣置换术的老年患者进行核素扫描和基因检测发现有 11%~16%的患者同时合并有 ATTRwt [10]。基于目前检测手段有限、检测方法的局限性以及临床医生对于该病的认识不足, 导致一些 ATTR-CM 患者未被发现与诊断, 这意味着可能 ATTR-CM 患者的数量比目前发现和统计的更多。然而, 随着对此病的认识的不断提高, 预计我们将能够更好地识别和管理该病患者。

3. 临床表现及辅助检查在 ATTR-CM 诊断中的价值

ATTR-CM 的发病过程缓慢, 缺乏典型的症状和体征, 导致常常被漏诊或误诊。当心肌受损时, 主要的临床表现是心力衰竭, 具有左心室肥厚和其他限制性心肌病的特征。随着疾病的进展, 患者可能

出现呼吸困难、疲劳、体位性低血压和晕厥等症状。此外,心脏传导系统的受累可能导致各种心律失常,既往一项日本的研究显示,房颤是 ATTR-CM 患者最常见的心律失常类型,约 70%的患者心电图出现过房颤[11]。

近年来的专家共识中提出了九个 ATTR-CM 的“警示征”,以提高临床医师对该病的警觉性[12]: 1) 老年心力衰竭(左室射血分数 $\geq 40\%$),同时伴有无明确原因的左室肥厚但无左室扩大; 2) 超声心动图显示左室肥厚但心电图无 QRS 电压增高的表现; 3) 持续性轻度肌钙蛋白升高; 4) 老年人发生低压差、低流速的主动脉瓣狭窄,伴有右心室肥厚; 5) 因低血压(尤其是体位性低血压)不能耐受血管紧张素转换酶抑制剂和/或 β 受体阻滞剂治疗; 6) 多发性周围神经病变(PN),特别是伴有自主神经功能异常; 7) 家族性周围神经病变; 8) 老年人出现双侧腕管综合征和/或腰椎管狭窄; 9) 反复双眼白内障。这些警示征有助于及早发现和诊断 ATTR-CM,并提醒临床医生在遇到符合这些特征的患者时保持高度怀疑。

目前,针对淀粉样变性的诊断,有多种方法具有不同的诊断价值,包括心电图、心脏超声、心脏磁共振、心肌核素扫描、心内膜心肌活检和基因检测等。

就心电图而言,淀粉样变性的典型表现之一是低电压和假性梗死图形,但仅有 25%的 hATTR 类型患者在心电图上表现出典型的 QRS 波群低电压[13] [14],所以仅仅依靠 QRS 波群低电压进行此病的筛查是不可靠的,并且其诊断意义也是有限的。除了低电压,淀粉样变性的心电图还可能表现出其他特征,如心房颤动、传导阻滞和 ST 段改变等。

超声心动图常用于筛查和识别淀粉样变性,但其在早期诊断方面的效果有限。随着疾病发展淀粉样沉积会导致心肌细胞肥大,典型的表现为室间隔厚度 > 12 mm。此外,淀粉样蛋白的沉积会使得心肌回声增高,因此可以通过观察心肌内的“颗粒状闪烁”来指示淀粉样蛋白的沉积[15] [16]。另外,一项研究使用了二维斑点追踪技术对左心室各个节段和整体心肌的纵向应变进行定量评估,更敏感地反映心肌纵向收缩功能的改变[16]。这种方法对于区分淀粉样变性心肌病和肥厚型心肌病有帮助,但同样无法区分不同类型的淀粉样变性心肌病。

右心室电解剖(电压)标测(RV EVM)是应用 EnSite NavX 系统或 CARTO 系统等三维电标测系统,采用心内膜双极和(或)单极心电图识别右心室的异常“低电压区域(low-voltage area, LVA)”,可以提示右心室心肌病变区域,因为心肌组织被瘢痕替代时会导致电压振幅降低。近期一项研究表明,在心肌淀粉样变性患者中,双极和单极心电图电压振幅与淀粉样蛋白负荷之间存在显著的负相关,提示右心室心电图电压振幅可能是淀粉样蛋白负荷的定量标志物,并且 RV EVM 可能具有预后价值[17]。

心脏磁共振(CMR)的钆对比剂延迟对比增强(LGE)被广泛应用于心脏淀粉样变的诊断,具有较高的敏感性(80%)、特异性(94%)、阳性预测值(92%)和阴性预测值(85%) [18]。心肌淀粉样变的特征性表现包括心内膜和心肌层的环状钆剂延迟强化,其中内膜下强化是心肌淀粉样变最常见的延迟增强形式。纵向弛豫时间定量成像(T1 mapping)技术,提高了检测的精度,可以在使用和不使用对比剂的情况下进行测定。通过测量心肌固有信号和细胞外体积分数(ECV)。ECV 可以反映心肌间质病变的程度,这一方法无创性地定量检测心肌淀粉样蛋白负荷。对于 ATTR-CM 患者,其 T1 值和 ECV 高于肥厚型心肌病患者[19] [20]。结合 Native T1 mapping 和 ECV 技术的应用,可以增强对 ATTR-CM 中淀粉样蛋白沉积的定量检测,提高其敏感性。需要注意的是,CMR 无法准确区分 AL 和 ATTR,尽管这两种疾病在 CMR 表现上存在一定的差异。

心肌核素扫描可以使用钆标记的显像剂来区分轻链型或 ATTR,并且具有较高的敏感性和特异性[21] [22]。这是因为钆磷酸盐衍生物用于骨显像的示踪剂被发现可以与心脏组织中的 TTR 密切结合,这可能与 TTR 纤维中较高的钙含量有关。特别是 ^{99m}Tc -PYP 在诊断 ATTR-CM 方面具有更高的特异性和敏感性[23]。目前公认的标准是 Perugini 视觉评分法,该方法用于评估 ^{99m}Tc 磷酸盐衍生物核素扫描的心肌

