

# **Broad-spectrum activity of bulevirtide against clinical isolates of HDV and recombinant pan-genotypic combinations of HBV/HDV**

Roberto Mateo, Simin Xu, Alex Shornikov, Tahmineh Yazdi, Yang Liu, Lindsey May, Bin Han, Dong Han, Ross Martin, Savrina Manhas, Christopher Richards, Caleb Marceau, Thomas Aeschbacher, Silvia Chang, Dmitry Manuilov, Julius Hollnberger, Stephan Urban, Tarik Asselah, Dzhamal Abdurakhmanov, Pietro Lampertico, Evguenia Maiorova, Hongmei Mo

## Table of contents

Table S1.....	2
Table S2.....	3
Table S3.....	4
Table S4.....	6

**Table S1. Percentage of HDAg-positive PHH cells after infection with HDV-1-8 enveloped with L-HBsAg from HBV GTA-H**

HBV GT	BLV EC <sub>50</sub> (nM)								HBV mean	HBV median
	HDV-1	HDV-2	HDV-3	HDV-4	HDV-5	HDV-6	HDV-7	HDV-8		
GTA	0.21 ± 0.03	0.17 ± 0.04	0.66 ± 0.33	0#	2.55 ± 0.07	4.19 ± 0.30	0.95 ± 0.38	3.75 ± 0.07	1.56	0.81
GTB	18 ± 5.63	8.27 ± 0.29	10.77 ± 3.60	2.27 ± 0.48	6.91 ± 0.21	9.84 ± 0.44	5.54 ± 0.25	4.38 ± 0.06	8.36	7.59
GTC	0.77 ± 0.14	0.39 ± 0.07	0.08 ± 0.04	0.02 ± 0.01	2.55 ± 0.28	0.54 ± 0.17	0.21 ± 0.04	3.20 ± 0.09	0.97	0.47
GTD	10.1 ± 5.54	0.53 ± 0.03	12.40 ± 2.27	0.05 ± 0.0	1.45 ± 0.27	2.07 ± 0.35	0.30 ± 0.03	1.94 ± 0.10	3.60	1.70
GTE	2.76 ± 0.27	6.60 ± 0.57	6.96 ± 1.60	0.47 ± 0.01	34.42 <sup>a</sup>	24.77 <sup>a</sup>	25.14 ± 3.68	11.36 ± 1.25	14.06	9.16
GTF	1.19 ± 0.43	0.02 ± 0.01	1.96 ± 0.33	0	0.38 ± 0.16	0	0.08 ± 0.02	4.09 ± 0.23	1.29	0.79
GTG	13.3 ± 4.68	0.86 ± 0.11	6.40 ± 0.41	0.36 ± 0.14	24.94 <sup>a</sup>	3.88 ± 1.16	12.85 ± 4.53	4.00 ± 0.08	8.32	5.20
GTH	1.57 ± 0.47	0.08 ± 0.04	5.40 ± 0.40	0	0.52 ± 0.13	0	0.03 ± 0.01	3.53 ± 0.03	1.39	0.30
HDV mean	6.09	2.12	5.58	0.45	9.21	6.47	5.64	4.53		
HDV median	2.16	0.46	5.90	0.05	2.55	3.88	0.63	3.88		

<sup>a</sup> Assay used 40 µl of input viral inoculum (N=1)



