



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113924114 A

(43) 申请公布日 2022.01.11

---

(21) 申请号 202080037405.6 I·麦克戈万

(22) 申请日 2020.05.21 (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
代理人 陈文平 刘盈盈

(30) 优先权数据  
62/851,363 2019.05.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.11.19 (51) Int.Cl.  
A61K 39/21 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2020/033959 2020.05.21

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/237027 EN 2020.11.26

(71) 申请人 吉利德科学公司  
地址 美国加利福尼亚州  
申请人 艾利克斯治疗有限公司

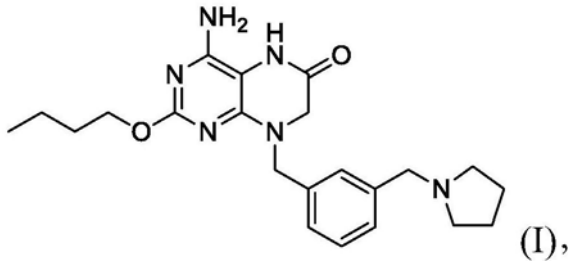
(72) 发明人 R·格勒兹纳斯 D·森古普塔  
C·布兰德 B·莫特·普加达斯 权利要求书4页 说明书36页  
序列表11页

---

(54) 发明名称  
TLR7调节化合物和HIV疫苗的组合

(57) 摘要  
本公开描述了与TLR7调节化合物和HIV疫苗的组合相关的方法、组合物和试剂盒。该组合可在治疗或预防人类HIV感染的方法中使用。

1. 一种在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法,所述方法包括向所述人类施用治疗有效量的式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,

以及第一病毒,所述第一病毒包含编码免疫原性多肽的核酸,所述免疫原性多肽包含:

- (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%序列同一性的序列;
- (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%序列同一性的序列;
- (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%序列同一性的序列;
- (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%序列同一性的序列;
- (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%序列同一性的序列;
- (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%序列同一性的序列;
- (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%序列同一性的序列;
- (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%序列同一性的序列;
- (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的序列;
- (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的序列;
- (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的序列;
- (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的序列;
- (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的序列;
- (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少90%序列同一性的序列;
- (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少90%序列同一性的序列;以及
- (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少90%序列同一性的序列;

其中(i)至(xvi)中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接,其中所述接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列,并且

其中(i)至(xvi)中的每一者的序列的长度为11至85个氨基酸。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述免疫原性多肽包含:

- (i) 与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的序列;
- (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的序列;
- (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的序列;
- (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少95%序列同一性的序列;
- (v) 与SEQ ID NO:5具有至少95%序列同一性的序列;
- (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的序列;
- (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的序列;
- (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的序列;
- (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的序列;

- (x) 与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的序列;
- (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的序列;
- (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的序列;
- (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少95%序列同一性的序列;
- (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的序列;
- (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少95%序列同一性的序列;以及
- (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少95%序列同一性的序列。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述免疫原性多肽包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的序列,其中SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接,并且其中所述接头导致在邻接序列之间的所述连接区中形成AAA序列。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述免疫原性多肽具有根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述核酸具有根据SEQ ID NO:18的核酸序列。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述第一病毒包括腺病毒科或痘病毒科病毒载体。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述第一病毒包括腺病毒病毒载体。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述第一病毒是黑猩猩腺病毒。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中所述第一病毒是复制缺陷型黑猩猩腺病毒。

10. 根据权利要求7至9中任一项所述的方法,其中施用所述第一病毒的约 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述第一病毒每12周施用一次。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中将所述第一病毒施用两次。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二病毒,所述第二病毒包含编码所述免疫原性多肽的所述核酸。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)载体。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中施用所述第二病毒的约 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位。

16. 根据权利要求13至15中任一项所述的方法,其中所述第二病毒每12周施用一次。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中将所述第二病毒施用两次。

18. 根据权利要求13至17中任一项所述的方法,其中所述第一病毒和所述第二病毒是肌内施用的。

19. 根据权利要求13至18中任一项所述的方法,其中在第0周和第12周施用所述第一病毒,并且在第24周和第36周施用所述第二病毒。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中施用约6mg至约8mg的所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中在第三次施用病毒后每两周施用所述式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求19至21中任一项所述的方法,其中在第26周、第28周、第30周、第32

周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用所述式(I)的化合物。

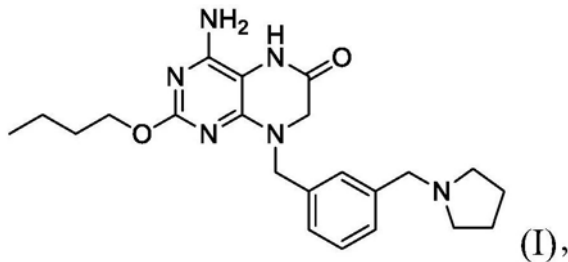
23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法,其中所述人类以病毒学方式抑制。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中以病毒学方式抑制的所述人类具有每毫升血浆或血液小于约200拷贝、100拷贝、50拷贝或约20拷贝HIV-1RNA的病毒载量。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中所述以病毒学方式抑制由施用抗逆转录病毒疗法引起。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述抗逆转录病毒疗法包括选自以下的一种或多种药剂:雷特格韦、埃替格韦、度鲁特韦、卡博特韦、德罗格韦、阿巴卡韦、地达诺新、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、阿巴卡韦、艾夫他滨、依替诺福韦、非替那韦、奈韦拉平、依法韦仑、依曲韦林、利匹韦林、福德韦林、多拉韦林、利司韦林、阿扎那韦、地瑞那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、沙奎拉韦、替拉那韦、利托那韦、福沙那韦、马拉韦罗、恩夫韦地、福斯特沙韦、贝韦立马、可比司他和比克替拉韦;或其药学上可接受的盐。

27. 一种在有需要的患有HIV感染的以病毒学方式抑制的人类中治疗HIV感染的方法,所述方法包括向所述人类施用式(I)的化合物:



第一病毒,所述第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,所述复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

第二病毒,所述第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,所述经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

其中

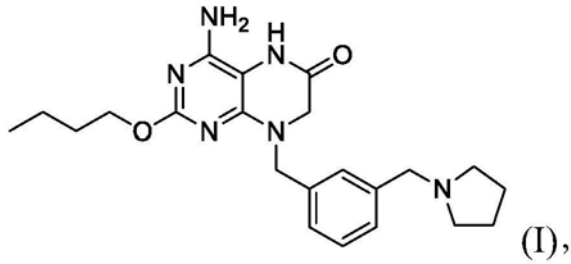
在第0周和第12周施用所述第一病毒,

在第24周和第36周施用所述第二病毒,

在第26周和第28周施用6mg的所述式(I)的化合物,并且

在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用8mg的所述式(I)的化合物。

28. 一种方法,所述方法包括向人类施用式(I)的化合物:



第一病毒,所述第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,所述复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

第二病毒,所述第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,所述经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

其中

在第0周和第12周施用所述第一病毒,

在第24周和第36周施用所述第二病毒,

在第26周和第28周施用6mg的所述式(I)的化合物,并且

在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用8mg的所述式(I)的化合物。

## TLR7调节化合物和HIV疫苗的组合

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年5月22日提交的美国临时申请No.62/851,363的优先权,该申请全文以引用方式并入本文以用于所有目的。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表,该序列表以电子方式以ASCII格式提交并且据此全文以引用方式并入。所述ASCII副本创建于2020年4月29日,名称为1300PF\_ST25.txt,并且大小为14,473字节。

### 背景技术

[0005] 先天免疫系统为身体提供针对入侵病原体的第一道防线。在先天免疫应答中,入侵病原体被种系编码的受体识别,其激活引发了导致诱导细胞因子表达的信号级联。先天性免疫系统受体具有广谱特异性,从而识别在不同病原体中高度保守的分子结构。这些受体的一个家族被称为Toll样受体(TLR),这是因为它们与最初在果蝇属(*Drosophila*)中鉴定和命名的受体具有同源性。TLR存在于诸如巨噬细胞、树突细胞和上皮细胞之类的细胞中。

[0006] 哺乳动物中存在至少十种不同的TLR。已经鉴定了针对这些受体中的一些受体的配体和相应的信号级联。例如,TLR2被细菌(例如,大肠杆菌(*E.coli*))的脂蛋白激活,TLR3被双链RNA激活,TLR4被革兰氏阴性细菌(例如,沙门氏菌(*Salmonella*)和大肠杆菌0157:H7)的脂多糖(即,LPS或内毒素)激活,TLR5被运动性细菌(例如,李斯特菌(*Listeria*))的鞭毛蛋白激活,TLR7识别和响应咪喹莫特,并且TLR9被病原体DNA的非甲基化CpG序列激活。对这些受体中的每种受体的刺激导致转录因子NF- $\kappa$ B和参与调节细胞因子基因(包括编码肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1(IL-1)和某些趋化因子的那些基因)的表达的其他信号分子的激活。TLR7的激动剂是免疫刺激剂,并且可在体内诱导内源性干扰素- $\alpha$ 的产生。

[0007] 存在与TLR相关的许多疾病、障碍和病症,使得认为使用TLR激动剂的治疗是有前景的,这些疾病、障碍和病症包括但不限于黑素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、基底细胞癌、肾细胞癌、骨髓瘤、过敏性鼻炎、哮喘、COPD、溃疡性结肠炎、肝纤维化和病毒感染。

[0008] TLR7调节化合物包括美国专利No.8,367,670, No.8,629,142,和No.8,809,527的TLR7激动剂化合物,通过IFN- $\alpha$ 最小有效浓度(MEC)展示。TLR7激动剂GS-9620的活性已在以下文章中有所讨论:Lanford等人,*Gastroenterology* 2013,144(7),1508-17(《肠胃病学》,2013年,第144卷,第7期,第1508-1517页),以及Roethle,P.等人,*J. Med. Chem.* 2013,56(18),7324-7333(《药物化学杂志》,2013年,第56卷,第18期,第7324-7333页),其讨论了美国专利No.8,367,670,8,629,142,和8,809,527中化合物的TLR7激动剂活性,包括实施例4、49、89、99和105中的那些。

[0009] 在世界各地,超过3600万人感染HIV病毒。已经开发出许多药物和联合疗法来治疗人类HIV感染。虽然联合抗逆转录病毒疗法(cART)和高效抗逆转录病毒疗法(HAART)已经能够减少HIV病毒活化,通常低于50拷贝HIV RNA/ml的血浆,但尚未提供清除HIV感染的细胞

的疗法,该HIV感染的细胞不会活跃地复制HIV,通常称为患者的潜伏HIV储库。已经寻找治疗HIV的“攻击和杀死”方法的策略,其中潜伏储库的细胞“攻击”HIV感染的细胞以诱导静止的、有复制能力的HIV前病毒的转录,从而产生瞬态病毒血症的状态并且使活化的细胞对来自抗逆转录病毒疗法的“杀死”敏感。“攻击”程序已测试了多种药剂,包括组蛋白脱乙酰酶抑制剂、双硫仑、PD-1抗体和HIV疫苗,如以下文献中所述:Barton, K.M.等人, Clin.Pharmacol.Ther.2013,93(1),46-56(《临床药理学与治疗学》,2013年,第93卷,第1期,第46-56页);Marsden,M.D.等人,Cell 2014,158(5),971-972(《细胞》,2014年,第158卷,第5期,第971-972页);Battistini,A.等人,Viruses 2014,6(4),1715-1758(《病毒》,2014年,第6卷,第4期,第1715-1758页);以及Cillo,A.R.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.2014,111(19),7078-7083(《美国国家科学院院刊》,2014年,第111卷,第19期,第7078-7083页)。

[0010] 对高效联合抗逆转录病毒疗法(cART)的更多使用导致与人类免疫缺陷病毒(HIV)感染相关联的发病率和死亡率的显著降低。然而,尽管具有新类别的抗逆转录病毒药物,但目前可用的cART方案不能从体内根除HIV。因此,在维持不可检测的病毒载量的参与者中cART停止之后是病毒血症的复发。这反映了标准cART不能清除由潜伏感染细胞形成的病毒库,其中整合的前病毒从感染早期阶段保持静止和稳定,并且免疫应答不能在治疗中断之后有效地牵制病毒反弹。

[0011] 即使cART导致病毒载量的控制(从而防止AIDS的发展和病毒传播),它也具有若干问题:

[0012] (a) 非治愈性的:cART是终身的治疗。如果人停止治疗,则病毒载量一般在2周至4周内反弹至初始水平,使得该人再次感染。

[0013] (b) 依从性问题:30%至50%的患者不能控制病毒载量,因为没有严格遵循治疗方案。这与心理应激(感染HIV而治愈无望会影响患者的生活质量)有很大关系,并且即使没有心理应激,患者也由于其治疗例程而不同程度地感到不便(也称为“药丸疲劳”)。

[0014] (c) 抗性:HIV可产生对cART的抗性。

[0015] (d) 副作用:由于cART的长期毒性,患者可能患有心血管疾病、血脂异常、高血压、糖尿病、骨质疏松症或肾病。

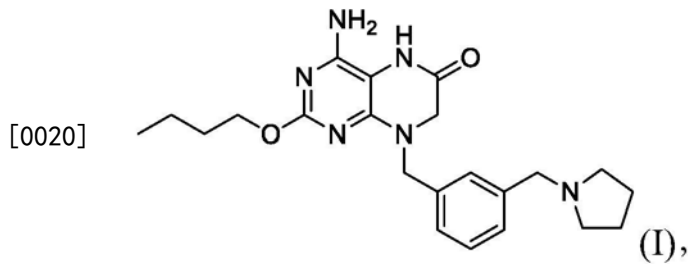
[0016] (e) 高成本:用cART治疗患者每年花费约20,000美元,而在患者寿命期间健康系统的总成本计算为超过400,000美元。

[0017] (f) 社会污名:围绕HIV的污名使人们不愿接受检测,也不愿透露他们的HIV状态;这也限制了他们获得HIV治疗的机会。

[0018] 仍然需要能够帮助激活潜伏的HIV感染细胞以增强抗逆转录病毒疗法和免疫应答的活性的新药剂和疗法。

## 发明内容

[0019] 在一个实施方案中,本公开提供了一种在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法,该方法包括向人类施用治疗有效量的式(I)的化合物:



