

(52) CPC특허분류

G01N 33/6896 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
G01N 2800/52 (2021.08)

(72) 발명자

롱, 후아

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘엘
씨 내

시디퀴, 오메르 리즈완

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘엘
씨 내

로센탈, 아르논

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘엘
씨 내

예, 펠릭스 리지아

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘엘
씨 내

잭슨, 샘

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 불러바드 131 스위트 600 알렉터 엘엘
씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

개체에게 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나, 질환 또는 손상의 진행을 지연시키는 방법으로서, 항-TREM2 항체가 작용제인, 방법.

청구항 2

개체에게 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나, 질환 또는 손상의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 항체가 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서:

(i) HVR-H1이 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2가 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3이 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1이 아미노산 서열 RSSQLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2가 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, 그리고 HVR-L3이 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하고; 또는

(ii) HVR-H1이 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2가 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3이 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1이 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2가 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, 그리고 HVR-L3이 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 용량은 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg인, 방법.

청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 또는 약 60 mg/kg인, 방법.

청구항 5

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 청구항 4 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 매주 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 15 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 25 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 30 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 35 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 40 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 45 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 50 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 55 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 청구항 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 약 60 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, 그리고 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는, 방법.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열

RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, 그리고 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는, 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 16 또는 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖는, 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG1 이소형을 가지며, 잔기 위치 P331S 및 E430G에 Fc 영역의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른, 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 18 또는 청구항 21 내지 청구항 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는:

- a. 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- b. 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 16 또는 청구항 19 내지 청구항 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는:

- a. 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는
- b. 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 24 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 손상은 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 및 타우병증 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 손상은 알츠하이머병인, 방법.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 16점 내지 약 28점의 간이-정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수를 갖는, 방법.

청구항 28

청구항 26 또는 청구항 27에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 0.5, 1.0, 또는 2.0의 임상 치매 척도-전체 점수(Clinical Dementia Rating-Global Score, CDR-GS)를 갖는, 방법.

청구항 29

청구항 26 내지 청구항 28 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드-PET 스캔을 갖는, 방법.

청구항 30

청구항 26 내지 청구항 29 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 콜린에스테라제 억제제 및/또는 메만틴 요법을 투여받고 있는, 방법.

청구항 31

청구항 26 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 알츠하이머병의 증상을 갖는, 방법.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 증상은 경도 인지 장애 및/또는 경도 치매인, 방법.

청구항 33

청구항 26 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 알츠하이머병의 증상을 갖지 않는, 방법.

청구항 34

청구항 1 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 TREM2의 돌연변이에 대해 이형접합성 또는 동형접합성인, 방법.

청구항 35

청구항 1 내지 청구항 34 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 잔기 위치 R47H, R62H, 또는 둘 모두에 인간 TREM2 단백질의 아미노산 치환을 포함하는, 방법.

청구항 36

청구항 1 내지 청구항 35 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는, 방법.

청구항 37

청구항 1 내지 청구항 36 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준의 적어도 약 30% 감소를 초래하는, 방법.

청구항 38

청구항 1 내지 청구항 37 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준의 적어도 약 40% 감소를 초래하는, 방법.

청구항 39

청구항 37 또는 청구항 38에 있어서, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준 감소는 항-TREM2 항체의 투여 후 약 2일에 존재하는, 방법.

청구항 40

청구항 37 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준은 전기화학발광 분석을 사용하여 개체로부터 수득된 뇌척수액 샘플에서 측정되는, 방법.

청구항 41

청구항 1 내지 청구항 40 중 어느 한 항에 있어서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준의 적어도 약 5% 증가를 초래하는, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항-TREM2 항체의 투여 후 약 2일에 존재하는, 방법.

청구항 43

청구항 41 또는 청구항 42에 있어서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준은 ELISA 분석을 사용하여 개체로부터 수득된 뇌척수액 샘플에서 측정되는, 방법.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 43 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액의 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

청구항 1 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액의 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 46

청구항 1 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준은 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영을 사용하여 측정되는, 방법.