摄取。具体评分标准如下：无心肌摄取和正常骨摄取得分为 0，心肌摄取量小于肋骨摄取量得分为 1，心肌摄取量等于肋骨摄取量得分为 2，心肌摄取量大于肋骨摄取得分为 3。其中，0 分排除 ATTR-CM；1 分一般考虑为阴性，但如果临床高度怀疑心肌淀粉样变的患者，则可能需要进行心内膜心肌组织活检；2 分或 3 分可考虑为 ATTR-CM。根据 2021 年欧洲心脏病学会更新的诊断标准，对于血清/尿液中单克隆免疫球蛋白阴性的疑似心脏淀粉样变的患者，如果心肌核素评分 ≥ 2 分，则可确诊为 ATTR-CM，无需进行心内膜心肌活检[24]。这些方法为 ATTR-CM 的非侵入性诊断提供了可靠的工具。

心内膜心肌活检被认为是诊断淀粉样变的“金标准”。当临床怀疑病患患有 ATTR-CM 时，首选的活检部位是心内膜心肌活检。经过刚果红染色后，在偏振光显微镜下观察，苹果绿双折射是淀粉样变心肌病的特征性组织学改变。然而，由于取材部位和病变分布的差异，当心内膜心肌活检结果为阴性时，不能完全排除淀粉样变的诊断。因此，在解读活检结果时，需要结合其他临床信息和辅助检查结果综合判断。

目前仅通过临床检查和组织学无法完全区分遗传性 ATTR (hATTR) 和野生型 ATTR (ATTRwt)，对于确诊为 ATTR-CM 的患者，均建议行基因检测。通过基因测序来鉴别 hATTR-CM 和 ATTRwt-CM [25] [26]。区分 hATTR 和 ATTRwt 非常重要，因为一旦确认为 hATTR，应及时提供遗传咨询并进行相关家族成员的基因筛查。对家庭成员进行基因检测可以评估他们的疾病风险，并为可能的症状前治疗决策提供信息。此外，某些治疗方法目前仅适用于 hATTR，如果存在或怀疑神经系统受累，或已确定的突变与神经系统受累相关，应尽早进行神经病学相关检查。总的来说，基因检测对于患者的预后评估、治疗选择、遗传咨询和家族筛查具有重要意义。

4. ATTR-CM 的治疗

针对 ATTR-CM 的治疗分为对症治疗和病因治疗，下面将重点讨论病因治疗。病因治疗是针对淀粉样变的根本原因，即 TTR 蛋白的异常沉积，在尽可能早的阶段干预该过程，以延缓疾病进展并改善患者的预后。

4.1. 外科手术治疗

由于 TTR 主要在肝脏合成，原位肝移植是一种治疗 ATTR-CM 的方法。肝脏移植可有效减少 95% 的突变 TTR 的合成。尽管肝脏移植可以阻止与淀粉样变性神经病变相关的临床症状进展，但无法阻止已发生淀粉样变引起的心脏受累进展[27]。早先的研究发现，接受联合肝脏和心脏/肾脏移植治疗的患者比仅接受肝脏移植的患者的生存期延长 5 年[28]。然而，对于这种手术的可行性仍然需要更多的数据和研究支持。在目前可选择药物治疗的情况下，外科器官移植正在逐渐被药物治疗所取代。

4.2. TTR 稳定剂

4.2.1. Tafamidis

Tafamidis 是一种选择性较好的 TTR 稳定剂，其有效成分是氯苯唑酸。一项研究结果表明 Tafamidis 具有良好的疗效。临床试验显示，针对 ATTRwt-CM 或 hATTR-CM 患者进行的 30 个月研究期间，与安慰剂相比，Tafamidis 显著降低了全因死亡风险 30%，降低了心血管相关住院风险 32%。此外，Tafamidis 还改善了患者的其他功能指标，如延缓了患者 6 分钟步行测试的恶化，并降低了心肌病问卷(KCCQ)总的下降率[29]。一项事后分析研究表明，与安慰剂相比，80 mg 的 Tafamidis 延缓了 ATTR-CM 患者在 30 个月内左心室收缩和舒张功能的下降[30]。中国药品监督管理局也在 2020 年 10 月批准了氯苯唑酸用于治疗 ATTR-CM。它的批准使得中国的 ATTR-CM 患者可以获得更多的治疗选择，并期望能够显著改善他

们的生活质量和预后。

4.2.2. Acoramidis

Acoramidis (AG10)是一种口服转甲状腺素蛋白稳定剂, 用于治疗 TTR 相关的淀粉样变性病。Acoramidis 能够与 TTR 四聚体结合, 在 T119M 突变位点形成强分子键, 使 TTR 更加稳定, 防止淀粉样原纤维的形成和沉积[31]。然而, 每天需要 1600 毫克的 AG10 剂量才能达到与 80 毫克 Tafamidis 相同的效果[32]。在一项研究中, 49 名 ATTRwt 或 hATTR 患者接受了 Acoramidis 800 毫克、400 毫克或安慰剂治疗 28 天, 结果显示与基线相比, 血清 TTR 值的平均变化分别为+50%、+36%和-7%。这些结果表明在高剂量的 Acoramidis 时, TTR 较为稳定, 不易发生异常解聚[33]。另一项名为 ATTRIBUTE-CM 研究 (NCT03860935)评估了 AG10 800 mg bid 的疗效。该研究招募了 632 名有症状的 ATTR-CM 患者, 随机使用 Acoramidis 和安慰剂, 主要观察指标有治疗 12 个月后 6 分钟步行测试步行距离的变化, 以及治疗 30 个月内的全因死亡率、心血管相关住院率、NT-proBNP 的变化和基线相比的变化, 目前该研究已经完成, 但相关结果尚未公布。