**Table S3. Sequence alignment of BLV sequence with the most common clinical isolates of HBV genotypes A-D**

Position	Average EC50 (nM) <sup>a</sup>	15	20	25	30	35	40	45	50	55	
BLV Sequence	-	GTN	LSVPN	PLGFF	PDHQL	DPAFG	ANSNN	PDWDF	NPNKD	HWPEA	NKVG
<b>GTA Consensus</b>	0.65 <sup>b</sup>	.	.	.	.	.	.	.	I	.	A . Q .
HBVA.1-HDV1	0.17	.	A .	.	.	L . R .	.	.	V .	.	Q . Q .
HBVA.2-HDV1	0.88	.	.	.	.	.	.	.	I	.	Q . Q .
<b>GTB Consensus</b>	0.90 <sup>b</sup>	.	.	.	.	K . . E . . . .	.	L . H . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.1-HDV1	0.47	.	A .	.	.	L . R . . E . . . .	.	L . H . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.2-HDV1	0.74	.	.	.	L .	.	K . . D . . . .	L . H . T . DS . . . .	.	.	.
HBVB.3-HDV1	0.55	.	.	.	L .	.	K . . D . . . .	L . H . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.4-HDV1	0.42	.	.	.	.	.	K . . D . . . .	L . H . Y . DS . . . .	.	.	.
HBVB.5-HDV1	0.41	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	QH . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.6-HDV1	0.93	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	L . Y . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.7-HDV1	0.67	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	L . Y . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.8-HDV1	n/a	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	L . H . T . D . . . .	.	.	.
HBVB.9-HDV1	0.68	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	L . Y . N . D . . . .	.	.	.
HBVB.10-HDV1	0.43	.	.	.	.	.	K . . E . . . .	L . H . N . N . . . .	.	.	.
<b>GTC Consensus</b>	0.46 <sup>a</sup>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Q .
HBVC.1-HDV1	0.47	.	A .	.	.	L . R .	.	.	.	P . . . .	Q .
HBVC.2-HDV1	0.21	.	A .	.	.	L . R .	.	.	.	P . . . .	HQ .
HBVC.3-HDV1	0.71	.	.	.	L .	.	.	.	.	.	Q .
HBVC.4-HDV1	0.24	.	A .	.	.	L . R .	.	.	.	P . . . .	Q .
HBVC.5-HDV1	0.45	.	.	.	.	G . . . .	R . . . .	.	.	Q . A . Q .	.
HBVC.6-HDV1	0.28	.	.	.	G .	.	.	L . . . .	.	Q . A . HQ .	.
HBVC.7-HDV1	0.88	.	.	.	L .	.	.	.	.	P . . . .	WQ .
HBVC.8-HDV1	0.29	.	.	.	G .	.	.	.	.	Q . A . Q .	.
HBVC.9-HDV1	n/a	.	.	.	.	.	.	.	.	Q . . . .	Q .

<b>HBVC.10- HDV1</b>	0.26	..... G. .... Q. . A. . Q. .
<b>GTD Consensus</b>	0.49 <sup>a</sup>	Q. . . TS. .... R . . TA. .... T . . D. ....
<b>HBVD.1- HDV1</b>	0.29	Q. . . TS. .... K . . TA. .... P . . D. ....
<b>HBVD.2- HDV1</b>	0.2	Q. . . TS. .... R . . TA. .... T . . N. ....

<sup>a</sup> Average of two replicate values is shown (N=2)

<sup>b</sup> EC<sub>50</sub> for representative sequences for HBV genotypes A-D were measured as described in Table 1

n/a: EC<sub>50</sub> values not available

**Table S4. Subject clinical, virological and biochemical information for baseline plasma samples from participants described in this study**