청구항 48

청구항 1 내지 청구항 47 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 하나 이상의 뇌 이상을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 49

청구항 48에 있어서, 상기 하나 이상의 뇌 이상은 자기 공명 영상을 사용하여 측정되는, 방법.

청구항 50

청구항 48 또는 청구항 49에 있어서, 상기 하나 이상의 뇌 이상은 뇌 용적인, 방법.

청구항 51

청구항 1 내지 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서, APOE, TREM2, CD33, TMEM106b, 및 CLUSTERIN으로 이루어진 군으로부터 선택된 개체에서 하나 이상의 유전자의 변경 존재를 검출하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 52

청구항 1 내지 청구항 51 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커는 신경섬유 경(light)인, 방법.

청구항 54

청구항 1 내지 청구항 53 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 55

청구항 1 내지 청구항 54 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 A β 40, A β 42, pTau, 및/또는 전체 타우인, 방법.

청구항 57

청구항 1 내지 청구항 56 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 1회 이상의 임상 평가의 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 1회 이상의 임상 평가는 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수, 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 임상 치매 척도 박스 총합(Clinical Dementia Rating Sum of Boxes, CDR-SB), 또는 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 58

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서의 타우 또는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상 평가를 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 59

청구항 1 내지 청구항 58 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 손상은 알츠하이머병이고, 여기서 알츠하이머병은 초기 알츠하이머병인, 방법.

청구항 60

청구항 59에 있어서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 뇌 아밀로이드증을 갖고, 여기서 뇌 아밀로이드증은 개체로부터 획득된 뇌척수액 샘플에서, 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의해 평가되는, 방법.

청구항 61

청구항 59 또는 청구항 60에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 22점의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는, 방법.

청구항 62

청구항 59 내지 청구항 61 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 0.5 내지 약 1.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS)를 갖는, 방법.

청구항 63

청구항 59 내지 청구항 62 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 85 이하의 지연 기억 지수에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS DMI) 점수를 갖는, 방법.

청구항 64

청구항 59 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는, 방법.

청구항 65

청구항 59 내지 청구항 64 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 1회 이상의 임상 평가의 점수를 결정하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 1회 이상의 임상 평가는 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB), 간이-정신 상태 검사(MMSE), 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합 테스트(RBANS), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도-13(ADAS-Cog13), 경도 인지 장애에 적응된 알츠하이머병 협동 연구-일상 활동(ADCS-ADL-MCI), 및 알츠하이머병 종합 점수(ADCOMS)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

청구항 59 내지 청구항 65 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 자기 공명 영상(MRI)에 의해, 또는 개체로부터 수득된 혈액 샘플, 혈장 또는 뇌척수액에서 측정되는, 방법.

청구항 67

청구항 59 내지 청구항 66 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서의 타우 또는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상 평가를 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 68

청구항 59 내지 청구항 67 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서 1회 이상의 언어 평가를 수행하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 69

청구항 1 내지 청구항 6 및 청구항 17 내지 청구항 68 중 어느 한 항에 있어서, (a) 용량은 약 15 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.63일이거나; (b) 용량은 약 30 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 7.44일이거나; (c) 용량은 약 45 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.40일이거나; 또는 (d) 용량은 약 60 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 9.93일인, 방법.

청구항 70

개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법.

청구항 71

청구항 70에 있어서, 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 72

청구항 71에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준이 감소되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 73

개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법.

청구항 74

청구항 73에 있어서, 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 76

개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법.

청구항 77

청구항 76에 있어서, 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 78

청구항 77에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 79

개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법.

청구항 80

청구항 79에 있어서, 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 81

청구항 80에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 82

개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오펀틴의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법.

청구항 83

청구항 82에 있어서, 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오펀틴의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 84

청구항 83에 있어서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오펀틴의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오펀틴의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정되는, 방법.