- [0021] 或其药学上可接受的盐，
- [0022] 以及第一病毒，该第一病毒包含编码免疫原性多肽的核酸，该免疫原性多肽包含：
- [0023] (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%序列同一性的序列；
- [0024] (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%序列同一性的序列；
- [0025] (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%序列同一性的序列；
- [0026] (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%序列同一性的序列；
- [0027] (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%序列同一性的序列；
- [0028] (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%序列同一性的序列；
- [0029] (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%序列同一性的序列；
- [0030] (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%序列同一性的序列；
- [0031] (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的序列；
- [0032] (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的序列；
- [0033] (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的序列；
- [0034] (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的序列；
- [0035] (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的序列；
- [0036] (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少90%序列同一性的序列；
- [0037] (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少90%序列同一性的序列；以及
- [0038] (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少90%序列同一性的序列；
- [0039] 其中 (i) 至 (xvi) 中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接，其中接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列，并且其中 (i) 至 (xvi) 中的每一者的序列的长度为11至85个氨基酸。
- [0040] 还提供了一种方法，该方法包括向人类施用如本文所述的TLR7调节化合物和HIV疫苗。

## 具体实施方式

### [0041] I. 概述

[0042] 本公开提供了用于治疗或预防人类HIV感染的方法、组合物和试剂盒，其包括TLR7调节化合物和HIV疫苗的组合。

### [0043] II. 定义

[0044] “本公开的化合物”包括本文所公开的化合物，例如本公开的化合物包括式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0045] “Tris”或三(羟甲基)氨基甲烷，或在医学使用期间称为氨基丁三醇或THAM，是具有式  $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$  的化合物。



[0046] “调节(modulation)”、“调节(modulating)”和“调节剂”是指药剂激动(激活或增强)或拮抗(抑制或减弱)生物靶标功能的作用。激动剂或增强剂包括增加TLR7受体的活性的那些调节剂。在本文所述的使用或包含TLR7调节剂或TLR7调节化合物的每种方法、组合、试剂盒、用途、组合物和方案中,存在单独的实施方案,其中TLR7调节剂或TLR7调节化合物为TLR7的激动剂。TLR7激动作用可通过美国专利No.8,367,670(其内容以引用方式并入本文),以及BioorgMed.Chem.Lett.16,4559(2006)(《生物有机化学与医药化学》,第16卷,第4559页,2006年)中的PBMC测定方案来测定。

[0047] 如本文所用,关于物质的“药学上可接受的”是指这样的物质,该物质在合理的医学判断范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、变态反应等,与合理的利益/风险比相称,并且在药物组合物中使用该物质时对于预期用途有效。

[0048] 如本文所用,“药学上可接受的盐”旨在意指本公开的化合物的盐,其在合理的医学判断范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激、变态反应等,与合理的利益/风险比相称,一般是水溶性或油溶性或可分散性的,并且对于其预期用途是有效的。该术语包括但不限于药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。合适的盐的列表可见于例如Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19(《药学科学杂志》,1977年,第66卷,第1-19页)。

[0049] 在蛋白质的上下文中,功能等同物或功能等同物的片段可具有一个或多个保守氨基酸取代。术语“保守氨基酸取代”是指用氨基酸取代具有与原始氨基酸相似性质的另一种氨基酸。保守氨基酸的组如下:

组	氨基酸名称
脂族	Gly,Ala,Val,Leu,Ile
含羟基或巯基/含硒	Ser,Cys,Thr,Met
环状	Pro
芳族	Phe,Tyr,Trp
碱性	His,Lys,Arg
酸性及其酰胺	Asp,Glu,Asn,Gln

[0051] 保守取代可在预定肽或其片段的任何位置引入。然而,也可能期望在任一个或多个位置引入非保守取代,特别是但不限于非保守取代。导致形成肽的功能等同片段的非保守取代将例如在极性、电荷和/或空间体积方面显著不同,同时保持衍生物或变体片段的功能。

[0052] “序列同一性百分比”通过比较窗口上比较两个最佳比对的序列来确定,其中与用于两个序列的最佳比对的参考序列(其不具有添加或缺失)相比,比较窗口中的多核苷酸或多肽序列可具有添加或缺失(即,空位)。在一些情况下,该百分比可通过如下方式计算:确定在两个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数目以得到匹配位置的数目,将匹配的位置的数目除以比较窗口中位置的总数目,并将结果乘以100以得到序列同一性百分比。

[0053] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,“相同”或百分比“同一性”是指当使用以下序列比较算法中的一种算法或通过手动比对和目视检查测量时,在比较窗口或指定区域上比较和比对最大对应性时,相同的或具有指定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸的

两个或更多个序列或子序列(例如,在指定区域,例如整个多肽序列或多肽的单独结构域上,60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%同一性)。然后将此类序列称为“基本上相同的”。该定义也指测试序列的互补序列。

[0054] “编码”特定RNA的DNA序列是可转录成RNA的DNA核酸序列。DNA多核苷酸可编码翻译成蛋白质的RNA(mRNA),或者DNA多核苷酸可编码未翻译成蛋白质的RNA(例如,tRNA、rRNA或向导RNA;本文也称为“非编码”RNA或“ncRNA”)。“蛋白质编码序列或编码特定蛋白质或多肽的序列”是当置于适当的调控序列的控制下时在体外或体内被转录成mRNA(就DNA而言)并且被翻译成多肽(就mRNA而言)的核酸序列。

[0055] “载体”、“表达载体”或“构建体”是用于将异源核酸引入细胞的核酸,其具有调控元件以提供异源核酸在细胞中的表达。载体包括但不限于质粒、微环、酵母和病毒基因组。在一些实施方案中,载体是质粒、微环、酵母或病毒基因组。在一些实施方案中,载体是病毒载体。

[0056] 如本文所用,“治疗(Treatment)”或“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指用于获得有益或期望结果的方法。出于本公开的目的,有益或期望的结果包括但不限于症状的减轻和/或症状程度的减弱和/或预防与疾病或病症相关联的症状的恶化。在一个实施方案中,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减弱疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种症状的发展(例如,稳定疾病或病症,延迟疾病或病症的恶化或进展);以及c)缓解疾病或病症,例如引起临床症状的消退、改善疾病状态、延迟疾病的进展、提高生活质量和/或延长生存。

[0057] 如本文所用,“治疗有效量”或“有效量”是指有效引起期望的生物学或医学应答的量,包括当向患者施用以治疗疾病时足以实现对疾病的此类治疗的药剂例如式(I)的化合物或HIV疫苗的量。有效量将根据待治疗患者的药剂、疾病及其严重性以及年龄、体重等而变化。有效量可包括一系列量。如本领域所理解的,有效量可为一个或多个剂量,即,可能需要单剂量或多剂量以实现期望的治疗终点。在施用一种或多种治疗剂的上下文中可以考虑有效量,并且如果与一种或多种其他药剂结合,可以达到或实现期望的或有益的结果,则可以考虑以有效量给予单一药剂。任何共同施用的药剂的合适剂量可任选地由于药剂的联合作用(例如,累加或协同效应)而降低。

[0058] 如本文所用,“延迟”是指疾病或病症的发展是指延缓、阻碍、减缓、阻滞、稳定和/或推迟疾病或病症的发展。该延迟可具有不同的时间长度,这取决于疾病的历史和/或待治疗的个体。对本领域技术人员显而易见的是,足够或显著的延迟实际上可涵盖预防,因为个体没有发展疾病或病症。

[0059] 如本文所用,“预防(Prevent)”或“预防(prevention)”或“预防(preventing)”是指防止疾病或障碍发作使得疾病的临床症状不发展的方案。因此,“预防”涉及在患者中可检测到疾病迹象之前向患者施用疗法(例如,施用治疗物质)(例如,在患者中不存在可检测的感染剂(例如,病毒)的情况下向患者施用治疗物质)。患者可为具有发展疾病或障碍的风险的个体,诸如具有已知与疾病或障碍的发展或发作相关联的一个或多个风险因素的个体。因此,在某些实施方案中,术语“预防HIV感染”是指向不具有可检测的HIV感染的患者施用抗HIV治疗物质。应当理解,用于抗HIV预防性疗法的患者可以是具有感染HIV病毒的风险

的个体。还应当理解,预防不需要100%的成功率。在一些情况下,预防可以理解为降低感染的风险,而不是完全消除感染的发生。

[0060] 如本文所用,“处于风险中的人类”是指处于发展待治疗的病症的风险中的人。“处于风险中”的人可能具有或可能不具有可检测的疾病或病症,并且在本文所述的方法的治疗之前可能显示或可能不显示可检测的疾病。“处于风险中”表示人具有一种或多种风险因素,这些风险因素是与疾病或病症的发展相关的并且是本领域已知的可测量参数。具有这些风险因素中的一个或多个风险因素的人发展疾病或病症的概率高于没有这些风险因素的人。

[0061] “病毒感染”描述了这样的疾病状态,其中病毒侵入健康细胞,使用细胞的繁殖机制来繁殖或复制并最终裂解细胞,导致细胞死亡,病毒颗粒的释放和新产生的子代病毒对其他细胞的感染。某些病毒(例如,HIV)的潜在感染也是病毒感染的可能结果。

[0062] 如本文所用,“ART”是指抗逆转录病毒疗法。一般来讲,该术语是指用于治疗人类病毒感染(包括HIV感染)的抗逆转录病毒药物的组合。组合和方案可包括多种(通常为三种或更多种)药物,诸如核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合抑制剂、CCR5激动剂和/或整合酶抑制剂。

[0063] “病毒载量”和“HIV病毒载量”是指在HIV感染的人类的血液中可检测的HIV的水平。它可以通过估计所涉及体液中的病毒量来计算。例如,其可以以每毫升血液或血浆的HIV RNA拷贝给出。“不可检测的”HIV病毒载量包括其中HIV RNA拷贝不能通过标准病毒载量测试常规检测的病症,例如每毫升血液或血浆少于50拷贝HIV RNA。

[0064] “病毒血症”是指病毒感染的人类的循环中可测量的病毒或病毒颗粒的存在。瞬态病毒血症是指病毒感染的人类的循环中可测量的病毒或病毒颗粒的存在的短暂、暂态或暂时的增加。瞬态HIV病毒血症的示例包括这样的周期,其中在小于50拷贝HIV-1RNA/mL的浓度下维持一段时间的HIV感染的人类的血液或血浆中的HIV-1RNA水平短暂地、瞬间地或暂时地升高至大于50拷贝/mL的浓度,诸如从50拷贝/mL升高至2,000拷贝/mL。

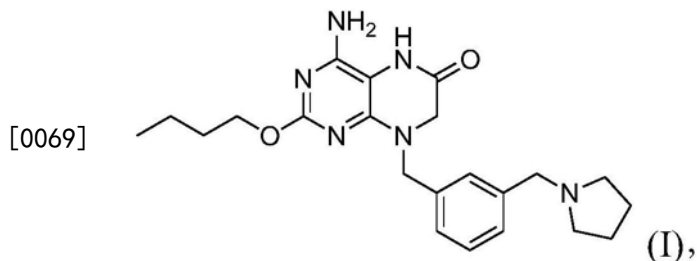
[0065] 术语“慢性设定点”,“慢性HIV感染的设定点”,“病毒载量设定点”和“慢性HIV感染的病毒设定点”是指在HIV感染的人类的血液中建立的稳态HIV病毒载量。慢性设定点可以指在感染后,在引入抗逆转录病毒疗法或治疗(包括施用本文所述的ART、TLR7调节化合物和/或HIV疫苗)后,或者在停止抗逆转录病毒疗法或治疗后,稳态HIV病毒载量的值。慢性设定点可以在单个HIV感染的人类中确定,或在一群HIV感染的人类中确定为中值慢性设定点。当比较两个慢性设定点时,第一慢性设定点可为第二慢性设定点的百分比,或者第二慢性设定点可为第一慢性设定点的倍数。例如,100拷贝HIV-1RNA/mL的第一慢性设定点是1000拷贝HIV-1RNA/mL的第二慢性设定点的10%,并且可替代地描述为比第一慢性设定点高10倍的第二慢性设定点。

[0066] “病毒反弹”是指以下观察结果:在用ART治疗后以病毒学方式抑制的HIV感染的人类中的不可检测的HIV病毒载量通常在ART停止后恢复为可检测的治疗前HIV病毒载量。病毒反弹可以在ART停止后数天或数周内发生,例如4周。“病毒反弹延迟”是指与在根据本文所述的方法停止另一种疗法(例如,施用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗)后实际观察到的病毒反弹(例如,12周)相比,在停止ART后的病毒反弹的预期观察(例如,4周)之间的时间段。在上述假设的示例中,病毒反弹的延迟是在ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗的治疗之后

8周。病毒反弹的延迟可以在单个HIV感染的人类中确定,或在一群HIV感染的人类中确定为病毒反弹的中值延迟。

[0067] III. 化合物

[0068] 本文描述了可用于本公开的方法、组合物和/或试剂盒中的TLR7调节化合物。在一些实施方案中,TLR7调节化合物为式(I)的化合物:



[0070] 或其药学上可接受的盐。

[0071] 本文所述TLR7调节化合物的药学可接受的盐包括但不限于保留游离碱的生物有效性和性质并且不是生物上或在其他方面不期望的、用无机酸和有机酸形成的那些盐,该无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等,该有机酸包括但不限于乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、半磺酸、己酸、甲酸、富马酸、2-羟乙磺酸(羟乙磺酸)、乳酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲苯基磺酸、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、扑酸、果胶酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、特戊酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一酸等。