4.2.3. Dflunisal

Dflunisal 是一种获得 FDA 批准的非类固醇抗炎药(NSAID), 它可以结合和稳定 TTR 四聚体, 是通过二聚体与二聚体之间的特异结合来实现 TTR 四聚体的稳定[34]。一项临床试验显示, Dflunisal 显著降低了家族性淀粉样变性多发性神经病的神经损害程度, 并改善了患者的生活质量, 这是 ATTR 的一种神经表型[35]。一项监测每天 500 毫克 Dflunisal 疗效的研究结果支持了其在 hATTR 患者中的疗效。然而, 大约有 19%的患者因为 Dflunisal 的副作用而退出研究, 其中最常见的副作用包括胃轻瘫、心脏毒性和肾毒性[36]。尽管有研究显示 Dflunisal 对患者的超声心动图参数、心脏生物标志物和生存标志物有一些改善作用[37], 但是从临床观察来看, 患者在 Dflunisal 治疗下的效果并不十分理想。因此, Dflunisal 在淀粉样变性治疗中仍然是一种未被充分利用的药物。

4.2.4. Tolcapone

Tolcapone 是一种口服儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂, 常与左旋多巴和卡比多巴联合使用来治疗帕金森病。它与 TTR 结合口袋有高度的结合亲和力, 可以稳定 TTR 四聚体[38]。Tolcapone 已经被用作超说明书的药物, 用于治疗 ATTR-CM。II 期试验的结果支持将 Tolcapone 用于 ATTRwt 和 hATTR。研究显示, 单次 200 毫克剂量的 Tolcapone 可以使 TTR 的稳定性增加 52%。每 4 小时服用 100 毫克 Tolcapone 的患者在第一次服药后 2 小时的 TTR 稳定性增加了 38.8%, 这种效果持续了 24 小时[39]。由于 Tolcapone 可以通过血脑屏障, 它被评估为可能用于治疗累及软脑膜的 ATTR 的方法, 这是一种罕见的中枢神经系统形式的 ATTR。该研究已于 2019 年 4 月完成, 但结果尚未发表(NCT03591757)。尽管存在这些有希望的结果, Tolcapone 在 ATTR-CM 的临床应用仍然相当困难。该药物的半衰期很短, 需要较短的给药间隔, 并且其副作用包括肝毒性、睡眠障碍和运动障碍等。因此, 需要更多的临床研究来证实其可行性。

4.2.5. Mds84

TTR 四聚体含有两个完全相同的甲状腺素结合口袋, 这些结合口袋可以被特定的配体占据, 从而在体外抑制 TTR 淀粉样蛋白的形成。Mds84 是一种能够同时结合两个结合口袋的二价 TTR 型配体。这种性质使其能够克服单价配体的负协同结合效应[40]。在体外实验中, Mds84 显示出比单价药物(如 Tolcapone 和 Tafamidis)更强的 TTR 稳定性[40] [41]。然而, 目前尚未对 Mds84 进行临床试验评估。

4.2.6. PITB

PITB 是一种基于药代动力学改良的 TTR 结合剂。它与 TTR 具有高亲和力, 能有效地抑制野生型蛋

白和两个最常见的与疾病相关的 TTR 变异体的四聚体解离和聚集。对于野生型 TTR 和 Val30Met-TTR, PITB 的聚集抑制效果分别高达 89.2%和 92%。对于 Val122Ile-TTR, PITB 的效力与 Tolcapone 相当[42]。PITB 对野生型 TTR、Val30Met-TTR 和 Val122Ile-TTR 的高度稳定性和抗聚集作用表明它与这些蛋白有高度的亲和力。值得注意的是, PITB 对 Val30Met-TTR 和 Val122Ile-TTR 的亲和力明显高于 Tafamidis [43] [44]。此外, PITB 具有良好的口服生物利用度, 并且无毒性。这些综合特性使得 PITB 成为未来临床试验中的潜在候选化合物, 作为治疗 ATTR 的疾病修正疗法。

4.3. TTR 抑制剂

4.3.1. Patisiran

Patisiran 是一种针对转甲状腺蛋白(TTR)的小分子干扰 RNA (siRNA)治疗方法, 通过沉默与疾病发展相关的 RNA 分子来发挥作用。一项 II 期临床试验显示, 在给予 29 名 hATTR 患者每三周两次 0.3 mg/kg 的剂量后, 血清 TTR 水平相对于基线的平均降低超过 85%, 最大降低幅度达到 96% [45] [46]。此外, APOLLO III 期临床试验评估了 Patisiran 治疗 hATTR 多发性神经病的有效性和安全性[47]。其中, 心脏亚组分析评估了 126 例接受 Patisiran 治疗的患者, 治疗 18 个月后, 与安慰剂组相比, Patisiran 组的心脏功能有所改善, 包括左心室整体纵向应变降低, 心排量增加, 左心室壁厚度降低, 与心脏相关的住院率和全因死亡率下降了 46%。另外, 一项 2021 年的研究结果显示[48], 16 名接受 Patisiran 治疗的 hATTR 患者接受为期 12 个月的心脏监测, 与 16 名未接受 Patisiran 治疗的回顾性匹配的 ATTR-CM 患者进行比较。结果显示, 患者的心脏功能得到改善, 包括 ECV 减少、NT-ProBNP 浓度下降、6 分钟步行距离增加, 以及骨显像结果中心摄取的中位数减少。Apollo-B 研究是一项 III 期、多中心、随机、安慰剂对照的研究 [49], 旨在研究 Patisiran 对 ATTR-CM 患者的效果。该研究于 2023 年 10 月公布了实验结果。在第 12 个月时, Patisiran 组的 6 分钟步行距离下降幅度低于安慰剂组, 同时 Patisiran 组的 KCCQ-OS 评分升高, 而安慰剂组下降。此外, 在 Patisiran 组的患者中, 输液相关反应、关节痛和肌肉痉挛更为常见。这些数据支持了 Patisiran 能够稳定甚至改善 hATTR 淀粉样变性的多系统疾病表现, 包括提高患者的生活质量。