청구항 85

청구항 70 내지 청구항 84 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-TREM2 항체는 작용제인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 출원은 2020년 4월 3일에 출원된 미국 가출원 63/005,130호, 및 2020년 9월 17일에 출원된 미국 가출원 63/079,810호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] ASCII 텍스트 파일 형태의 서열 목록 제출
- [0004] ASCII 텍스트 파일 형태의 하기 제출 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능한 형식(CRF)(파일명: 735022003540SEQLIST.TXT, 기록일: 2021년 3월 30일, 크기: 88 KB).
- [0005] 기술분야
- [0006] 본 개시내용은 항-TREM2 항체의 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 알츠하이머병(AD)은 퇴행성 뇌 질환이며, 미국에서 치매의 가장 흔한 원인이며, 대략 550만 명의 미국인에게 영향을 미치고 있다. 전 세계적으로 5천만 명의 사람들이 치매를 앓고 있으며, 이 유병률은 2050년까지 3배로 증가할 것으로 예상된다. 미국의 10대 사망 원인 중, AD는 예방, 감속 또는 치료를 위한 적절한 치료법이 없는 이환율 및 사망률의 유일한 주요 원인이다 (2017 Alzheimer's Association Report). 아세틸콜린에스테라제 억제제(예를 들어 도네페질) 및 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체 길항제(예를 들어 메만틴)와 같은 AD에 대한 현재 치료법은 AD 환자의 인지 및 거동 매개변수에 약간의 일시적인 이점을 나타내지만, 질환의 진행을 늦추거나 중단시키지 않는다(Cummings (2004) N Engl J Med, 351:56-67).
- [0008] 최근 연구는 면역글로불린-유사 수용체인, 골수 세포 상에서 발현된 트리거링 수용체-2(TREM2)가 AD에서 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하였다. 예를 들어, *TREM2* 유전자의 이형접합 돌연변이는 AD의 위험을 최대 3배까지 증가시키고(Guerreiro 등 (2013), N Engl J Med, 368:117-127; Jonsson 등 (2013) N Engl J Med, 368:107-116), 뇌 용적이 감소하는 속도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다(Rajagopalan 등 (2013) N Engl J Med, 369:1565-1567). 이형접합 *TREM2* 돌연변이를 가진 AD 없는 개체조차도 2개의 정상 *TREM2* 대립유전자를 가진 개체와 비교하여 손상된 인지를 보인다. AD 병리학의 맥락에서, *TREM2* 발현은 아밀로이드 병리학에 영향을 미치고, 신경염 이영양증, 타우(tau) 과인산화 및 응집을 조절하고, 시냅스 및 뉴런 손실에 영향을 미친다(Jay 등 (2017) Mol Neurodegener, 12(1):56). 또한, *TREM2*는 플라크 주변 타우 병리의 발달을 제한하는 데 핵심 역할을 하는 것으로 나타났다(Leyns 등 (2019) Nat Neurosci, PMID: 31235932). 최근의 마우스 유전 모델 연구는 또한 AD에서 *TREM2*의 핵심 역할을 강력하게 뒷받침하며, *TREM2*의 손실 또는 결핍은 병리 증가와 관련이 있다(Cheng-Hathaway 등 (2018) Mol Neurodegener, 13(1):29; Wang 등 (2015) Cell, 160:1061-1071; Wang 등 (2016) J Exp Med, 213:667-675; Yuan 등 (2016) Neuron, 90:724-739; Jay 등 (2017) J Neurosci, 37:637-647).
- [0009] *TREM2*는 미세아교세포를 포함하는 골수 계통 세포에서 주로 발현된다(Colonna 및 Wang (2016) Nat Rev Neurosci, 17:201-207). 미세아교세포는 중추 신경계의 상주 대식세포로, 적절하게 활성화되면, 식작용을 통한 세포 잔해의 제거 뿐만 아니라 성장 인자의 분비를 촉진하는 것과 같은 그들의 하우스키핑 기능을 통해 알츠하이머병에서 중요한 보호 역할을 하는 것으로 생각된다. *TREM2* 발현은 미세아교세포의 화학주성 및 식작용을 조절하고, 미세아교세포의 세포 생존, 증식, 및 분화를 향상시키는 것으로 나타났다. 또한, *TREM2*는 노화된 뇌에서 미세아교세포의 영양 기능을 유지하는 데 필요하다는 것이 잘 알려져 있으며, 동물 연구에서는 *TREM2* 경로를 포함하는, AD의 모델에서 발견되는 노화된 미세아교세포 표현형과 미세아교세포의 분자 서명 사이에 중첩이 존재함을 보여주었다(Krasemann 등 (2017) Immunity, 47(3):566-581). 이러한 발견은 *TREM2*의 활성화가 AD 병리를 개선하고, 선천 면역계의 활성화를 통해 인지 기능의 개선을 초래할 수 있음을 시사한다.
- [0010] 따라서, 예를 들어, *TREM2*를 표적으로 하는 작용 항체를 사용하여 선천 면역계(예를 들어, 미세아교세포의 활성화)의 활성화를 통해 AD 및 기타 신경퇴행성 질환을 치료하는 신규한 방법에 당업계에 필요하다.