[0072] 还包括本公开的化合物的固体形式。式(I)的TLR7调节化合物的晶体形式在美国专利No. 9,738,646和No. 10,202,384中有所描述,这些专利中的每一者全文以引用方式并入本文。式(I)的化合物的示例性结晶形式可通过在5.8、11.4、11.6、17.7、20.1、20.9、22.3、23.9、26.0和26.8度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )处具有峰值的X射线粉末衍射(XRPD)图案来表征,其中XRPD使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射,以及在约133 $^\circ\text{C}$ 、170 $^\circ\text{C}$ 和273 $^\circ\text{C}$ 下具有吸热的差示扫描量热法(DSC)图进行。式(I)的化合物的另一种示例性结晶形式可通过在4.6、9.2、15.8、17.8、18.3、19.2、19.9、22.4、25.5和29.1度 $2\theta$  ( $\pm 0.2$ 度 $2\theta$ )处具有峰值的XRPD图案来表征,其中XRPD使用 $\text{CuK}\alpha_1$ 辐射,以及在约98 $^\circ\text{C}$ 和253 $^\circ\text{C}$ 下的DSC吸热进行。

[0073] IV. 疫苗

[0074] 本文描述了特异性靶向HIV病毒的Gag、Pol、Vif和Nef蛋白质上的区域的HIV疫苗。此类HIV疫苗可以诱导针对一种或多种HIV蛋白的免疫应答,并且可以保护没有HIV感染的人类免于感染病毒,或者可以对感染HIV或后来感染HIV的人具有治疗效果。疫苗通常包含递送机制(例如,病毒载体)和包装,诸如免疫原性组合物或编码免疫原性组合物的核酸,其被设计成产生期望的免疫应答。在一些实施方案中,免疫原性组合物包含免疫原性多肽,其是在引入体内时能够诱导适应性免疫应答(即,体液或细胞介导的免疫应答)的抗原。

[0075] 能够将期望的包装引入体内以促使适应性应答的任何病毒载体均可用于本发明所述的方法、组合物和/或试剂盒中。在一些实施方案中,病毒载体包括活载体疫苗、灭活疫苗或经修饰的包膜疫苗。在一些实施方案中,病毒载体包含腺病毒科、痘病毒科、疱疹病毒科、腺相关病毒、巨细胞病毒、carynpox、风疹脊髓灰质炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、慢病

毒或仙台病毒载体。在一些实施方案中,病毒载体包含腺病毒科或痘病毒科病毒载体。在一些实施方案中,病毒载体包括痘病毒载体,例如经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)载体。示例性MVA载体在以下文献中有所描述:Barouch,D.H.等人,Cell 2013,155(3),531-539(《细胞》,2013年,第155卷,第3期,第531-539页)(全文以引用方式并入本文)。在一些实施方案中,病毒载体包括腺病毒病毒载体,诸如黑猩猩腺病毒,例如复制缺陷型黑猩猩腺病毒。示例性黑猩猩腺病毒载体已例如在美国专利No.9,714,435中有所描述(全文以引用方式并入本文)。

[0076] 国际公布W0 2013/110818和美国专利No.9,988,425(其中每一者全文以引用方式并入本文)描述了用于HIV疫苗接种的免疫原。HIV-1病毒的Gag、Pol、Vif和Nef蛋白质中的十六个区域是相对保守的,并且被病毒载量降低到<5000拷贝HIV-1RNA/mL的HIV患者靶向。Hancock,G.等人,PLoS Pathogens 2015,11(2)(《公共科学图书馆·病原体》,2015年,第11卷,第2期),e1004658;Mothe,B.等人,J.Translational Med.2015,13,60(《转化医学杂志》,2015年,第13卷,第60期)。HIV蛋白的这些区域形成了用于HIV的治疗性疫苗接种的免疫原的基础。下表总结了免疫原靶向的HIV-1的区域:

[0077]

HIV-1蛋白	位置(HXB2)	SEQ ID NO
p17	17-94	1
p24	30-43	2
p24	61-71	3
p24	91-150	4
p24	164-177	5
p24	217-231	6
p2p7p1p6	63-89	7
蛋白酶	45-99	8
逆转录酶	34-50	9
逆转录酶	210-264	10
逆转录酶	309-342	11
整合酶	210-243	12
整合酶	266-282	13
Vif	25-50	14
Vif	166-184	15
Nef	56-68	16

[0078] HIV编号如以下文献中所述:Korber,B.T.等人,(1998)Numbering positions in HIV relative to HXB2CG(1998年,HIV中相对于HXB2CG的编号位置)。参考文献如下:Korber,C.K.、Foley,B.、Hahn,B.、McCutchan,F.、Mellors,J.和Sodroski,J(编辑),Human Retroviruses and AIDS 1998,Theoretical Biology and Biophysics Group,Los Alamos National Laboratory,Los Alamos,NM,pp.III-102-111(《人类逆转录病毒和艾滋病》,1998年,新墨西哥州洛斯阿拉莫斯的洛斯阿拉莫斯国家实验室理论生物学和生物物理学组,第III-102-111页)。

[0079] 在一些实施方案中,HIV疫苗包含病毒,该病毒包含免疫原性多肽或编码免疫原性

多肽的核酸,其中免疫原性多肽包含:

[0080] (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0081] (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0082] (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0083] (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0084] (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0085] (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0086] (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0087] (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0088] (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0089] (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0090] (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0091] (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0092] (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0093] (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0094] (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;以及

[0095] (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0096] 其中(i)至(xvi)中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接,其中接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列,并且其中(i)至(xvi)中的每一者的序列的长度为11至85个(例如,11至82个、11至80个、或11至78个)氨基酸。在一些实施方案中,免疫原性多肽包含在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16中的任一者中具有不超过1个、2个或3个取代的氨基酸序列的序列。在一些实施方案中,免疫原性多肽包含具有根据SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的氨基酸序列的序列。

[0097] 在一些实施方案中,免疫原性多肽包含与SEQ ID NO:17具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,免疫原性多肽包含根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0098] 免疫原性多肽可由任何合适的核酸序列编码。在一些实施方案中,编码免疫原性多肽的核酸包含与SEQ ID NO:18具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列。在一些实施方案中,编码免疫原性多肽的核酸包含根据SEQ ID NO:18的核酸序列。

[0099] 在一些实施方案中,HIV疫苗包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA),其包含编码具有根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。在一些实施方案中,HIV疫苗包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒,其包含编码具有根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。

#### [0100] V. 组合物

[0101] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0102] 在一些实施方案中,药物组合物包含如本文所述的HIV疫苗和药学上可接受的赋形剂。

[0103] 在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种附加治疗剂,如下文更完整地阐述。

[0104] 包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可用一种或多种药学上可接受的赋形剂制备,该赋形剂可根据常规实践进行选择。片剂可包含赋形剂,包括助流剂、填料、粘结剂等。在某些实施方案中,包含TLR7调节化合物的组合物作为固体剂型提供,包括固体口服剂型。

[0105] 本文所述的适于口服施用的组合物可作为离散单位(单位剂型)存在,包括但不限于各自含有预定量的活性成分的胶囊、小袋或片剂。在一个实施方案中,药物组合物为片剂。

[0106] 本文所公开的药物组合物包含本文所公开的一种或多种治疗剂,例如本公开的化合物或HIV疫苗,连同药学上可接受的赋形剂以及任选其他治疗剂。含有活性成分的药物组合物可为适用于预期施用方法的任何形式。药学上可接受的赋形剂可为已被美国食品和药物管理局批准为可接受用于人类的任何辅助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0107] 旨在口服使用的组合物可根据本领域已知用于制造药物组合物的任何方法制备,并且此类组合物可包含一种或多种赋形剂,包括甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。含有与适于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或藻酸;粘结剂,诸如纤维素、微晶纤维素、淀粉、明胶或阿拉伯树胶;以及润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可为未包衣的或可通过包括微胶囊化在内的已知技术来包衣,以延缓胃肠道中的崩解和吸附,从而在较长周期内提供持续作用。例如,可单独使用或与蜡

一起使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0108] 可与非活性成分组合以生产剂型的活性成分的量可根据预期治疗患者和具体施用模式而变化。例如,在一些实施方案中,用于口服施用给人类的式(I)的化合物的剂型可包含大约1mg至10mg的活性材料,例如约2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg或约8mg,其与适当且方便量的药学上可接受的赋形剂一起配制。在某些实施方案中,药学上可接受的赋形剂在总组合物(重量:重量)的约5%至约95%之间变化。

[0109] 在某些实施方案中,在一个变型中包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐的组合物不包含影响活性成分代谢速率的药剂。因此,应当理解,在一个方面,包含本公开的化合物的组合物不包含将影响(例如,减缓、阻碍或阻滞)本公开的化合物或与本公开的化合物分开、依次或同时施用的任何其他活性成分的代谢的药剂。还应当理解,本文在一个方面详述的方法、试剂盒、制品等中的任一者不包含将影响(例如,减缓、阻碍或阻滞)本公开的化合物或与本公开的化合物分开、依次或同时施用的任何其他活性成分的代谢的药剂。

[0110] 水性组合物,诸如用于制备HIV疫苗制剂的那些水性组合物,可以以无菌形式制备,并且当旨在通过非口服施用递送时,通常可以是等渗的。所有组合物可任选地包含赋形剂,诸如在Rowe等人的Handbook of Pharmaceutical Excipients,6<sup>th</sup> edition,American Pharmacists Association,2009(《药物赋形剂手册》,第6版,美国药剂师协会,2009年)中所述的那些赋形剂。赋形剂可包括抗坏血酸和其他抗氧化剂、螯合剂诸如EDTA、碳水化合物诸如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸等。

[0111] HIV疫苗制剂中病毒的量可通过本领域已知的任何方式来测量。该量可以通过对一定量的水性组合物中的病毒颗粒(vp)的数量的整体测量来确定,例如通过流式细胞术。作为另外一种选择,该量可通过组合物中病毒的活性来确定,例如通过均斑测定。基于空斑的测定可用于以感染剂量确定病毒浓度。病毒空斑测定法测定病毒样品中空斑形成单位(pfu)的数目,该数目可用作病毒量的量度。参见例如Kaufmann,S.H.,Kabelitz,D.(2002年),Methods in Microbiology Vol.32:Immunology of Infection.Academic Press.(《微生物学方法》,第32卷,学术出版社),ISBN 0-12-521532-0。

[0112] 组合物包括适用于各种施用途(包括口服和肌内注射施用)的那些组合物。组合物可以以单位剂型存在,并且可通过药物领域熟知的方法中的任一种方法来制备。此类方法包括以下步骤:使活性成分(例如,本公开的化合物或其药用盐)与一种或多种药学上可接受的赋形剂缔合的步骤。组合物可以通过将活性成分与液体赋形剂或细分散的固体赋形剂或两者均匀且紧密地缔合,然后,如果需要,使产品成形来制备。技术和制剂一般可见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21<sup>st</sup> Edition,Lippincott Williams and Wilkins,Philadelphia,Pa.,2006(《雷明顿:药学科学与实践》第21版,宾夕法尼亚州费城的利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司,2006年)中。

[0113] 在一些实施方案中,组合物包含约2mg至约6mg,诸如约2mg、3mg、4mg、5mg或约6mg,例如2mg或4mg的式(I)的化合物、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石和二氧化钛。

[0114] 在一些实施方案中,组合物包含在复制缺陷型黑猩猩腺病毒的约0.5mL配制缓冲液中的约 $1 \times 10^{10}$ 至约 $1 \times 10^{11}$ ,例如约 $1 \times 10^{10}$ 、 $2 \times 10^{10}$ 、 $3 \times 10^{10}$ 、 $4 \times 10^{10}$ 、 $5 \times 10^{10}$ 、 $6 \times 10^{10}$ 、 $7 \times 10^{10}$ 、 $8 \times 10^{10}$ 、 $9 \times 10^{10}$ 、或约 $1 \times 10^{11}$ 个病毒颗粒(vp),该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编



码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约10mM L-组氨酸。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约35mM NaCl。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约7.5% (w/v) 蔗糖。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约1mM MgCl<sub>2</sub>。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约0.1mM EDTA二钠。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约0.1% (w/v) 聚山梨醇酯-80。在一些实施方案中,制剂缓冲液包含约0.5% (v/v) 乙醇。在一些实施方案中,制剂缓冲液具有约6.6的pH。在一些实施方案中,组合物包含在复制缺陷型黑猩猩腺病毒的0.5mL配制缓冲液中的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒(vp),该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,其中制剂缓冲液包含10mM L-组氨酸、35mM NaCl、7.5% (w/v) 蔗糖、1mM MgCl<sub>2</sub>、0.1mM EDTA二钠、0.1% (w/v) 聚山梨醇酯-80、0.5% (v/v) 乙醇,并且pH为6.6。

[0115] 在一些实施方案中,组合物包含在经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的约0.5mL Tris缓冲液中的约 $0.5 \times 10^8$ 至约 $5 \times 10^8$ 个,例如约 $1 \times 10^8$ 、 $2 \times 10^8$ 、 $3 \times 10^8$ 、 $4 \times 10^8$ 个或约 $5 \times 10^8$ 个空斑形成单位(pfu),该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。在一些实施方案中,组合物包含在经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的0.5mL Tris缓冲液中的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位(pfu),该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。

#### [0116] VI. 方法

[0117] 如本领域技术人员将理解的,当治疗病毒感染诸如HIV时,此类治疗可以以多种方式表征并通过多种端点测量。本公开的范围旨在涵盖所有此类表征。

[0118] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用本公开的TLR7调节化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和如本文所述的HIV疫苗。在一些实施方案中,该方法可有效诱导针对HIV的一种或多种分化体的免疫应答。在一些实施方案中,该方法可用于诱导针对人类病毒感染的多个表位的免疫应答。针对病毒感染的免疫应答的诱导可使用本领域技术人员已知的用于确定免疫应答是否已发生的任何技术来评估。除了别的以外,检测本公开的免疫应答的合适方法包括检测患者血清中病毒载量或抗原的降低、检测分泌干扰素(IFN)- $\gamma$ 的抗原特异性T细胞、以及检测升高水平的一种或多种肝酶,诸如丙氨酸转移酶(ALT)和天冬氨酸转移酶(AST)。在一个实施方案中,使用ELISPOT测定或FACS分析来完成对分泌IFN- $\gamma$ 的抗原特异性T细胞的检测。另一个实施方案包括减少与HIV感染相关联的病毒载量,包括如通过PCR测试所测量的减少。