4.3.2. Vutrisiran

Vutrisiran 是一种第二代 siRNA, 其功能类似于 Patisiran, 但具有更强的化学稳定性, 可以更长时间与 mRNA 序列结合, 因此给药频率较低[50]。一项 I 期的随机、单盲、安慰剂对照试验研究了 80 名健康志愿者, 在这项试验中, Vutrisiran 表现出良好的安全性, 并且以剂量依赖的方式持续降低 TTR 血浆水平。结果显示, 血浆中的 TTR 水平降低了 57%至 97%, 最低水平在 50 至 90 天内达到稳定, 随后在 90 天后, 所有剂量组血浆 TTR 水平开始恢复[51]。HELIOS-A 是一项 III 期研究, 旨在评估 Vutrisiran 对患有 hATTR 伴多发性神经病的患者的疗效和安全性[52], 研究结果显示, 在诺福克生活质量 - 糖尿病神经病变、10 米步行试验(9 个月和 18 个月)、mNIS7 量表和改良体重指数等方面, 与外部安慰剂组相比, 接受 Vutrisiran 治疗的患者表现出显著改善。此外, Vutrisiran 对 TTR 的降低效果与 Patisiran 在研究中的治疗效果相当。此外, 还有一项正在进行的 III 期安慰剂对照试验(HELIOS-B, NCT04153149), 旨在评估 Vutrisiran 对遗传型和野生型 ATTR-CM 患者的疗效, 以及在 30 个月期间全因死亡率和反复心血管事件的综合终点。目前尚未公布相关实验结果。Vutrisiran 于 2022 年获得了美国的批准, 用于治疗成年人患有 hATTR 伴多发性神经病。

4.3.3. Revusiran

Revusiran 是一种靶向 TTR 生产编码的 mRNA 的 siRNA, 它与 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)结合, 以促

进与肝细胞上广泛表达的去唾液酸糖蛋白受体的相互作用[53]。一项 I 期试验在健康志愿者中进行, 结果显示 Revusiran 具有良好的耐受性, 单次剂量后 TTR 降低了 50%, 多次剂量后降低了 90% [53]。Endeavour 试验是一项随机、安慰剂对照、双盲的 III 期试验, 参入了 206 名患有 hATTR-CM 的患者, 旨在评估 Revusiran 的疗效。然而, 在接受 Revusiran 治疗的患者中, 在 7 个月的中位随访期内有 13% 的患者死亡, 而接受安慰剂治疗的患者中则有 3% 的死亡率。基于安全考虑, 该研究被提前终止。事后分析发现, 与整个研究期间存活的患者相比, 那些死亡的患者年龄更大(年龄 ≥ 75 岁), 并且在基线时心力衰竭情况更严重。尽管无法确定死亡率失衡的具体原因, 但 Revusiran 可能在其中发挥了作用, 导致该药物的进一步开发被中断[54]。

4.3.4. Inotersen

Inotersen 是一种反义寡核苷酸类药物, 它能够选择性地结合编码 TTR 的 mRNA 的 3' 非翻译区, 从而引起突变型和野生型 TTR mRNA 的降解, 阻止 TTR 蛋白的合成, 进而减少淀粉样蛋白的沉积[55]。在一项小型研究中, 长期使用 Inotersen 被证明是安全有效的, 并能够抑制疾病的进展并潜在地逆转心脏的淀粉样蛋白负荷。在完成了两年 Inotersen 治疗的 16 名患者中, 通过磁共振成像测量, 平均左心室重量减少了 8.4%, 平均 6 分钟步行距离增加了 20.2 米[56]。NEURO-TTR 临床研究显示[57], 对于患有周围神经病变的 hATTR 患者, Inotersen 能够显著降低 TTR 蛋白水平, 并改善 ATTRm 患者的神经系统评分和生活质量。目前, Inotersen 已获批准用于治疗原发性遗传性 ATTR-多发性神经病(I~II 期)的患者。这一进展对于 hATTR 患者来说是重要的, 为其提供了一种新的治疗选择, 有望减轻疾病的症状并改善生活质量。目前, 伊诺特生钠已被批准用于治疗原发性遗传性 ATTR-多发性神经病(I~II 期)的患者。