- [0011] 특허, 특허 출원 및 공보들을 포함하여 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0012] 발명의 내용
- [0013] 본 개시내용은 일반적으로 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 모노클로날, 키메라, 인간화 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0014] 한 양태에서, 개체에게 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나, 질환 또는 손상의 진행을 지연시키는 방법으로서, 항-TREM2 항체가 작용제인, 방법이 본원에 제공된다. 추가 양태에서, 개체에게 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 단계를 포함하는 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나, 질환 또는 손상의 진행을 지연시키는 방법으로서, 상기 항체가 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서: (i) HVR-H1이 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2가 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3이 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1이 아미노산 서열 RSSQLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2가 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, 그리고 HVR-L3이 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하고; 또는 (ii) HVR-H1이 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2가 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3이 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1이 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2가 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, 그리고 HVR-L3이 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0015] 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 또는 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 매주 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 15 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 20 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 25 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 30 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 35 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 40 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 45 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 50 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 55 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 약 60 mg/kg의 용량으로 4주마다 약 1회 투여된다.
- [0016] 일부 구현예에서, 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, 그리고 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, 그리고 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖는다.
- [0019] 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 이소형을 가지며, 잔기 위치 P331S 및 E430G에 Fc 영역의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.

- [0020] 일부 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0021] 일부 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 동반한 성인-발병 백질뇌병증, 또는 타우병증 질환으로부터 선택된다.
- [0023] 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 16점 내지 약 28점의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 0.5, 1.0, 또는 2.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드-PET 스캔을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 콜린에스테라제 억제제 및/또는 메만틴 요법을 투여받고 있다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 알츠하이머병의 증상을 갖는다. 일부 구현예에서, 증상은 경도 인지 장애 및/또는 경도 치매이다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 알츠하이머병의 증상을 갖지 않는다.
- [0024] 일부 구현예에서, 개체는 TREM2의 돌연변이에 대해 이형접합성 또는 동형접합성이다. 일부 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H, R62H, 또는 둘 모두에 인간 TREM2 단백질의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는다.
- [0026] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준의 적어도 약 30% 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준의 적어도 약 40% 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준 감소는 항-TREM2 항체의 투여 후 약 2일에 존재한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준은 전기화학발광 분석을 사용하여 개체로부터 취득된 뇌척수액 샘플에서 측정된다.
- [0027] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준의 적어도 약 5% 증가를 초래한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항-TREM2 항체의 투여 후 약 2일에 존재한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준은 ELISA 분석을 사용하여 개체로부터 취득된 뇌척수액 샘플에서 측정된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액의 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액의 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준은 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 타우의 수준을 측정함으로써 평가된, 개체의 뇌에서의 타우 부하를 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌에서의 타우 수준은 타우-양전자 방출 단층촬영을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 하나 이상의 뇌 이상을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 뇌 이상은 자기 공명 영상을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 뇌 이상은 뇌 용적이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌 용적을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 뇌 용적은 자기 공명 영상을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 뇌 용적은 용적 자기 공명 영상을 사용하여 측정된다.