[0119] TLR7调节化合物能够诱导来自潜伏HIV储库的瞬态病毒血症。参见例如美国专利公布20160008374(全文以引用方式并入本文)。潜伏HIV储库和潜伏HIV感染是指其中静息CD4+T淋巴细胞或其他细胞被HIV感染但不会活跃地产生HIV的病症。非活性HIV感染的细胞通常称为潜伏感染细胞。抗逆转录病毒疗法(ART)可将血液中HIV的水平降低至不可检测的水平,而潜伏HIV储库继续存活。当潜伏感染细胞被重新活化时,细胞开始产生HIV(HIV复制)。

[0120] 包括本公开的TLR7调节化合物和如本文所述的HIV疫苗的“攻击和杀死”组合的治疗或预防HIV感染的方法可靶向并去除活性HIV病毒以及激活潜伏HIV病毒,以便靶向潜伏储库并从潜伏储库中去除HIV病毒。确定潜伏储库中HIV的水平的方法是本领域已知的,并

且包括例如CD4+T细胞中HIV DNA的水平直接测量和抗HIV疗法停止后病毒反弹的时间的间接测量。与标准HIV疗法所观察到的病毒反弹相比,通过本文所述的治疗或预防方法改善的对HIV病毒血症的控制可反映为病毒反弹延迟。

[0121] 在一些实施方案中,包括向人类施用本公开的TLR7调节化合物和如本文所述的HIV疫苗的治疗或预防人类HIV感染的方法还包括在停止抗HIV病毒治疗(包括ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗)后,维持低病毒载量(例如,每毫升血液或血浆小于约200拷贝、100拷贝、50拷贝或约20拷贝HIV-1RNA)持续一段时间,例如约一周至约9个月。在一些实施方案中,与仅施用TLR7调节化合物或HIV疫苗相比,施用TLR7调节化合物和HIV疫苗之后的时间段更长。在一些实施方案中,该时间段为一周、两周、三周、一个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月或更长。

[0122] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐以及HIV疫苗。在一些实施方案中,TLR7调节化合物为式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,HIV疫苗包含病毒,该病毒包含编码免疫原性多肽的核酸,该免疫原性多肽包含具有根据SEQ ID NO:1-EQ ID NO:16的氨基酸序列的序列,例如具有SEQ ID NO:17的序列的免疫原性多肽。

[0123] 在一些实施方案中,有需要的患有HIV感染的人类是以病毒学方式抑制的人类,即,病毒感染的人类,其对于指定的人类或抗病毒治疗或方案维持在等于或低于期望的病毒血症水平。HIV感染的人类中HIV病毒抑制的示例可为在人类中维持每毫升血液或血浆小于200拷贝的HIV-1RNA的可测量HIV病毒载量。以病毒学方式抑制的其他示例将是在人类中维持小于100拷贝/mL、小于50拷贝/mL、小于40拷贝/mL、小于30拷贝/mL以及小于20拷贝/mL的病毒载量。

[0124] 在一些实施方案中,治疗或预防HIV感染的方法包括实现人类中的以病毒学方式抑制。在一些实施方案中,治疗或预防HIV感染的方法包括维持人类中的以病毒学方式抑制。

[0125] 在一些实施方案中,可通过其他抗HIV治疗,诸如抗逆转录病毒疗法(ART)来实现以病毒学方式抑制。在一些实施方案中,抗逆转录病毒疗法包括HIV逆转录酶抑制剂(例如,核苷或非核苷逆转录酶抑制剂)、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、或它们的组合。示例性抗逆转录病毒剂包括HIV整合酶催化位点抑制剂雷特格韦(ISENTRESS<sup>®</sup>,默克公司(Merck))、比替替拉韦(吉利德公司(Gilead))、埃替格韦(吉利德公司)、度鲁特韦(葛兰素史克ViiV公司(GSK,ViiV))、卡博特韦(GSK 1265744、GSK744,葛兰素史克ViiV公司)和德罗格韦;HIV核苷逆转录酶抑制剂阿巴卡韦(ZIAGEN<sup>®</sup>,葛兰素史克公司(GSK))、地达诺新(VIDEX<sup>®</sup>,BMS公司(BMS))、富马酸替诺福韦酯(VIREAD<sup>®</sup>,吉利德公司)、替诺福韦艾拉酚胺(TAF公司(TAF))、恩曲他滨(EMTRIVA<sup>®</sup>,吉利德公司)、拉米夫定(EPIVIR<sup>®</sup>,葛兰素史克公司/夏尔公司(Shire))、司他夫定(ZERIT<sup>®</sup>,BMS公司)、齐多夫定(RETROVIR<sup>®</sup>,葛兰素史克公司)、阿巴卡韦、艾夫他滨(Achillion公司(Achillion))、依替诺福韦(CMX-157,Chimerix公司

(Chimerix)) 和非替那韦 (Oncolys 公司 (Oncolys)); HIV 非核苷逆转录酶抑制剂奈韦拉平 (VIRAMUNE<sup>®</sup>, BI 公司 (BI))、依法韦仑 (SUSTIVA<sup>®</sup>, BMS 公司)、依曲韦林 (INTELENCE<sup>®</sup>, 强生公司 (J&J))、利匹韦林 (TMC278、R278474, 强生公司)、福德韦林 (葛兰素史克 ViiV 公司)、多拉韦林 (MK-1439, 默克公司) 和利司韦林 (辉瑞公司 (Pfizer)/ViiV 公司); HIV 蛋白酶抑制剂阿扎那韦 (REYATAZ<sup>®</sup>, BMS 公司)、地瑞那韦 (PREZISTA<sup>®</sup>, 强生公司)、茛地那韦 (CRIXIVAN<sup>®</sup>, 默克公司)、洛匹那韦 (KALETRA<sup>®</sup>, 艾伯维公司 (Abbvie))、奈非那韦 (VIRACEPT<sup>®</sup>, 辉瑞公司)、沙奎拉韦 (INVIRASE<sup>®</sup>, 罗氏公司 (Hoffmann-LaRoche))、替拉那韦 (APTIVUS<sup>®</sup>, BI 公司)、利托那韦 (NORVIR<sup>®</sup>, 艾伯维公司) 和福沙那韦 (LEXIVA<sup>®</sup>, 葛兰素史克公司/福泰公司 (Vertex)); HIV 进入抑制剂马拉韦罗 (SELZENTRY<sup>®</sup>, 辉瑞公司)、恩夫韦地 (FUZEON<sup>®</sup>, Trimeris 公司 (Trimeris)) 和福斯特沙韦 (BMS-663068, BMS 公司); 以及 HIV 成熟抑制剂贝韦立马 (万基遗传公司 (Myriad Genetics))。

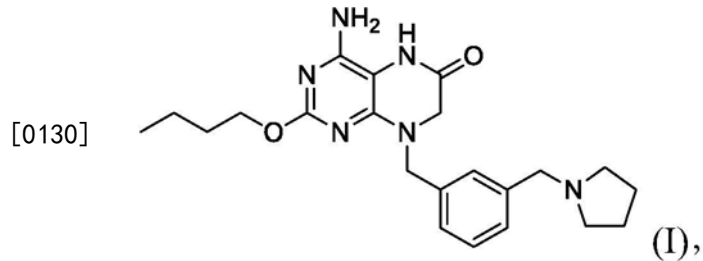
[0126] 在一些实施方案中, 抗逆转录病毒疗法包括选自以下的一种或多种药剂: 雷特格韦、埃替格韦、度鲁特韦、卡博特韦、德罗格韦、阿巴卡韦、地达诺新、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、阿巴卡韦、艾夫他滨、依替诺福韦、非替那韦、奈韦拉平、依法韦仑、依曲韦林、利匹韦林、福德韦林、多拉韦林、利司韦林、阿扎那韦、地瑞那韦、茛地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、沙奎拉韦、替拉那韦、利托那韦、福沙那韦、马拉韦罗、恩夫韦地、福斯特沙韦、贝韦立马、可比司他和比克替拉韦; 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 抗逆转录病毒疗法包括选自以下的一种或多种药剂: 雷特格韦、度鲁特韦、卡博特韦、德罗格韦、阿巴卡韦、地达诺新、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、阿巴卡韦、艾夫他滨、依替诺福韦、非替那韦、利匹韦林、福德韦林、多拉韦林、利司韦林、马拉韦罗、恩夫韦地、福斯特沙韦、贝韦立马和比克替拉韦; 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 抗逆转录病毒疗法包含三种或更多种药剂, 例如, 两种核苷逆转录酶抑制剂和非核苷逆转录酶抑制剂或整合酶抑制剂。

[0127] 在一些实施方案中, 治疗或预防 HIV 感染的方法包括在施用 ART 之后施用式 (I) 的 TLR7 调节的化合物和 HIV 疫苗。在一些实施方案中, 治疗或预防 HIV 感染的方法包括与 ART 同时施用本公开的 TLR7 调节化合物和 HIV 疫苗。在一些实施方案中, 在施用 TLR7 调节化合物和 HIV 疫苗之前和期间, ART 的治疗剂是相同的。在一些实施方案中, 在施用 TLR7 调节化合物和 HIV 疫苗之前和期间, ART 的治疗剂是不同的。

[0128] 已经在非人灵长类动物中开发了 HIV 接种方案, 该非人灵长类包含两种不同的病毒, 例如腺病毒初次免疫载体和经修饰的牛痘病毒安卡拉 (MVA) 加强载体。参见例如 Barouch, D.H. 等人, Cell 2013, 155 (3), 531-539 (《细胞》, 2013 年, 第 155 卷, 第 3 期, 第 531-539 页)。这种异源初免加强疫苗接种方法可提供比使用单一病毒载体更有效的 HIV 疫苗。因此, 在一些实施方案中, HIV 疫苗包含第一病毒和第二病毒。在一些实施方案中, 第一病毒包括腺病毒科或痘病毒科病毒载体, 例如腺病毒病毒载体, 例如黑猩猩腺病毒, 诸如复制缺陷型黑猩猩腺病毒。在一些实施方案中, 第二病毒包括痘病毒科病毒载体, 例如经修饰的牛痘

病毒安卡拉 (MVA)。

[0129] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用治疗有效量的式(I)的化合物:



[0131] 或其药学上可接受的盐,

[0132] 以及第一病毒,该第一病毒包含免疫原性多肽或编码免疫原性多肽的核酸,其中免疫原性多肽包含:

[0133] (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0134] (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0135] (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0136] (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0137] (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0138] (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0139] (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0140] (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0141] (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0142] (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0143] (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0144] (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0145] (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列;

[0146] (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%或99%序列同一性的序列；

[0147] (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；以及

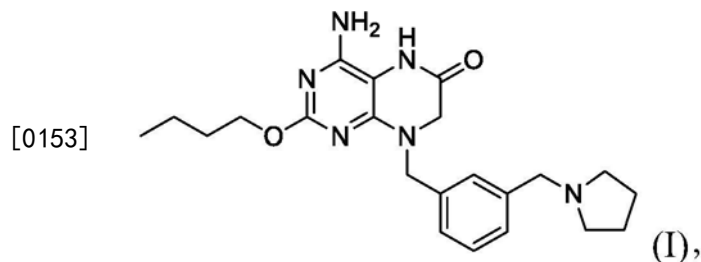
[0148] (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0149] 其中(i)至(xvi)中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接，其中接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列，并且其中(i)至(xvi)中的每一者的序列的长度为11至85个(例如，11至82个、11至80个、或11至78个)氨基酸。在一些实施方案中，免疫原性多肽包含在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16中的任一者中具有不超过1个、2个或3个取代的氨基酸序列的序列。在一些实施方案中，免疫原性多肽包含具有根据SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的氨基酸序列的序列。

[0150] 在一些实施方案中，该方法包括免疫原性多肽，其包含与SEQ ID NO:17具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，免疫原性多肽包含根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0151] 在一些实施方案中，该方法包括编码免疫原性多肽的核酸，其包含与SEQ ID NO:18具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列。在一些实施方案中，编码免疫原性多肽的核酸包含根据SEQ ID NO:18的核酸序列。

[0152] 在一些实施方案中，在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用治疗有效量的式(I)的化合物：



[0154] 或其药学上可接受的盐，

[0155] 以及第一病毒，该第一病毒包含编码免疫原性多肽的核酸，该免疫原性多肽包含：

[0156] (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%序列同一性的序列；

[0157] (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%序列同一性的序列；

[0158] (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%序列同一性的序列；

[0159] (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%序列同一性的序列；

[0160] (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%序列同一性的序列；

[0161] (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%序列同一性的序列；

[0162] (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%序列同一性的序列；

[0163] (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%序列同一性的序列；

[0164] (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%序列同一性的序列；

[0165] (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%序列同一性的序列；

[0166] (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%序列同一性的序列；

[0167] (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%序列同一性的序列；

- [0168] (xiii)与SEQ ID NO:13具有至少90%序列同一性的序列;
- [0169] (xiv)与SEQ ID NO:14具有至少90%序列同一性的序列;
- [0170] (xv)与SEQ ID NO:15具有至少90%序列同一性的序列;以及
- [0171] (xvi)与SEQ ID NO:16具有至少90%序列同一性的序列;
- [0172] 其中(i)至(xvi)中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接,其中该接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列,并且
- [0173] 其中(i)至(xvi)中的每一者的序列的长度为11至85个氨基酸。
- [0174] 在该方法的一些实施方案中,免疫原性多肽包含:
- [0175] (i)与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的序列;
- [0176] (ii)与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的序列;
- [0177] (iii)与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的序列;
- [0178] (iv)与SEQ ID NO:4具有至少95%序列同一性的序列;
- [0179] (v)与SEQ ID NO:5具有至少95%序列同一性的序列;
- [0180] (vi)与SEQ ID NO:6具有至少95%序列同一性的序列;
- [0181] (vii)与SEQ ID NO:7具有至少95%序列同一性的序列;
- [0182] (viii)与SEQ ID NO:8具有至少95%序列同一性的序列;
- [0183] (ix)与SEQ ID NO:9具有至少95%序列同一性的序列;
- [0184] (x)与SEQ ID NO:10具有至少95%序列同一性的序列;
- [0185] (xi)与SEQ ID NO:11具有至少95%序列同一性的序列;
- [0186] (xii)与SEQ ID NO:12具有至少95%序列同一性的序列;
- [0187] (xiii)与SEQ ID NO:13具有至少95%序列同一性的序列;
- [0188] (xiv)与SEQ ID NO:14具有至少95%序列同一性的序列;
- [0189] (xv)与SEQ ID NO:15具有至少95%序列同一性的序列;以及
- [0190] (xvi)与SEQ ID NO:16具有至少95%序列同一性的序列。
- [0191] 在该方法的一些实施方案中,免疫原性多肽包含SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的序列,其中SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接,并且其中接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列。
- [0192] 在该方法的一些实施方案中,免疫原性多肽具有根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列。
- [0193] 在该方法的一些实施方案中,核酸具有根据SEQ ID NO:18的核酸序列。
- [0194] 在该方法的一些实施方案中,第一病毒包含腺病毒科或痘病毒科病毒载体。在一些实施方案中,第一病毒包含腺病毒载体。在一些实施方案中,第一病毒包含黑猩猩腺病毒载体。在一些实施方案中,第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩病毒载体。在一些实施方案中,施用第一病毒的约 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒。在一些实施方案中,第一病毒每12周施用一次。在一些实施方案中,将第一病毒施用两次。
- [0195] 在一些实施方案中,该方法还包括施用第二病毒,该第二病毒包含编码免疫原性多肽的核酸。在一些实施方案中,第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)载体。在一些实施方案中,施用第二病毒的约 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位。在一些实施方案中,第二病毒每12周施用一次。在一些实施方案中,将第二病毒施用两次。