4.3.5. Eplontersen

Eplontersen 是一种 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc3)缀合的三触角反义寡核苷酸, 具有与 inotersen 相似的设计和相同的序列。在一项 I 期研究中, 在这个研究中, 共有 45 名健康志愿者接受了单剂量(120 mg)或多剂量(45 mg、60 mg 或 90 mg)的 Eplontersen 或安慰剂治疗。研究结果发现, Eplontersen 迅速被吸收到体循环中。单剂量(120 mg)的 Eplontersen 在最大 TTR 抑制率方面达到了 86%, 而多剂量则分别达到了 86%、91% 和 94% [58]。NEURO-TTRansform 研究中, 共有 144 名接受 Eplontersen 治疗的患者, 其中 136 名(94.4%)完成了 66 周的随访; 另外 60 名接受安慰剂治疗的患者中, 52 名(86.7%)完成了 66 周的随访。研究显示, 在 65 周时, 接受 Eplontersen 治疗的患者血清甲状腺素蛋白平均下降了 81.7%, 而接受安慰剂治疗的患者下降率只有 11.2% [59]。这项临床研究表明, 在患有 hATTR 多发性神经病的患者中, 与安慰剂相比, Eplontersen 治疗能够显著降低血清甲状腺素蛋白的浓度。目前正在进行的 CARDIO-TTRansform 试验是一项多中心、双盲、随机和安慰剂对照的 3 期试验, 旨在评估 Eplontersen 在 ATTR-CM 患者中的疗效和安全性。该试验计划招募 1500 名患者, 随机分配接受 Eplontersen 或安慰剂治疗。主要终点是观察 140 周内心血管死亡率和复发心血管事件的综合结果。次要终点包括在 120 周时进行的 6 分钟步行测试和 KCCQ-OS 评分的变化(NCT04136171)。

4.4. CRISPR/Cas9 基因编辑技术

CRISPR 序列经过转录生成能够引导系统互补 DNA 序列的小 RNA, 然后结合 Cas9 内切酶与单向导 RNA 组合。通过载体输送这个复合物到特定细胞中, 使其结合目标细胞 DNA 并进行切割, 从而实现目标基因的敲除。在针对典型模型疾病 ATTR 淀粉样变性的基因组编辑治疗中, TTR 蛋白由单一基因编码, 在肝脏中合成。基因编辑治疗可以通过靶向肝细胞完全抑制 TTR 产生, 阻止后续的致病 ATTR 淀粉样纤维的形成[60]。此外, 基因沉默抑制 TTR 并不会影响甲状腺功能, 只需补充维生素 A 即可预防与 TTR

缺乏相关的临床后遗症[47] [60]。因此, 基因编辑疗法具有显著的优势, 不仅可以针对 ATTR 淀粉样变性进行靶向治疗, 而且可以避免对患者甲状腺功能的负面影响, 同时提供了预防临床后遗症的选择。

NTLA-2001 是一种基于 CRISPR-Cas9 的基因组编辑疗法, 通过脂质纳米颗粒递送系统进行输送。在小鼠中进行一次给药后, NTLA-2001 显著编辑了 TTR 基因, 将血清 TTR 水平降低了 97%, 并持续至少 12 个月。这些结果得到了各种动物模型的重复验证, 并且没有发生任何不良事件[61]。在一项 I 期研究中, 旨在评估 NTLA-2001 在 hATTR-PN 和 ATTR-CM 的疗效, 该研究通过测量血清 TTR 浓度来评估药理学。结果显示, 在注射后 28 天, 低剂量和高剂量的 NTLA-2001 方案将 TTR 水平与基线相比分别降低了 52% 和 87%, 并且没有发生严重的不良事件[62]。总体而言, CRISPR/Cas9 技术的发展使得基因编辑成为治疗 ATTR 淀粉样变性的一个策略。然而, 需要进一步的研究和临床试验来评估其疗效和安全性, 并解决与基因编辑治疗相关的技术和伦理问题。随着科学的不断发展, 基因编辑疗法有望为患者提供更加精准和有效的治疗选择。

4.5. TTR 清除剂

4.5.1. 多西环素和牛磺熊去氧胆酸

多西环素是一种广谱抗生素, 属于四环素家族, 并已经获得了 FDA 的批准。四环素通过与核糖体亚基结合, 干扰易于聚集的蛋白质的合成[63] [64]。针对家族性淀粉样变性多发性神经病的临床前研究显示, 多西环素和牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)的联合使用可以去除 TTR 淀粉样沉积并降低相关组织标志物[65]。一项 2 期研究表明, 多西环素和 TUDCA 的联合治疗可以阻止淀粉样变性的进展, 并且毒性可接受[66]。然而, 另一项涉及 28 名 ATTR-CM 患者的二期研究只有 36% 的受试者能够完成研究, 许多参与者自愿退出研究, 原因包括不良事件如阳光过敏和胃肠道反应, 以及血浆 NT-proBNP 水平上升表明心功能恶化[67]。一项观察性研究表明, 多西环素和熊去氧胆酸治疗对于 ATTR-CM 患者是可耐受的, 并且与疾病进展的稳定标志物相关。在疾病不太晚期的患者中, 左心室整体纵向应变得到了改善[68]。目前, 支持多西环素用于心脏淀粉样变性适应症的证据有限, 但已经显示出一些有效的迹象。