Subject ID	Country <sup>a</sup>	HBV GT	HDV GT	Log10 HDV RNA [IU/mL]	HBV DNA [IU/mL]	Log10 HBsAg [IU/mL]	EC <sub>50</sub>	ALT [U/mL]
1	RUS	D	1	4.81	<10	3.18	0.37	ND
2	RUS	D	1	4.74	<10	3.52	0.22	ND
3	RUS	D	1	7.01	22	3.08	0.69	ND
4	RUS	D	1	5.21	15	3.92	0.26	ND
5	RUS	D	1	6.53	26	3.88	0.25	ND
6	RUS	D	1	6.64	10	4.08	0.16	ND
7	RUS	A	1	6.52	522	3.73	0.57	ND
8	RUS	D	1	7.01	60	4.23	0.68	ND
9	RUS	D	1	6.21	22	3.40	0.19	ND
10	RUS	D	1	4.01	<10	2.85	0.23	439
11	FRA	A	1	5.23	20	3.96	0.77	ND
12	FRA	E	5	5.85	768	4.18	0.35	ND
13	FRA	A	6	4.13	16	3.45	0.70	59
14	FRA	E	5	6.37	ND	3.79	0.72	76
15	RUS	D	1	3.75	14	3.91	0.40	81
16	RUS	D	1	4.49	71	4.00	0.41	113
17	RUS	D	1	5.04	19	3.76	0.24	302
18	RUS	D	1	6.55	13	4.48	0.27	104
19	RUS	D	1	7.46	11	4.15	1.27	94
20	RUS	D	1	5.69	12	3.76	0.67	42
21	RUS	D	1	4.56	12	3.83	0.47	45
22	RUS	D	1	7.06	172	4.18	0.88	70
23	RUS	D	1	4.92	<10	2.49	0.29	335
24	RUS	D	1	4.15	<10	3.91	0.47	49
25	RUS	D	1	6.52	28	4.23	0.27	95
26	RUS	D	1	3.78	66	3.76	0.24	ND
27	RUS	D	1	6.03	93	ND	0.87	ND
28	RUS	D	1	4.83	21	3.77	0.50	82
29	RUS	D	1	6.49	16	2.70	0.31	133
30	RUS	D	1	4.83	10	3.66	0.43	36
31	RUS	D	1	5.56	185	3.32	0.42	82
32	RUS	D	1	4.97	43333	3.90	0.39	193
33	RUS	D	1	4.61	<10	3.75	0.51	91
34	RUS	D	1	7.49	22	4.30	0.43	285
35	RUS	D	1	4.79	12	3.95	0.32	40
36	RUS	D	1	3.86	10	2.54	0.34	64
37	RUS	D	1	5.27	<10	3.57	0.80	39
38	RUS	D	1	3.90	57	3.69	0.22	212
39	RUS	D	1	5.58	3318	4.46	0.32	123

40	RUS	D	1	5.50	39	4.18	0.26	145
41	RUS	D	1	6.05	148	4.43	0.28	273
42	RUS	D	1	3.84	11	3.04	0.49	273
43	RUS	D	1	5.40	<10	4.11	0.20	107
44	RUS	D	1	4.01	<10	4.11	0.42	ND
45	RUS	D	1	5.38	317	3.36	0.39	ND
46	RUS	D	1	5.28	13	3.30	0.43	73
47	RUS	D	1	5.16	<10	3.94	0.25	125
48	RUS	D	1	6.08	418	4.28	0.35	54
49	RUS	D	1	7.04	3343101	3.99	1.27	210
50	RUS	D	1	4.39	26	3.58	0.30	38
51	RUS	D	1	6.06	125	4.15	0.31	141
52	RUS	D	1	6.12	101	4.20	0.23	101
53	RUS	D	1	5.63	17	3.91	0.28	97
54	RUS	D	1	6.19	152	3.59	0.45	130
55	RUS	D	1	2.27	6840	3.61	0.79	51
56	RUS	D	1	3.54	<10	3.69	0.26	84
57	RUS	D	1	7.11	<10	3.65	0.58	88
58	RUS	D	1	5.22	11	3.65	0.24	103
59	RUS	D	1	6.08	454	3.73	0.25	54
60	RUS	D	1	2.68	81	3.48	0.55	64
61	RUS	D	1	5.02	<10	4.23	0.09	101
62	RUS	D	1	5.16	<10	4.00	0.53	57
63	RUS	D	1	5.75	<10	3.92	0.29	80
64	RUS	D	1	6.12	<10	3.69	0.34	52
65	RUS	D	1	6.36	274	3.65	0.49	184
66	RUS	D	1	6.61	22	4.30	0.29	ND
67	RUS	D	1	5.04	14	3.89	0.28	25
68	RUS	D	1	4.46	12	3.59	0.31	40
69	RUS	A	1	6.14	<10	3.26	0.38	239
70	RUS	D	1	5.81	737	3.93	0.51	ND
71	RUS	D	1	5.62	16	3.99	0.30	ND
72	RUS	D	1	4.89	<10	2.74	0.24	136
73	RUS	D	1	4.81	2152113	4.36	0.41	ND
74	RUS	D	1	5.52	<10	3.54	0.25	76
75	RUS	D	1	4.08	56	3.82	0.40	43
76	RUS	D	1	4.34	16	3.67	0.25	ND
77	RUS	D	1	5.11	54	4.00	0.22	ND
78	RUS	D	1	5.23	<10	4.43	0.18	77
79	RUS	D	1	4.82	17	3.64	0.28	ND
80	DEU	A	1	5.65	20	3.34	0.50	120
81	DEU	D	1	4.52	<10	3.23	0.32	55
82	DEU	D	1	6.02	23	4.26	0.26	74
83	DEU	D	1	5.52	<10	3.87	0.16	77
84	DEU	D	1	4.44	518	4.28	0.21	114
85	DEU	D	1	5.44	<10	2.92	0.20	254
86	DEU	D	1	5.39	23	4.08	0.19	74
87	DEU	D	1	4.49	<10	3.95	0.16	74