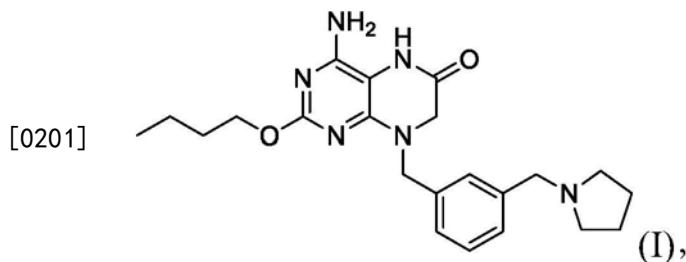
[0196] 在该方法的一些实施方案中,肌内施用第一病毒和第二病毒。

[0197] 在该方法的一些实施方案中,在第0周和第12周施用第一病毒,并且在第24周和第36周施用第二病毒。

[0198] 在该方法的一些实施方案中,施用约6mg至约8mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在第三次施用病毒后每两周施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在第26周、第28周、第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用式(I)的化合物。

[0199] 在该方法的一些实施方案中,人类以病毒学方式抑制。在一些实施方案中,以病毒学方式抑制的人类具有每毫升血浆或血液小于约200拷贝、100拷贝、50拷贝或约20拷贝HIV-1RNA的病毒载量。在一些实施方案中,以病毒学方式抑制由施用抗逆转录病毒疗法引起。在一些实施方案中,抗逆转录病毒疗法包括选自以下的一种或多种药剂:雷特格韦、埃替格韦、度鲁特韦、卡博特韦、德罗格韦、阿巴卡韦、地达诺新、富马酸替诺福韦酯、替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、拉米夫定、司他夫定、齐多夫定、阿巴卡韦、艾夫他滨、依替诺福韦、非替那韦、奈韦拉平、依法韦仑、依曲韦林、利匹韦林、福德韦林、多拉韦林、利司韦林、阿扎那韦、地瑞那韦、茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、沙奎拉韦、替拉那韦、利托那韦、福沙那韦、马拉韦罗、恩夫韦地、福斯特沙韦、贝韦立马、可比司他和比克替拉韦;或其药学上可接受的盐。

[0200] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:

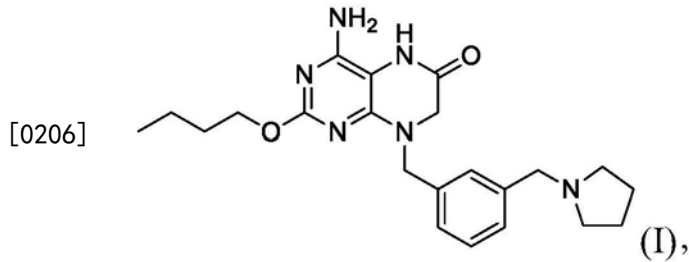


[0202] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0203] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0204] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周和第28周施用4mg的式(I)的化合物,并且在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式(I)的化合物。

[0205] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:

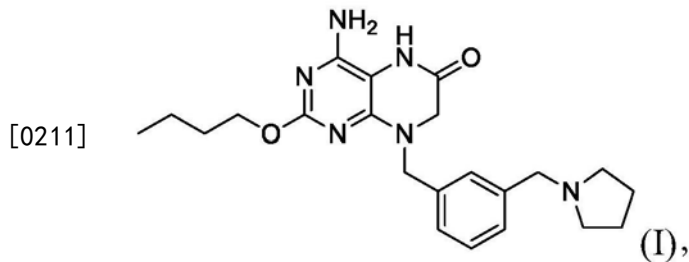


[0207] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0208] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0209] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周、第28周和第30周施用4mg的式(I)的化合物,并且在第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式(I)的化合物。

[0210] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:



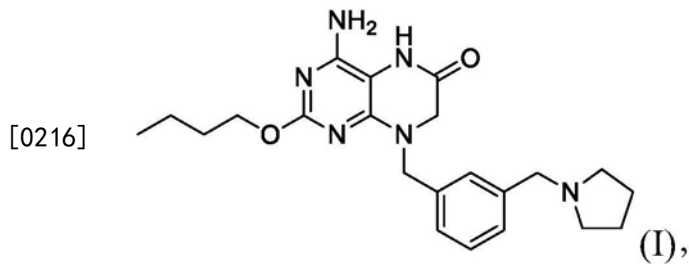
[0212] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0213] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0214] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周、第28周、第30周和第32周施用4mg的式(I)的化合物,并且在第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式(I)的化合物。

[0215] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:



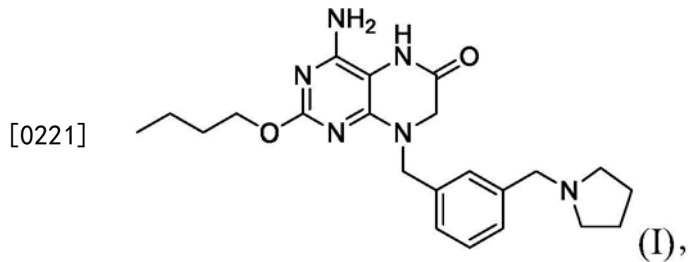


[0217] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0218] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0219] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,并且在第26周、第28周、第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式(I)的化合物。

[0220] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染或处于发展成HIV感染的风险的人类中治疗或预防HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:

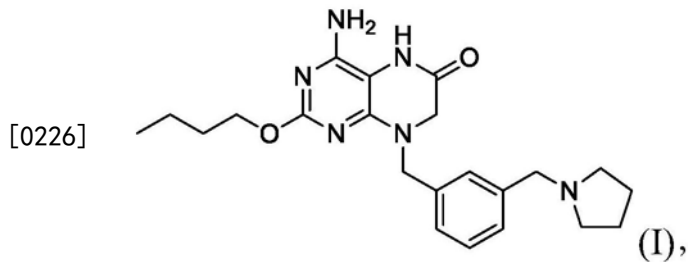


[0222] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0223] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0224] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周和第28周施用6mg的式(I)的化合物,并且在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用8mg的式(I)的化合物。

[0225] 在一些实施方案中,在有需要的患有HIV感染的人类中治疗HIV感染的方法包括向人类施用式(I)的化合物:



[0227] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0228] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0229] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周和第28周施用6mg的式(I)的化合物,并且在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用8mg的式(I)的化合物。

[0230] 包括向人类施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和本文所述的HIV疫苗的方法预期在人类体内产生针对HIV的细胞和体液应答。在一些实施方案中,疫苗产生有效的细胞毒性T细胞应答。细胞毒性T细胞或细胞毒性T淋巴细胞(CTL)测定可用于监测用针对同源和异源HIV菌株的病毒序列进行亚基因组免疫后的细胞免疫应答。参见Burke, S.等人, J. Inf. Dis. 1994; 170: 1110-1119 (《传染病杂志》, 1994年, 第170卷, 第1110-1119页) 以及 Tigges, M. 等人, J. Immunol, 1996; 156: 3901-3910 (《免疫学杂志》, 1996年, 第156卷, 第3901-3910页)。用于检测T细胞应答的常规测定包括例如增殖测定、淋巴因子分泌测定、直接细胞毒性测定和有限稀释测定。例如,可以测定已与肽一起温育的抗原呈递细胞在应答细胞群中诱导CTL应答的能力。抗原呈递细胞可以是诸如外周血单核细胞(PBMC)或树突细胞(DC)之类的细胞。作为另外一种选择,可以使用突变的非人哺乳动物细胞系来测试目的肽诱导体外初级CTL应答的能力,该突变的非人哺乳动物细胞系在用内部加工的肽装载MHC I类分子的能力方面有缺陷,并且已经用合适的人类MHC I类基因转染。PBMC可用作CTL前体的应答细胞来源。将适当的抗原呈递细胞与肽一起温育,然后在优化的培养条件下将装载蛋白的抗原呈递细胞与应答细胞群一起温育。阳性CTL激活可通过测定培养物中CTL的存在来确定,该CTL杀死放射性标记靶细胞,特异性肽脉冲靶以及表达内源性加工形式的抗原的靶细胞两者,肽序列衍生自该抗原。例如,靶细胞可用 $^{51}\text{Cr}$ 放射性标记,并且细胞毒活性可由靶细胞释放的放射性计算。另一种合适的方法允许通过用荧光素标记的HLA四聚体复合物染色来直接定量抗原特异性T细胞。参见Altman J, 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90: 10330-10334 (《美国国家科学院学报》, 1993年, 第90卷, 第10330-10334页) 以及 Altman J等人, Science 1996; 274: 94-96 (《科学》, 1996年, 第274卷, 第94-96页)。其他相对较近期的技术发展包括细胞内淋巴因子的染色和干扰素释放测定或ELISPOT测定。在一些实施方案中,在有需要的人类中产生有效CTL的方法包括向人类施用治疗有效量的本公开的化合物,并且编码免疫原性多肽的病毒包含根据SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的序列,其中CTL针对HIV病毒的以下区域中的一者或多者:P17 17-94、p24 30-43、p24 61-71、p24

91-150、p24 164-177、p24 217-231、p2p7p1p6 63-89、蛋白酶45-99、逆转录酶34-50、逆转录酶210-264、逆转录酶309-342、整合酶210-243、整合酶266-282、Vif 25-50、Vif 166-184和Nef 56-68,其中氨基酸编号根据HIV-1HXB2。

[0231] 还提供了一种增强HIV疫苗的功效的方法,该方法包括向有需要的人类施用如本文所述的药学有效量的式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐以及HIV疫苗。

[0232] 预期经治疗的HIV感染的人类的临床改善高于用标准护理治疗的对照HIV感染的人类。临床改善可包括较低峰值病毒载量、较低慢性设定点或病毒反弹延迟增加中的一者或多者。

[0233] 在一些实施方案中,如本文所述的方法对HIV感染的治疗具有影响,例如,如与标准疗法例如仅ART相比,由较低峰值病毒载量测定。如本领域通常理解的,在相同的时间段期间测量第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量和第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量的比较。在一些实施方案中,在所有抗病毒疗法停止后进行测量。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后,病毒载量在第一HIV感染的人类中维持在不可检测的水平。

[0234] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量低于仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1000倍。

[0235] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量低于用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约20倍。

[0236] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量低于用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰

值病毒载量。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二峰值病毒载量比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一峰值病毒载量高约100倍。

[0237] 在一些实施方案中,如本文所述的方法对HIV感染的治疗具有影响,例如,如与标准疗法例如ART相比,由较低慢性设定点测定。如本领域通常理解的,在相同的时间点测量第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点与第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点的比较。在一些实施方案中,在所有抗病毒疗法停止后进行测量。

[0238] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点低于仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约10倍。

[0239] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点低于用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约2倍。

[0240] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点低于用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性

设定点。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点更高,例如,比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍至约10000倍、约2倍至约10000倍、约5倍至约10000倍、约10倍至约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约1.2倍、约1.5倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍、约1000倍、约2000倍、约5000或约10000倍。在一些实施方案中,在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二慢性设定点比在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一慢性设定点高约10倍。

[0241] 在所有抗病毒疗法停止后,与标准疗法相比,本方法可增加病毒反弹的延迟。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后,病毒载量在HIV感染的人类中不反弹。在没有反弹的情况下,先前HIV感染的人类在抗病毒疗法停止之后维持不可检测的病毒载量达抗病毒疗法停止之后的至少1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、1.5年、2年、3年、5年、或至少10年或更长时间。

[0242] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟长于在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1天至约10年,例如约1周至约1年、约2周至约1年、约3周至约1年、约1个月至约1年、约2个月至约1年、约3个月至约1年、约3个月至约2年等。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1天、3天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、1.5年、2年、3年、5年、10年或更长时间。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约1.5年、约2年、约3年或更长时间。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在仅用ART治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约3个月。

[0243] 在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟长于在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1天至约10年,例如约1周至约1年、约2周至约1年、约3周至约1年、约1个月至约1年、约2个月至约1年、约3个月至约1年、约3个月至约2年等。在一些实施方案中,在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1天、3天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个

月、10个月、11个月、1年、1.5年、2年、3年或更长时间。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约1.5年、约2年、约3年或更长时间。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和TLR7调节化合物治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约3个月。

[0244] 在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟长于在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1天至约10年，例如约1周至约1年、约2周至约1年、约3周至约1年、约1个月至约1年、约2个月至约1年、约3个月至约1年、约3个月至约2年等。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长1天、3天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、1年、1.5年、2年、3年或更长时间。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1周、约2周、约3周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约1年、约1.5年、约2年、约3年或更长时间。在一些实施方案中，在用ART、TLR7调节化合物和HIV疫苗治疗之后第一HIV感染的人类中的第一病毒反弹延迟比在用ART和HIV疫苗治疗之后第二HIV感染的人类中的第二病毒反弹延迟长约1个月。