4.5.2. 人单克隆抗体

通过设计能够识别前纤维和纤维 TTR 特定位点的抗体, 有可能清除病理性 TTR 四聚体而不干扰生理性 TTR 四聚体[69]。这些抗体的结合可以通过吞噬细胞介导的机制来清除 ATTR 聚集物, 从而促进淀粉样蛋白的清除[70]。之前代表这一类药物的 PRX004 在 ATTRm 患者中的 I 期试验因 COVID-19 大流行而中止(NCT03336580)。目前, 还有另外两种针对错误折叠 TTR 的药物正在进行临床开发, 即 NNC6019-0001 和 NI006。从 2022 年开始, 一项名为“NNC6019-0001 在两个剂量水平下对转甲状腺素蛋白淀粉样变心脏病(ATTR-CM)患者的有效性和安全性”的研究正在进行中, 该研究的主要终点是在 0 到 52 周期间观察 6 分钟步行测试和 NT-proBNP 的变化(NCT05442047)。NI006 的 I 期剂量递增的随机、安慰剂对照、双盲试验结果显示, 当剂量至少为每千克体重 10 mg 时, 心肌核素扫描上的心脏示踪剂摄取和心脏磁共振成像上的细胞外体积分数在 12 个月的时间内有所减少, 平均 NT-pro BNP 和肌钙蛋白 T 水平似乎也降低, 且未发现与药物相关的严重不良反应事件[71]。随后将进入 ATTR-CM 患者的开放标签扩展阶段(NCT04360434), 该研究将观察实验过程中实验室指标、生命体征、心电图和超声心动图的显著变化作为主要终点。

5. 总结与展望

转甲状腺素蛋白淀粉样变心脏病是一种进展性疾病, 其中 ATTR-CM 患者的死亡通常是由心源性原因引起, 包括猝死和心力衰竭。早期的诊断和治疗对于改善预后至关重要, 结合综合影像表现、临床症状

进展和疾病分期有助于制定治疗方案。尽管过去移植是治疗 ATTR-CM 的主要方法, 但随着临床研究数据的不断增加, 药物治疗被认为是更好的选择, 近期的荟萃分析也表明药物的靶向治疗可提高患者的生存率, 并且耐受性良好[72]。目前在我国, ATTR-CM 的诊断和治疗仍然面临一些挑战。我们期待未来会有更加有力的研究来评估 ATTR-CM 的治疗结果和药物疗效, 为患有这种疾病的患者带来更多希望。

参考文献

- [1] Gillmore, J.D. and Hawkins, P.N. (2013) Pathophysiology and Treatment of Systemic Amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*, **9**, 574-586. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.171>
- [2] Donnelly, J.P. and Hanna, M. (2017) Cardiac Amyloidosis: An Update on Diagnosis and Treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **84**, 12-26. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>
- [3] Kholova, I. and Niessen, H.W.M. (2005) Amyloid in the Cardiovascular System: A Review. *Journal of Clinical Pathology*, **58**, 125-133. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.017293>
- [4] Rowczenio, D.M., Noor, I., Gillmore, J.D., et al. (2014) Online Registry for Mutations in Hereditary Amyloidosis Including Nomenclature Recommendations. *Human Mutation*, **35**, E2403-E2412. <https://doi.org/10.1002/humu.22619>
- [5] Maurer, M.S., Hanna, M., Grogan, M., et al. (2016) Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
- [6] Coelho, T., Maurer, M.S. and Suhr, O.B. (2013) THAOS—The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: Initial Report on Clinical Manifestations in Patients with Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloidosis. *Current Medical Research and Opinion*, **29**, 63-76. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.754348>
- [7] Rapezzi, C., Quarta, C.C., Obici, L., et al. (2013) Disease Profile and Differential Diagnosis of Hereditary Transthyretin-Related Amyloidosis with Exclusively Cardiac Phenotype: An Italian Perspective. *European Heart Journal*, **34**, 520-528. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs123>
- [8] Grogan, M., Scott, C.G., Kyle, R.A., et al. (2016) Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 1014-1020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.033>
- [9] Tanskanen, M., Peuralinna, T., Polvikoski, T., et al. (2008) Senile Systemic Amyloidosis Affects 25% of the Very Aged and Associates with Genetic Variation in alpha2-Macroglobulin and Tau: A Population-Based Autopsy Study. *Annals of Medicine*, **40**, 232-239. <https://doi.org/10.1080/07853890701842988>
- [10] Scully, P.R., Treibel, T.A., Fontana, M., et al. (2018) Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 463-464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.037>
- [11] Miyamoto, M., Nakamura, K., Nakagawa, K., et al. (2023) Prevalence and Treatment of Arrhythmias in Patients with Transthyretin and Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation Reports*, **5**, 298-305. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-23-0022>
- [12] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(4): 324-332.
- [13] Murtagh, B., Hammill, S.C., Gertz, M.A., et al. (2005) Electrocardiographic Findings in Primary Systemic Amyloidosis and Biopsy-Proven Cardiac Involvement. *American Journal of Cardiology*, **95**, 535-537. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.10.028>
- [14] Gertz, M.A., Benson, M.D., Dyck, P.J., et al. (2015) Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **66**, 2451-2466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>
- [15] Liu, D., Hu, K., Niemann, M., et al. (2013) Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis from Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **6**, 1066-1072. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000683>
- [16] Phelan, D., Collier, P., Thavendiranathan, P., et al. (2012) Relative Apical Sparing of Longitudinal Strain Using Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Is both Sensitive and Specific for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Heart*, **98**, 1442-1448. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302353>
- [17] Casella, M., Compagnucci, P., Ciliberti, G., et al. (2023) Characteristics and Clinical Value of Electroanatomical Voltage Mapping in Cardiac Amyloidosis. *Canadian Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.10.022>
- [18] Zhao, L., Tian, Z. and Fang, Q. (2016) Diagnostic Accuracy of Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients with Suspected Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **16**, Ar-