88	DEU	D	1	5.74	<10	4.15	0.20	197
89	DEU	D	1	6.83	<10	4.04	0.74	63
90	DEU	D	1	3.60	11	3.18	0.24	124
91	DEU	D	1	5.01	21	3.95	0.23	113
92	DEU	D	1	3.49	<10	ND	0.30	ND
93	DEU	D	1	6.32	166	ND	0.35	ND
94	DEU	D	1	4.30	<10	2.89	0.65	289
95	DEU	D	1	5.78	42	4.20	0.52	247
96	DEU	E	5	4.54	27	3.83	0.36	ND
97	DEU	D	1	4.54	<10	2.32	0.29	128
98	DEU	D	1	5.33	<10	2.76	0.25	266
99	ITA	D	1	3.61	170	2.34	0.35	63
100	ITA	D	1	5.22	23	3.56	0.22	57
101	ITA	D	1	5.22	18	3.30	0.39	90
102	ITA	D	1	7.00	13	3.36	0.80	102
103	ITA	D	1	5.84	<10	3.80	0.23	65
104	ITA	D	1	5.38	10	4.00	0.43	59
105	ITA	D	1	6.41	14	4.11	0.33	131
106	ITA	D	1	5.41	<10	3.18	0.39	191
107	ITA	D	1	5.46	12	4.04	0.52	36
108	ITA	D	1	7.21	35	4.20	1.08	245
109	ITA	D	1	6.21	<10	3.91	0.47	146
110	ITA	D	1	3.73	<10	3.51	0.33	116
111	ITA	D	1	3.26	<10	3.79	0.22	76
112	ITA	D	1	5.93	<10	3.69	0.36	161
113	ITA	D	1	4.28	<10	3.83	0.30	39
114	ITA	D	1	4.75	61	3.65	0.41	ND
115	SWE	A	1	4.48	42	3.49	0.50	ND
116	CIV	A	1	ND	ND	ND	0.29	144
117	CIV	A	5	ND	<10	ND	0.23	36
118	CIV	E	5	ND	490	ND	0.55	42
119	MDA	A	1	ND	<10	ND	0.18	206
120	RUS	D	1	ND	<10	ND	0.10	19
121	CMR	E	1	ND	15100	ND	0.79	72
122	ROU	A	1	ND	ND	ND	0.41	226
123	RUS	D	2	ND	ND	ND	0.24	ND
124	RUS	A	1	ND	ND	ND	0.27	ND
125	FRA	C	1	ND	<20	ND	0.13	60
126	FRA	E	1	ND	27	ND	0.66	35
127	ITA	B	1	ND	ND	ND	0.45	ND
128	ITA	A	1	ND	ND	ND	0.82	ND

<sup>a</sup> RUS = Russia; FRA = France; DEU = Germany; ITA = Italy; SWE = Sweden; CIV = Cote D'Ivoire; MDA = Moldova; CMR = Cameroon; ROU = Romania