#### [0245] VII. 施用

[0246] 将本公开的TLR7调节化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)与如本文所述的HIV疫苗的组合施用给人类,以增加实现期望的生物效应的可能性并且使不利影响最小化。在一些实施方案中,TLR7调节化合物和HIV疫苗同时施用。在一些实施方案中,TLR7调节化合物和HIV疫苗例如在不同的天或不同的周按顺序施用。

[0247] 如本文所述的HIV疫苗可通过本领域已知的任何方式施用,包括但不限于静脉内施用、肌内施用、鞘内施用、腹膜内施用、鼻内施用或口服施用。在一些实施方案中,HIV疫苗是肌内施用的。在一些实施方案中,HIV疫苗每8周、10周、12周、14周或16周施用一次。在一些实施方案中,HIV疫苗每12周施用一次。在一些实施方案中,HIV疫苗包含第一病毒和第二病毒。在一些实施方案中,将第一病毒施用一次或多次,然后将第二病毒施用一次或多次。在一些实施方案中,将第一病毒施用两次,并且将第二病毒施用两次。在一些实施方案中,在第0周和第12周施用第一病毒,并且在第24周和第36周施用第二病毒。

[0248] 本公开的TLR7调节化合物可通过本领域已知的任何方式施用,包括但不限于静脉内施用、肌内施用、鞘内施用、腹膜内施用或口服施用。在一些实施方案中,口服施用TLR7调节化合物。

[0249] 在一些实施方案中,式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐每周、每两周

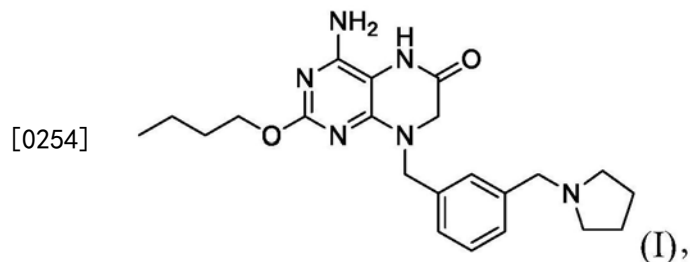
或每三周施用一次。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐每两周,例如每12天-16天、13天-15天或14天施用一次。在一些实施方案中,在第三次施用病毒后每两周施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以连续方式施用,例如,在八周内每两周一次,总共施用5次,即,在第26周、第28周、第30周、第32周和第34周,其中第0周是第一病毒的初次施用。在一些实施方案中,间歇地施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,在第26周、第28周、第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中第0周是第一病毒的初次施用。

[0250] 在一些实施方案中,式(I)的化合物以单一片剂施用。在一些实施方案中,式(I)的化合物以两个或更多个(例如3个、4个或5个)片剂施用。当以两个或更多个片剂施用时,式(I)的化合物可以以相同剂量存在,例如2mg的式(I)的化合物的三个片剂(即,  $3 \times 2\text{mg}$ ),总共施用6mg;或4mg的式(I)的化合物的两个片剂,总共施用8mg;或以不同剂量存在,例如4mg的式(I)的化合物的一个片剂和2mg的式(I)的化合物的一个片剂,总共施用6mg。

[0251] 在一些实施方案中,施用约4mg至约12mg,诸如约6mg至约8mg,例如约4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg或约12mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐施用10次。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中一个4mg片剂用于第1-2剂量,并且  $3 \times 2\text{mg}$  片剂用于第3-10剂量。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中一个4mg片剂用于第1-3剂量,并且  $3 \times 2\text{mg}$  片剂用于第4-10剂量。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中一个4mg片剂用于第1-4剂量,并且  $3 \times 2\text{mg}$  片剂用于第5-10剂量。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中  $3 \times 2\text{mg}$  片剂用于第1-10剂量。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中  $3 \times 2\text{mg}$  片剂用于第1-2剂量,并且  $2 \times 4\text{mg}$  片剂用于第3-10剂量。在一些实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以10个剂量施用,其中  $5 \times 2\text{mg}$  片剂用于第1-3剂量,并且  $3 \times 4\text{mg}$  片剂用于第4-10剂量。

[0252] 在一些实施方案中,式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐和HIV疫苗与ART同时施用。在一些实施方案中,在施用式(I)的化合物和HIV疫苗之前和期间,ART的治疗剂是相同的。在一些实施方案中,在施用式(I)的化合物和HIV疫苗之前和期间,ART的治疗剂是不同的。

[0253] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用治疗有效量的式(I)的化合物:



[0255] 或其药学上可接受的盐,

[0256] 以及第一病毒,该第一病毒包含免疫原性多肽或编码免疫原性多肽的核酸,其中

免疫原性多肽包含：

[0257] (i) 与SEQ ID NO:1具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0258] (ii) 与SEQ ID NO:2具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0259] (iii) 与SEQ ID NO:3具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0260] (iv) 与SEQ ID NO:4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0261] (v) 与SEQ ID NO:5具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0262] (vi) 与SEQ ID NO:6具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0263] (vii) 与SEQ ID NO:7具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0264] (viii) 与SEQ ID NO:8具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0265] (ix) 与SEQ ID NO:9具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0266] (x) 与SEQ ID NO:10具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0267] (xi) 与SEQ ID NO:11具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0268] (xii) 与SEQ ID NO:12具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0269] (xiii) 与SEQ ID NO:13具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0270] (xiv) 与SEQ ID NO:14具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

[0271] (xv) 与SEQ ID NO:15具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；以及

[0272] (xvi) 与SEQ ID NO:16具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的序列；

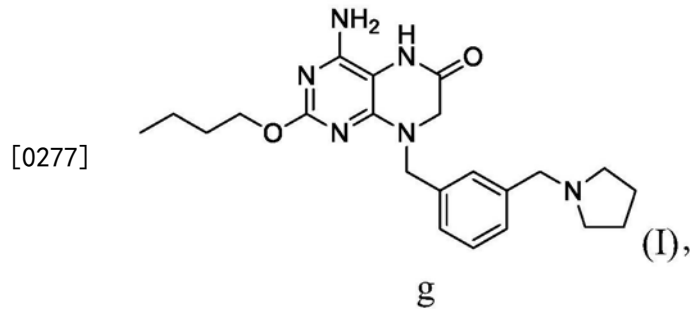
[0273] 其中(i)至(xvi)中的至少两者通过单、双或三丙氨酸氨基酸接头连接，其中接头导致在邻接序列之间的连接区中形成AAA序列，并且其中(i)至(xvi)中的每一者的序列的长度为11至85个(例如，11至82个、11至80个、或11至78个)氨基酸。在一些实施方案中，免疫原性多肽包含在SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16中的任一者中具有不超过1个、2个或3个取代的氨基酸序列的序列。在一些实施方案中，免疫原性多肽包含具有根据SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:16的氨基酸序列的序列。



[0274] 在一些实施方案中,施用免疫原性多肽,其包含与SEQ ID NO:17具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,免疫原性多肽包含根据SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0275] 在一些实施方案中,施用编码免疫原性多肽的核酸,其包含与SEQ ID NO:18具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的核酸序列。在一些实施方案中,编码免疫原性多肽的核酸包含根据SEQ ID NO:18的核酸序列。

[0276] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用式 (I) 的化合物:

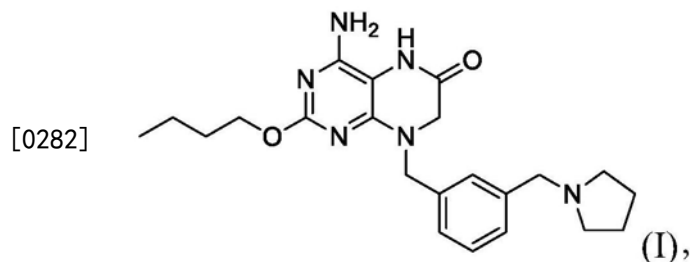


[0278] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0279] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉 (MVA) 的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0280] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周和第28周施用4mg的式 (I) 的化合物,并且在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式 (I) 的化合物。

[0281] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用式 (I) 的化合物:

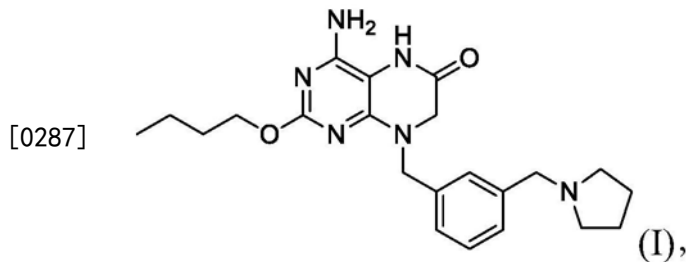


[0283] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0284] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉 (MVA) 的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0285] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周、第28周和第30周施用4mg的式 (I) 的化合物,并且在第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式 (I) 的化合物。

[0286] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用式 (I) 的化合物:

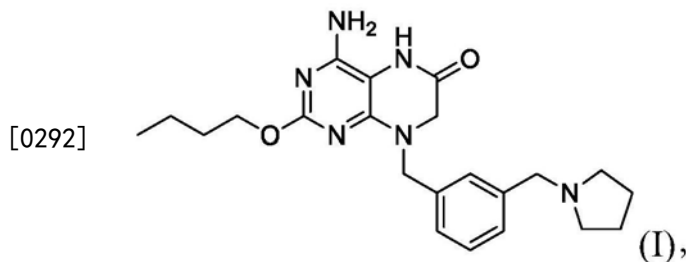


[0288] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0289] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉 (MVA) 的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0290] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周、第28周、第30周和第32周施用4mg的式 (I) 的化合物,并且在第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式 (I) 的化合物。

[0291] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用式 (I) 的化合物:

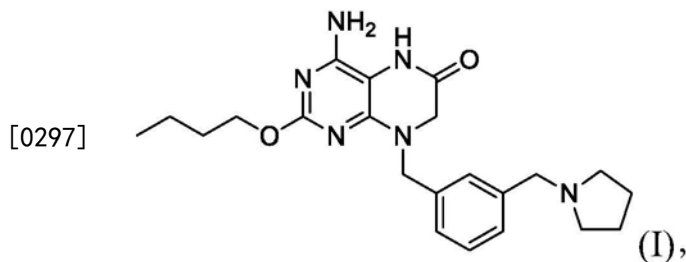


[0293] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0294] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉 (MVA) 的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0295] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,并且在第26周、第28周、第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用6mg的式 (I) 的化合物。

[0296] 在一些实施方案中,方法包括向人类施用式 (I) 的化合物:



[0298] 第一病毒,该第一病毒包含复制缺陷型黑猩猩腺病毒的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸,以及

[0299] 第二病毒,该第二病毒包含经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;

[0300] 其中在第0周和第12周施用第一病毒,在第24周和第36周施用第二病毒,在第26周和第28周施用6mg的式(I)的化合物,并且在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周施用8mg的式(I)的化合物。

#### [0301] VIII. 试剂盒

[0302] 本公开提供了包含如本文所述的式(I)的TLR7调节化合物或其药学上可接受的盐以及HIV疫苗的试剂盒。试剂盒还可包括使用说明书,例如用于治疗病毒感染。使用说明书通常为书面说明书,但包含说明书的电子存储介质(例如,磁盘或光盘)也是可接受的。

[0303] 本公开还提供了包括一个或多个容器的药物试剂盒,该容器包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及HIV疫苗。任选地与此类容器相关联的可以由管理药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,该通知反映了机构对用于人类施用的制造、使用或销售的批准。每种组分可包装在单独的容器中,或者一些组分可以在交叉反应性和保存期限允许的情况下组合在一个容器中。试剂盒可为单位剂型、批量包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。试剂盒还可包括多个单位剂量的化合物和HIV疫苗,其具有使用说明书,并且以足以在药房(例如,医院药房和配混药房)中储存和使用的量包装。

[0304] 还提供了在用于本文所述方法的合适包装中包含单位剂量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及HIV疫苗的制品。合适的包装是本领域已知的,并且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶、广口瓶、柔性包装等。可进一步对制品进行灭菌和/或密封。

#### [0305] IX. 实施例

##### [0306] 实施例1:式(I)的TLR7调节化合物和HIV疫苗的HIV治疗方案

[0307] 在该实施例中描述了IIa期、随机、双盲、双模拟、安慰剂对照研究,其评价HIV疫苗和式(I)的化合物的顺序方案在早期诊断和早期治疗的HIV-1感染中的安全性和耐受性。这项研究筛选了HIV-1感染的参与者,他们已经在HIV-1获取的估计日期的180天(6个月)内开始ART,并且已经实现以病毒学方式抑制至少1年。提供知情同意并符合研究入选标准的参与者被随机分入4个平行治疗组中的1个。研究分3个周期进行:第1周期持续48周,在此期间参与者接受施用方案并继续ART方案;第2周期持续长达24周,在此期间参与者中止ART方案(即,分析性治疗中断周期);并且第3周期持续长达12周,在此期间参与者在重新开始其ART后被监测。

[0308] 对于参加研究的参与者而言,以下标准包括:患者:

[0309] (1) 为18至60岁,确诊为HIV-1感染;

[0310] (2) 正在接受ART,即,三种或更多种抗逆转录病毒药物,是在估计感染HIV-1的日期后6个月内开始的。需要按照以下标准(a) - (h)中的至少1项记录早期治疗开始:

[0311] (a) 在ART开始日期前<160天,对于HIV-1/2阴性和阳性血浆HIV-1RNA的第三代或第四代测定,

[0312] (b) 在ART开始日期前<158天,对于HIV1/2阴性和阳性血浆HIV-1p24Ag和阳性血浆HIV-1RNA的第三代测定,

[0313] (c) 在ART开始日期前<158天,对于HIV1/2阳性和阴性HIV-1和2抗体分化免疫测定和阳性HIV-1RNA的第四代测定,

[0314] (d) 在ART开始日期前<157天,对于HIV-1/2阳性和阴性蛋白质印迹(WB) 试验(未检测到带)和阳性HIV-1RNA的第三代或第四代测定,