- title No. 129. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0311-6>
- [19] Messroghli, D.R., Moon, J.C., Ferreira, V.M., *et al.* (2017) Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, **19**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
- [20] Pan, J.A., Kerwin, M.J. and Salerno, M. (2020) Native T1 Mapping, Extracellular Volume Mapping, and Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **13**, 1299-1310. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.010>
- [21] Rapezzi, C., Quarta, C.C., Guidalotti, P.L., *et al.* (2011) Usefulness and Limitations of 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-propanodicarboxylic Acid Scintigraphy in the Aetiological Diagnosis of Amyloidotic Cardiomyopathy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **38**, 470-478. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1642-7>
- [22] Bokhari, S., Castaño, A., Pozniakoff, T., *et al.* (2013) 99mTc-Pyrophosphate Scintigraphy for Differentiating Light-Chain Cardiac Amyloidosis from the Transthyretin-Related Familial and Senile Cardiac Amyloidoses. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **6**, 195-201. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.000132>
- [23] Gillmore, J.D., Maurer, M.S., Falk, R.H., *et al.* (2016) Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, **133**, 2404-2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
- [24] Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., *et al.* (2021) Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: A Position Statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, **42**, 1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
- [25] Cimiotti, D., Budde, H., Hassoun, R., *et al.* (2021) Genetic Restrictive Cardiomyopathy: Causes and Consequences—An Integrative Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 558. <https://doi.org/10.3390/ijms22020558>
- [26] Brown, E.E., Lee, Y.Z.J., Halushka, M.K., *et al.* (2017) Genetic Testing Improves Identification of Transthyretin Amyloid (ATTR) Subtype in Cardiac Amyloidosis. *Amyloid*, **24**, 92-95. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1324418>
- [27] Saelices, L., Chung, K., Lee, J.H., *et al.* (2018) Amyloid Seeding of Transthyretin by *ex Vivo* Cardiac Fibrils and Its Inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, E6741-E6750. <https://doi.org/10.1073/pnas.1805131115>
- [28] Nelson, L.M., Penninga, L., Sander, K., *et al.* (2013) Long-Term Outcome in Patients Treated with Combined Heart and Liver Transplantation for Familial Amyloidotic Cardiomyopathy. *Clinical Transplantation*, **27**, 203-209. <https://doi.org/10.1111/ctr.12053>
- [29] Maurer, M.S., Schwartz, J.H., Gundapaneni, B., *et al.* (2018) Tafamidis Treatment for Patients with Trans-Thyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1007-1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal805689>
- [30] Shah, S.J., Fine, N., Garcia-Pavia, P., *et al.* (2023) Effect of Tafamidis on Cardiac Function in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **8**, e234147. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.4147>
- [31] Miller, M., Pal, A., Albusairi, W., *et al.* (2018) Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **61**, 7862-7876. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00817>
- [32] Nelson, L.T., Paxman, R.J., Xu, J., *et al.* (2021) Blinded Potency Comparison of Transthyretin Kinetic Stabilisers by Subunit Exchange in Human Plasma. *Amyloid*, **28**, 24-29. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1808783>
- [33] Judge, D.P., Heitner, S.B., Falk, R.H., *et al.* (2019) Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 285-295. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.012>
- [34] Almeida, M.R., Gales, L., Damas, A.M., *et al.* (2005) Small Transthyretin (TTR) Ligands as Possible Therapeutic Agents in TTR Amyloidoses. *Current Drug Targets—CNS & Neurological Disorders*, **4**, 587-596. <https://doi.org/10.2174/156800705774322076>
- [35] Berk, J.L., Suhr, O.B., Obici, L., *et al.* (2013) Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **310**, 2658-2667. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
- [36] Wixner, J., Westermark, P., Ihse, E., *et al.* (2019) The Swedish Open-Label Diflunisal Trial (DFNS01) on Hereditary Transthyretin Amyloidosis and the Impact of Amyloid Fibril Composition. *Amyloid*, **26**, 39-40. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1593133>
- [37] Lohrmann, G., Pipilas, A., Mussinelli, R., *et al.* (2020) Stabilization of Cardiac Function with Diflunisal in Transthyre-