[0315] (e) 在ART开始日期前<151天,对于HIV-1/2阳性和不确定WB试验(<2个包膜带)和阳性HIV-1RNA的第三代或第四代测定,

[0316] (f) 对于HIV-1/2阳性和不确定HIV-1和2抗体分化免疫测定和阳性HIV-1RNA的第三代或第四代测定,

[0317] (g) HIV血清转化(阴性HIV测试,在首次阳性HIV测试之前<160天),并且自HIV-1诊断以来<90天,ART开始,以及

[0318] (h) 在ART开始日期前<151天的兼容病史(明确报告的传播风险和/或在HIV诊断之前<5个月记录的急性逆转录病毒综合征)的背景下,在ART开始日期前<90天,对于不具有p31带的HIV-1/2阳性和阳性WB试验的第三代或第四代测定;

[0319] (3) 在筛选前以病毒学方式抑制达至少1年,定义为pVL<50拷贝/mL;允许分离的标志(<200拷贝/mL,非连续,表示小于或等于每年两次的总测定或发生率的<10%);

[0320] (4) 在筛选前6个月,稳定的CD4计数 $\geq 450$ 个细胞/ $\text{mm}^3$ ;以及

[0321] (5) 自从HIV诊断以来,最低点CD4计数 $\geq 200$ 个细胞/ $\text{mm}^3$ ;只有在ART开始后进行适当的免疫恢复,才允许在急性HIV-1感染时分离的较低计数(参见4号纳入标准)。

[0322] 对参与者进行筛选以参加该研究。在提供知情同意后,使用交互式应答技术(IRT)将参与者以5:1:1:2的比率随机分配以接受HIV疫苗和式(I)的化合物,仅接受HIV疫苗,仅接受式(I)的化合物,或接受安慰剂。随机性由前哨参与者和非前哨参与者进行分层。由前9名参与者组成的前哨群体以5:1:1:2随机分配并给药。设盲、独立的安全监测委员会(SMC)审查了在最后一名前哨参与者首次接受他/她的注射后1周内收集的前哨群体数据,然后登记剩余的81名参与者(非前哨群体)。SMC审查了研究的剩余部分的所有参与者的安全数据。由于与安全性无关的原因,在第一次试验用药品(IMP)给药后1周内中止研究的前哨参与者被替换,而在该时间点后中止研究的前哨参与者和在第一次IMP给药后中止研究的非前哨参与者未被替换。IMP施用计划表将由IRT管理。

[0323] 因为式(I)的化合物在体外主要被细胞色素P450(CYP)3A4酶(CYP3A)代谢,其中CYP2C8和CYP2D6的贡献较小,并且因为式(I)的化合物在体外是P-糖蛋白和乳腺癌抗性蛋白的底物,所以当与CYP3A、P-糖蛋白或乳腺癌抗性蛋白抑制剂或诱导剂共同施用,化合物血浆暴露可增加或减少。已知抑制或诱导CYP3A、P-糖蛋白或乳腺癌抗性蛋白的任何ART药剂在治疗(第1周期)期间不用于该研究。对于可能正在进行包括这些药物中的一种药物的方案的那些参与者,在筛选和基线访视之间允许从禁止药物中的一种禁止药物到允许药物的方案切换。研究期间从ART方案中排除以下药剂:HIV蛋白酶抑制剂(包括低剂量利托那韦)、含可比司他的方案、埃替格韦、依法韦仑、依曲韦林和奈韦拉平。

[0324] 参与者在首次给药HIV疫苗之前28天内进行筛选访视。在第1周期(第0周至第48周)中,参与者在第0周(基线)随机分配治疗并在同一天接受第一剂量的HIV疫苗或匹配疫

苗安慰剂施用。在研究期间需要将他们的ART从禁止药物切换到允许药物的参与者在筛选和基线之间这样做,并且对于这些参与者,筛选期延长到第一剂量之前45天。

[0325] 参与者在第1周期期间继续服用ART。与非前哨群体相比,前哨群体的参与者具有附加的第1周期访视,以进行附加监测和评估。参与者在第1周期期间接受包含第一病毒和第二病毒的HIV疫苗:多至两剂第一病毒、两剂第二病毒、以及十剂式(I)的化合物、或匹配安慰剂,该第一病毒包含在复制缺陷型黑猩猩腺病毒的0.5mL配制缓冲液中的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸;该第二病毒包含在经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的0.5mL Tris缓冲液中的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。所有参与者均在整个第1周期中监测HIV-1病毒载量。在第1周期结束时,参与者在进入第2周期之前满足分析治疗中断(ATI)资格标准以开始ATI。如果不满足ATI资格标准,则推迟进入第2周期或中止参与者的研究,并进行第1周期提前终止程序。过早中止疫苗的第1周期的参与者退出研究并完成第1周期提前终止评估,而过早中止化合物施用的参与者具有继续研究并进行到第2周期的选择。

[0326] 第一病毒包括基于美国专利No.9,714,435(全文以引用方式并入本文)中描述的黑猩猩腺病毒分离物ChAdY25的复制缺陷型重组黑猩猩腺病毒(ChAd)载体,其中载体编码根据SEQ ID NO:17的免疫原性多肽。该载体通过将免疫原性多肽序列亚克隆到通用ChAd0x1细菌人工染色体(BAC)系统(英国牛津的牛津大学(Oxford University,Oxford, United Kingdom))中而得到。由该亚克隆产生的质粒(pC255,40,483kbp)被线性化并转染到商业HEK293 T-REx<sup>®</sup>细胞(美国马萨诸塞州沃尔瑟姆的赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA USA))中以产生第一病毒,将该第一病毒配制成用于肌肉注射的悬浮液。用于注射的缓冲液含有10mM L-组氨酸、35mM NaCl、7.5% (w/v)蔗糖、1mM MgCl<sub>2</sub>、0.1mM EDTA二钠、0.1% (w/v)聚山梨醇酯-80和0.5% (v/v)乙醇。用HCl将pH调节至6.6。将小瓶储存在-80℃下。

[0327] 第1周期施用的计划表如下:在第0周和第12周,施用第一病毒,该第一病毒包含在复制缺陷型黑猩猩腺病毒的0.5mL配制缓冲液中的 $5 \times 10^{10}$ 个病毒颗粒,该复制缺陷型黑猩猩腺病毒包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。在第24周和第36周,施用第二病毒,该第二病毒包含在经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)的0.5mL Tris缓冲液(10mM Tris HCl,pH 7.7,140mM NaCl)中的 $2 \times 10^8$ 个空斑形成单位,该经修饰的牛痘病毒安卡拉包含编码具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的免疫原性多肽的核酸。在第26周和第28周,施用6mg式(I)的化合物。在第30周、第32周、第34周、第38周、第40周、第42周、第44周和第46周,施用8mg式(I)的化合物,前提条件是在施用6mg化合物时不发生化合物相关的3/4级不良事件。

[0328] 在第2周期(第48周至第72周)中,指示参与者在第48周访视后中止ART。在每周访视中监测参与者的HIV-1血浆病毒血症的反弹。如果满足特定标准,参与者在第2周期期间重新开始其ART。在第2周期结束时病毒载量 $<50$ 拷贝/mL且在第2周期期间未重新开始ART的参与者在第72周访视时进行附加评估。在第2周期期间满足重新开始ART的标准的参与者重新开始ART,并且参与者进入第3周期。如果参与者在第2周期期间过早中止研究,则应重新开始参与者的ART方案,并且参与者应经历第2周期提前终止程序。

[0329] 24周的第2周期由每周访视组成。参与者在第48周中止使用ART。一旦所有参与者满足这样做的标准或在第72周最晚访视时,他们就重新开始ART。在第2周期结束之前重新开始其ART的所有参与者在重新开始其ART药物时继续到第3周期。在第2周期期间(无论是在第2周期期间还是在第2周期结束时(即在第72周期间))重新开始其ART的所有参与者在重新开始ART之后监测其病毒载量。

[0330] 在第2周期期间,由研究者进行症状的仔细临床监测。参与者提供用于测定HIV-1pVL(即,血浆病毒载量)、CD4和CD8计数,以及用于ART药代动力学的常规血液样本。在完成12周ATI(即,第60周)之后病毒载量<50拷贝/mL且尚未重新开始ART的参与者在第72周访视时进行附加评估;具体地讲,用于免疫学和病毒学测定的血液样本采集。

[0331] 在第3周期(第72周至第84周)中,在第2周期期间(无论是在第2周期期间还是在第2周期完成之后(即,在第72周访视时))重新开始其ART的所有参与者都在重新开始ART之后的第4周和第12周(第76周和第84周)监测了病毒载量。参与者在第84周接受研究结束访视。第84周访视也用作在第3周期期间过早中止研究的参与者的提前终止访视。

[0332] 通过HIV-1pVL随时间推移的变化以及病毒储库中外周和肠相关淋巴组织(GALT)变化来评估功效终点。在整个研究中监测参与者的病毒血症。

[0333] 收集用于评估HIV-1pVL的血液样本以用于确定病毒的病理学控制和病毒反弹,例如病毒载量<50拷贝/mL或<2000拷贝/mL。在ATI期间(第2周期,从第48周到第72周),持续的病理学控制通常小于50拷贝/mL。

[0334] 基于以下实验室测试评估免疫原性和药效学终点:(1)干扰素- $\gamma$  ELISPOT测定,用于确定对HIV-1蛋白的HIV疫苗靶向区的从头T细胞应答以及总疫苗诱导的HIV-1特异性应答的广度和量值,(2)以下从式(I)的化合物的给药之前到化合物给药之后24小时的变化:(a)血清/血浆细胞因子,(a)全血中的基因表达(包括干扰素刺激的基因),(c)外周血中的免疫细胞表型/活化,(3)基于粪便样本收集的微生物组,以及(4)基线GALT免疫细胞表型/活化、基因表达(包括干扰素刺激的基因)、HIV-1特异性T细胞应答和HIV-1贮存器的变化。

[0335] 在第0周和第26周以及方案提前终止时收集粪便样品(如果适用的话)以用于微生物组分析。

[0336] 实施例2:HIV患者的给药

[0337] 给已确诊HIV-1感染并接受ART的40岁男性患者施用根据实施例1的HIV疫苗和式(I)的化合物,从而治疗HIV-1感染。

[0338] X.序列

[0339] 除了在本公开的其他地方公开的序列之外,还提供了以下序列,因为它们在本公开的各种示例性实施方案中被提及或使用,这些示例性实施方案是为了说明的目的而提供的。

[0340]

SEQ ID NO	序列	描述
1	EKIRLRPGGKKKYKLVHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQ LQPSLQTGSEELKSLYNTVATLYCVHQKIEV	HIV-1 p17 17-94
2	KAFSPEVIPMFSAL	HIV-1 p24 30-43
3	GHQAAMQMLKE	HIV-1 p24 61-71
4	IAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEIQIGWMTNPPPIVGEIYKRWILGLN KIVRMYSPTSI	HIV-1 p24 91-150
5	YVDRFYKTLRAEQA	HIV-1 p24 164-177
6	ACQGVGGPGHKARVL	HIV-1 p24 217-231

[0341]

SEQ ID NO	序列	描述
7	CTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQSR	HIV-1 p2p7p1p6 63-89
8	KMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIG CTLNF	HIV-1 蛋白酶 45-99
9	LVEICTEMEKEGKISKI	HIV-1 逆转录酶 34-50
10	LRWGFTTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTV NDIQKLVGKL	HIV-1 逆转录酶 210-264
11	ILKEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTYQIY	HIV-1 逆转录酶 309-342
12	TKELQKQITKIQNFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLW	HIV-1 整合酶 210-243
13	KIIRDYGKQMAGDDCVA	HIV-1 整合酶 266-282
14	VKHHMYISKKAKGWFYRHHYESTHPR	HIV-1 Vif 25-50
15	VTKLTEDRWNKPKTKGHR	HIV-1 Vif 166-184
16	AWLEAQEEEEVGF	HIV-1 Nef 56-68
17	EKIRLRPGGKKKYKCLKHIVWASRELERFAVNPGLLETSEGCRQILGQ LQPSLQTGSEELKSLYNTVATLYCVHQKIEVAAAKAFSPEVPMFSAL AAAGHQAAAMQMLKEAAAIAPGQMREPRGSDIAGTTSTLQEQIGWM TNNPPIPVGEIYKRWILGLNKIVRMYSPSIAAAAYVDRFYKTLRAEQ AAACQGVGGPGHKARVLAAACTERQANFLGKIWPSHKGRPGNFLQS RAAAKMIGGIGGFIKVRQYDQILIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTQIGCTLNFAAALVEICTEMEKEGKISKIAAALRWGFTTPDKKHQK EPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVLPEKDSWTVNDIQKLVGKLAAIL KEPVHGVYYDPSKDLIAEIQKQGQGQWTYQIYAAATKELQKQITKIQ NFRVYYRDSRDPLWKGPAKLLWAAAKIIRDYGKQMAGDDCVAAA V KHHMYISKKAKGWFYRHHYESTHPRAAA VTKLTEDRWNKPKTKG HRAAAWLEAQEEEEVGF	免疫原性多肽
18	GAGAAGATCCGCCTGCGCCCCGGCGGCAAGAAAAAGTACAAGCT GAAGCACATCGTGTGGGCCTCCC GCGAGCTGGAGCGCTTCGCCGT GAACCCCGGCCTGCTGGAGACCTCCGAGGGCTGCCGCCAGATCCT GGGCCAGCTGCAGCCCTCCCTGCAGACCGGCTCCGAGGAGCTGAA GTCCCTGTACAACACCGTGGCCACCCTGTACTGCGTGCACCAGAA	编码免疫原性多肽的核酸