- tin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *Journal of Cardiac Failure*, **26**, 753-759. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.11.024>
- [38] Almeida, M.R., Macedo, B., Cardoso, I., *et al.* (2004) Selective Binding to Transthyretin and Tetramer Stabilization in Serum from Patients with Familial Amyloidotic Polyneuropathy by an Iodinated Diflunisol Derivative. *Biochemical Journal*, **381**, 351-356. <https://doi.org/10.1042/BJ20040011>
- [39] Gamez, J., Salvadó, M., Reig, N., *et al.* (2019) Transthyretin Stabilization Activity of the Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor Tolcapone (SOM0226) in Hereditary ATTR Amyloidosis Patients and Asymptomatic Carriers: Proof-of-Concept Study. *Amyloid*, **26**, 74-84. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1597702>
- [40] Corazza, A., Verona, G., Waudby, C.A., *et al.* (2019) Binding of Monovalent and Bivalent Ligands by Trans-Thyretin Causes Different Short- and Long-Distance Conformational Changes. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**, 8274-8283. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01037>
- [41] Verona, G., Mangione, P.P., Raimondi, S., *et al.* (2017) Inhibition of the Mechano-Enzymatic Amyloidogenesis of Transthyretin: Role of Ligand Affinity, Binding Cooperativity and Occupancy of the Inner Channel. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 182. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00338-x>
- [42] Pinheiro, F., Varejão, N., Sánchez-Morales, A., *et al.* (2023) PITB: A High Affinity Transthyretin Aggregation Inhibitor with Optimal Pharmacokinetic Properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **261**, Article ID: 115837. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115837>
- [43] Panchala, S.C., Connelly, S., Wang, Y., *et al.* (2013) AG10 Inhibits Amyloidogenesis and Cellular Toxicity of the Familial Amyloid Cardiomyopathy-Associated V122I Transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 9992-9997. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300761110>
- [44] Liu, Y.T., Yen, Y.J., Ricardo, F., *et al.* (2019) Biophysical Characterization and Modulation of Transthyretin Ala97Ser. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **6**, 1961-1970. <https://doi.org/10.1002/acn3.50887>
- [45] Suhr, O.B., Coelho, T., Buades, J., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Patisiran for Familial Amyloidotic Polyneuropathy: A Phase II Multi-Dose Study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **10**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0326-6>
- [46] Coelho, T., Adams, D., Conceição, I., *et al.* (2020) A Phase II, Open-Label, Extension Study of Long-Term Patisiran Treatment in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01399-4>
- [47] Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W.D., *et al.* (2018) Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
- [48] Fontana, M., Martinez-Naharro, A., Chacko, L., *et al.* (2021) Reduction in CMR Derived Extracellular Volume with Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **14**, 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.043>
- [49] Maurer, M.S., Kale, P., Fontana, M., *et al.* (2023) Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, **389**, 1553-1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
- [50] Ando, Y., Adams, D., Benson, M.D., *et al.* (2022) Guidelines and New Directions in the Therapy and Monitoring of ATTRv Amyloidosis. *Amyloid*, **29**, 143-155. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838>
- [51] Habtemariam, B.A., Karsten, V., Attarwala, H., *et al.* (2021) Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-Acetylgalactosamine-Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **109**, 372-382. <https://doi.org/10.1002/cpt.1974>
- [52] Adams, D., Tournev, I.L., Taylor, M.S., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of Vutrisiran for Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *Amyloid*, **30**, 18-26. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
- [53] Zimmermann, T.S., Karsten, V., Chan, A., *et al.* (2017) Clinical Proof of Concept for a Novel Hepatocyte-Targeting GalNAc-siRNA Conjugate. *Molecular Therapy*, **25**, 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.10.019>
- [54] Judge, D.P., Kristen, A.V., Grogan, M., *et al.* (2020) Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **34**, 357-370. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06919-4>
- [55] Hawkins, P.N., Ando, Y., Dispenzeri, A., *et al.* (2015) Evolving Landscape in the Management of Transthyretin Amyloidosis. *Annals of Medicine*, **47**, 625-638. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1068949>
- [56] Dasgupta, N.R., Rissing, S.M., Smith, J., *et al.* (2020) Inotersen Therapy of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Amyloid*, **27**, 52-58. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1685487>
- [57] Benson, M.D., Waddington-Cruz, M., Berk, J.L., *et al.* (2018) Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Trans-

- thyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
- [58] Viney, N.J., Guo, S., Tai, L.J., *et al.* (2021) Ligand Conjugated Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Transthyretin Amyloidosis: Preclinical and Phase 1 Data. *ESC Heart Failure*, **8**, 652-661. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13154>
- [59] Coelho, T., Marques, W., Dasgupta, N.R., *et al.* (2023) Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy. *JAMA*, **330**, 1448-1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
- [60] Maurer, M.S. (2021) Gene Editing—A Cure for Transthyretin Amyloidosis? *The New England Journal of Medicine*, **385**, 558-559. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2110557>
- [61] Finn, J.D., Smith, A.R., Patel, M.C., *et al.* (2018) A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent *In Vivo* Genome Editing. *Cell Reports*, **22**, 2227-2235. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.014>
- [62] Gillmore, J.D., Gane, E., Taubel, J., *et al.* (2021) CRISPR-Cas9 *In Vivo* Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>
- [63] Chukwudi, C.U. (2016) rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**, 4433-4441. <https://doi.org/10.1128/AAC.00594-16>
- [64] Medina, L., González-Lizárraga, F., Dominguez-Meijide, A., *et al.* (2021) Doxycycline Interferes with Tau Aggregation and Reduces Its Neuronal Toxicity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 635760. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.635760>
- [65] Cardoso, I., Martins, D., Ribeiro, T., *et al.* (2010) Synergy of Combined Doxycycline/TUDCA Treatment in Lowering Transthyretin Deposition and Associated Biomarkers: Studies in FAP Mouse Models. *Journal of Translational Medicine*, **8**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-74>
- [66] Obici, L., Cortese, A., Lozza, A., *et al.* (2012) Doxycycline plus Tauroursodeoxycholic Acid for Transthyretin Amyloidosis: A Phase II Study. *Amyloid*, **19**, 34-36. <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.678508>
- [67] Wixner, J., Pilebro, B., Lundgren, H.E., *et al.* (2017) Effect of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid on Transthyretin Amyloidosis. *Amyloid*, **24**, 78-79. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1269739>
- [68] Karlstedt, E., Jimenez-Zepeda, V., Howlett, J.G., *et al.* (2019) Clinical Experience with the Use of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of Cardiac Failure*, **25**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.01.006>
- [69] Higaki, J.N., Chakraborty, A., Galant, N.J., *et al.* (2016) Novel Conformation-Specific Monoclonal Antibodies against Amyloidogenic Forms of Transthyretin. *Amyloid*, **23**, 86-97. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1148025>
- [70] Michalon, A., Hagenbuch, A., Huy, C., *et al.* (2021) A Human Antibody Selective for Transthyretin Amyloid Removes Cardiac Amyloid through Phagocytic Immune Cells. *Nature Communications*, **12**, Article No. 3142. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23274-x>
- [71] Garcia-Pavia, P., Aus Dem Siepen, F., Donal, E., *et al.* (2023) Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *The New England Journal of Medicine*, **389**, 239-250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303765>
- [72] Campbell, C.M., Baiyee, C., Almaani, S., *et al.* (2023) Targeted Therapeutics for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *American Journal of Therapeutics*, **30**, e447-e453. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001296>