SEQ ID NO	序列	描述
[0342]	GATCGAGGTGGCCGCGCCAAGGCCTTCTCCCCGAGGTGATCCC CATGTTCTCCGCCCTGGCCGCGCCGGCCACCAGGCCGCCATGCA GATGCTGAAGGAGGCCGCGCCATCGCCCCGGCCAGATGCGCG AGCCCCGCGGCTCCGACATCGCCGGCACCACCTCCACCCTGCAGG AGCAGATCGGCTGGATGACCAACAACCCCCCATCCCCGTGGGCG AGATCTACAAGCGCTGGATCATCCTGGGCCTGAACAAGATCGTGC GCATGTACTCCCCACCTCCATCGCCGCGCCTACGTGGACCGCTT CTACAAGACCCTGCGCGCCGAGCAGGCCGCGCCTGCCAGGGCGT GGGCGGCCCGGCCACAAGGCCCGCGTGTGGCCGCGCCTGCAC CGAGCGCCAGGCCAACTTCTGGGCAAGATCTGGCCCTCCCACAA GGGCCGCCCGGCCAACTTCTGCAGTCCCGCGCCGCGCCAAGAT GATCGGCGGCATCGGCGGCTTCATCAAGGTGCGCCAGTACGACCA GATCCTGATCGAGATCTGCGGCCACAAGGCCATCGGCACCGTGT GGTGGGCCCCACCCCGTGAACATCATCGGCCGCAACCTGCTGAC CCAGATCGGCTGCACCTGAACTTCGCCGCCCTGGTGGAGATCTG CACCGAGATGGAGAAGGAGGGCAAGATCTCCAAGATCGCCGCCG CCCTGCGCTGGGGCTTACCACCCCGACAAGAAGCACCAGAAGG AGCCCCCTTCTGTGGATGGGCTACGAGCTGCACCCCGACAAGT GGACCGTGCAGCCATCGTGCTGCCCGAGAAGGACTCCTGGACCG TGAACGACATCCAGAAGCTGGTGGGCAAGCTGGCCGCGCCATCC TGAAGGAGCCGTGCACGGCGTGTACTACGACCCCTCCAAGGACC TGATCGCCGAGATCCAGAAGCAGGGCCAGGGCCAGTGGACCTAC CAGATCTACGCCCGCCACCAAGGAGCTGCAGAAGCAGATCAC CAAGATCCAGAACTTCCGCGTGTACTACCGCGACTCCCGCGACCC CCTGTGGAAGGGCCCCGCCAAGCTGCTGTGGGCCGCGCCAAGAT CATCCGCGACTACGGCAAGCAGATGGCCGGCGACGACTGCGTGG CCGCCCGGTGAAGCACCACATGTACATCTCCAAGAAGGCCAAGG GCTGGTTCTACCGCCACCACTACGAGTCCACCCACCCCGCGCCG CCGCCGTGACCAAGCTGACCGAGGACCGCTGGAACAAGCCCCAG AAGACCAAGGGCCACCGCGCCGCGCCTGGCTGGAGGCCAGGA GGAGGAAGAGGTGGGCTTCTGATAG	

[0343] 虽然为了理解清楚和目的已通过说明和示例的方式较详细地描述了前述公开内容,但本领域技术人员将理解,可在所附权利要求书的范围内实践某些变化和修改。此外,本文提供的每个参考文献全文以引用方式并入,其程度如同每个参考文献单独地以引用方式并入。在本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突的情况下,本申请应占主导地位。

## 序列表

<110> 吉利德科学公司  
 <120> TLR7 调节化合物和 HIV 疫苗的组合  
 <130> 1300.PF  
 <150> US 62/851,363  
 <151> 2019-05-22  
 <160> 18  
 <170> PatentIn 版本 3.5  
 <210> 1  
 <211> 78  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成多肽  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 [0001] <223> HIV-1 p17 17-94  
 <400> 1  
 Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Lys  
 1 5 10 15  
 His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro  
 20 25 30  
 Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu  
 35 40 45  
 Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Lys Ser Leu Tyr Asn  
 50 55 60  
 Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Lys Ile Glu Val  
 65 70 75  
 <210> 2  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 合成多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> HIV-1 p24 30-43

<400> 2

Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu  
 1                    5                    10

<210> 3  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> HIV-1 p24 61-71

<400> 3

Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu  
 1                    5                    10

[0002]

<210> 4  
 <211> 60  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> HIV-1 p24 91-150

<400> 4

Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly  
 1                    5                    10                    15

Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr Asn Asn Pro  
                   20                    25                    30

Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu  
                   35                    40                    45

Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile

50 55 60

<210> 5  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> HIV-1 p24 164-177

<400> 5

Tyr Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala  
1 5 10

<210> 6  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0003]

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> HIV-1 p24 217-231

<400> 6

Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly His Lys Ala Arg Val Leu  
1 5 10 15

<210> 7  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> HIV-1 p2p7plp6 63-89

<400> 7

Cys Thr Glu Arg Gln Ala Asn Phe Leu Gly Lys Ile Trp Pro Ser His



<210> 10  
 <211> 55  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> HIV-1 逆转录酶 210-264

<400> 10

Leu Arg Trp Gly Phe Thr Thr Pro Asp Lys Lys His Gln Lys Glu Pro  
 1                    5                    10                    15

Pro Phe Leu Trp Met Gly Tyr Glu Leu His Pro Asp Lys Trp Thr Val  
                   20                    25                    30

Gln Pro Ile Val Leu Pro Glu Lys Asp Ser Trp Thr Val Asn Asp Ile  
                   35                    40                    45

Gln Lys Leu Val Gly Lys Leu  
                   50                    55

[0005]

<210> 11  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 合成多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <223> HIV-1 逆转录酶 309-342

<400> 11

Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val Tyr Tyr Asp Pro Ser Lys Asp  
 1                    5                    10                    15

Leu Ile Ala Glu Ile Gln Lys Gln Gly Gln Gly Gln Trp Thr Tyr Gln  
                   20                    25                    30

Ile Tyr

<210> 12  
 <211> 34

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> HIV-1 整合酶 210-243

<400> 12

Thr Lys Glu Leu Gln Lys Gln Ile Thr Lys Ile Gln Asn Phe Arg Val  
1                    5                    10                    15

Tyr Tyr Arg Asp Ser Arg Asp Pro Leu Trp Lys Gly Pro Ala Lys Leu  
                  20                    25                    30

Leu Trp

<210> 13  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

[0006]

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature  
<223> HIV-1 整合酶 266-282

<400> 13

Lys Ile Ile Arg Asp Tyr Gly Lys Gln Met Ala Gly Asp Asp Cys Val  
1                    5                    10                    15

Ala

<210> 14  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成多肽

<220>  
<221> misc\_feature

<223> HIV-1 Vif 25-50

<400> 14

Val Lys His His Met Tyr Ile Ser Lys Lys Ala Lys Gly Trp Phe Tyr  
1                   5                   10                   15

Arg His His Tyr Glu Ser Thr His Pro Arg  
                  20                   25

<210> 15

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc\_feature

<223> HIV-1 Vif 166-184

<400> 15

[0007]

Val Thr Lys Leu Thr Glu Asp Arg Trp Asn Lys Pro Gln Lys Thr Lys  
1                   5                   10                   15

Gly His Arg

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc\_feature

<223> HIV-1 Nef 56-68

<400> 16

Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Val Gly Phe  
1                   5                   10

<210> 17

<211> 530

<212> PRT

<213> 人工序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 合成多肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;223&gt; 免疫原性多肽

&lt;400&gt; 17

Glu Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Lys  
 1                   5                   10                   15

His Ile Val Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe Ala Val Asn Pro  
                   20                   25                   30

Gly Leu Leu Glu Thr Ser Glu Gly Cys Arg Gln Ile Leu Gly Gln Leu  
                   35                   40                   45

Gln Pro Ser Leu Gln Thr Gly Ser Glu Glu Leu Lys Ser Leu Tyr Asn  
                   50                   55                   60

Thr Val Ala Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Lys Ile Glu Val Ala Ala  
 65                   70                   75                   80

[0008]

Ala Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu Ala  
                   85                   90                   95

Ala Ala Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Ala Ala Ala  
                   100                   105                   110

Ile Ala Pro Gly Gln Met Arg Glu Pro Arg Gly Ser Asp Ile Ala Gly  
                   115                   120                   125

Thr Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp Met Thr Asn Asn Pro  
                   130                   135                   140

Pro Ile Pro Val Gly Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu  
 145                   150                   155                   160

Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile Ala Ala Ala Tyr  
                   165                   170                   175

Val Asp Arg Phe Tyr Lys Thr Leu Arg Ala Glu Gln Ala Ala Ala Cys  
                   180                   185                   190

Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly His Lys Ala Arg Val Leu Ala Ala Ala  
                   195                   200                   205

Cys Thr Glu Arg Gln Ala Asn Phe Leu Gly Lys Ile Trp Pro Ser His  
                   210                   215                   220

Lys Gly Arg Pro Gly Asn Phe Leu Gln Ser Arg Ala Ala Ala Lys Met  
 225 230 235 240  
 Ile Gly Gly Ile Gly Gly Phe Ile Lys Val Arg Gln Tyr Asp Gln Ile  
 245 250 255  
 Leu Ile Glu Ile Cys Gly His Lys Ala Ile Gly Thr Val Leu Val Gly  
 260 265 270  
 Pro Thr Pro Val Asn Ile Ile Gly Arg Asn Leu Leu Thr Gln Ile Gly  
 275 280 285  
 Cys Thr Leu Asn Phe Ala Ala Ala Leu Val Glu Ile Cys Thr Glu Met  
 290 295 300  
 Glu Lys Glu Gly Lys Ile Ser Lys Ile Ala Ala Ala Leu Arg Trp Gly  
 305 310 315 320  
 Phe Thr Thr Pro Asp Lys Lys His Gln Lys Glu Pro Pro Phe Leu Trp  
 325 330 335  
 Met Gly Tyr Glu Leu His Pro Asp Lys Trp Thr Val Gln Pro Ile Val  
 340 345 350  
 [0009] Leu Pro Glu Lys Asp Ser Trp Thr Val Asn Asp Ile Gln Lys Leu Val  
 355 360 365  
 Gly Lys Leu Ala Ala Ala Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val Tyr  
 370 375 380  
 Tyr Asp Pro Ser Lys Asp Leu Ile Ala Glu Ile Gln Lys Gln Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Gly Gln Trp Thr Tyr Gln Ile Tyr Ala Ala Ala Thr Lys Glu Leu Gln  
 405 410 415  
 Lys Gln Ile Thr Lys Ile Gln Asn Phe Arg Val Tyr Tyr Arg Asp Ser  
 420 425 430  
 Arg Asp Pro Leu Trp Lys Gly Pro Ala Lys Leu Leu Trp Ala Ala Ala  
 435 440 445  
 Lys Ile Ile Arg Asp Tyr Gly Lys Gln Met Ala Gly Asp Asp Cys Val  
 450 455 460  
 Ala Ala Ala Val Lys His His Met Tyr Ile Ser Lys Lys Ala Lys Gly  
 465 470 475 480  
 Trp Phe Tyr Arg His His Tyr Glu Ser Thr His Pro Arg Ala Ala Ala  
 485 490 495

Val Thr Lys Leu Thr Glu Asp Arg Trp Asn Lys Pro Gln Lys Thr Lys  
 500 505 510

Gly His Arg Ala Ala Ala Trp Leu Glu Ala Gln Glu Glu Glu Val  
 515 520 525

Gly Phe  
 530

- <210> 18
- <211> 1593
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成多核苷酸

- <220>
- <221> misc\_feature
- <223> 编码免疫原性多肽的核酸

<400> 18  
 gagaagatcc gcctgcgccc cggcggcaag aaaaagtaca agctgaagca catcgtgtgg 60  
 [0010] gcctcccgcg agctggagcg cttcgccgtg aaccccggcc tgctggagac ctccgagggc 120  
 tgcccgcaga tcctgggcca gctgcagccc tcctgcaga ccggctccga ggagctgaag 180  
 tcctgtaca acaccgtgac caccctgtac tgcgtgcacc agaagatcga ggtggccgcc 240  
 gccaaaggcct tctccccga ggtgatcccc atgttctcgc ccctggccgc cgccggccac 300  
 caggccgcca tgcagatgct gaaggaggcc gccgccatcg cccccgcca gatgcgcgag 360  
 cccccggct ccgacatgc cggcaccacc tccaccctgc aggagcagat cggttgatg 420  
 accaacaacc cccccatccc cgtgggcgag atctacaagc gctggatcat cctgggcctg 480  
 aacaagatcg tgcgatgta ctccccacc tccatgcgcg ccgcctacgt ggaccgcttc 540  
 tacaagacc tgcgcgccga gcaggccgcc gcctgccagg gcgtgggcgg ccccggccac 600  
 aagcccgcg tgctggccgc cgctgcacc gagcgcagg ccaacttct ggcaagatc 660  
 tggccctccc acaagggccg ccccggcaac ttctgcagt cccgcgccgc cgccaagatg 720  
 atcggcggca tcggcggtt catcaaggtg cgccagtac accagatcct gatcgagatc 780  
 tggggccaca aggccatcgg caccgtgctg gtgggccccca cccccgtgaa catcatcggc 840

	cgcaacctgc tgacctcagat cggtctgcacc ctgaacttcg ccgccctggt ggagatctgc	900
	accgagatgg agaaggagg caagatctcc aagatcgccg ccgccctgcg ctggggcttc	960
	accacccccg acaagaagca ccagaaggag ccccccttcc tgtggatggg ctacgagctg	1020
	caccccgaca agtggaccgt gcagcccatc gtgctgcccg agaaggactc ctggaccgtg	1080
	aacgacatcc agaagctggt gggcaagctg gccgccgcca tcctgaagga gcccgctgac	1140
	ggcgtgtact acgaccctc caaggacctg atcgccgaga tccagaagca gggccagggc	1200
[0011]	cagtggacct accagatcta cgccgccgcc accaaggagc tgcagaagca gatcaccaag	1260
	atccagaact tccgctgta ctaccgagac tcccgcgacc cctgtggaa gggccccgcc	1320
	aagctgctgt gggccgccgc caagatcacc cgcgactacg gcaagcagat gcccgccgac	1380
	gactgcgtgg ccgccgccgt gaagcaccac atgtacatct ccaagaaggc caaggctgg	1440
	ttctaccgcc accactacga gtccaccac ccccgcccg ccgccgtgac caagctgacc	1500
	gaggaccgct ggaacaagcc ccagaagacc aagggccacc gcgccgccgc ctggctggag	1560
	gccagaggag aggaagaggt gggtttctga tag	1593