- [0030] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 APOE, TREM2, CD33, TMEM106b, 또는 CLUSTERIN으로부터 선택된 개체에서 하나 이상의 유전자의 변형 존재를 검출하는 단계를 포함한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 신경염증의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0033] 일부 구현예에서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커는 신경섬유 경(light)이다.
- [0034] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 mRNA 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 단백질 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 sTREM2 또는 sCSF1R의 단백질 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다.
- [0035] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 A β 42, A β 40, 전체 타우(total tau), pTau, 신경섬유 경, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 A β 40, A β 42, pTau, 및/또는 전체 타우이다.
- [0036] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈장 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커는 CSF1R, IL1RN, YKL40 및/또는 오스테오폰틴이다.
- [0037] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 1회 이상의 임상 평가의 점수를 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 1회 이상의 임상 평가는 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수, 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB), 또는 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)로부터 선택된다.
- [0038] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서의 타우 또는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상 평가를 수행하는 단계를 포함한다.
- [0039] 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 알츠하이머병이고, 여기서 알츠하이머병은 초기 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 뇌 아밀로이드증을 갖고, 여기서 뇌 아밀로이드증은 개체로부터 획득된 뇌척수액 샘플에서, 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 22점의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 0.5 내지 약 1.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 85 이하의 지연 기억 지수에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS DMI) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 1회 이상의 임상 평가의 점수를 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 1회

이상의 임상 평가는 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB), 간이-정신 상태 검사(MMSE), 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도-13(ADAS-Cog13), 경도 인지 장애에 적용된 알츠하이머병 협동 연구-일상 활동(ADCS-ADL-MCI), 및 알츠하이머병 종합 점수(ADCOMS)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 본원에 기재된 임의의 바이오마커를 포함하지만 이에 제한되지 않는 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 자기 공명 영상(MRI)에 의해, 또는 개체로부터 수득된 혈액 샘플, 혈장 또는 뇌척수액에서 측정된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서의 타우 또는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상 평가를 수행하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 또한 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체에서 1회 이상의 언어 평가를 수행하는 단계를 포함한다.

[0040] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (a) 용량은 약 15 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.63일이거나; (b) 용량은 약 30 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 7.44일이거나; (c) 용량은 약 45 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.40일이거나; 또는 (d) 용량은 약 60 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 9.93일이다.

[0041] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터 수득한 샘플에 대해 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 수행하는 단계를 추가로 포함한다.

[0042] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액 샘플내 가용성 TREM2의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액 샘플내 가용성 TREM2의 수준이 감소되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0043] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준이 감소되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0044] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0045] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0046] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수

액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0047] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준이 증가되는 경우 항-TREM2 항체는 개체에서 활성인 것으로 결정된다.

[0048] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 A β 42, A β 40, 전체 타우, pTau, 신경섬유 경, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0049] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커는 CSF1R, IL1RN, YKL40, 및/또는 오스테오폰틴이다.

[0050] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커는 NfL을 포함한다.

[0051] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준의 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 mRNA 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 단백질 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈장, 또는 혈액 샘플내 sTREM2 또는 sCSF1R의 단백질 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다.

[0052] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 아밀로이드 부하 수준을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 개체의 뇌에서의 아밀로이드 부하 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다.

[0053] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 타우의 수준을 측정함으로써 평가된, 개체의 뇌에서의 타우 부하를 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 개체의 뇌에서의 타우 수준에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다.

[0054] 또 다른 양태에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌 용적을 측정하는 단계를 포함하는, 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료를 모니터링하는 방법은 또한 개체의 뇌 용적에 기반하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다.

[0055] 치료를 모니터링하는 상기 방법 중 임의의 방법에서, 항-TREM2 항체는 작용제이다.

도면의 간단한 설명

[0056] **도 1**은 건강한 참가자에게는 단일 상승 용량으로, 그리고 경증 내지 중등도 AD를 갖는 참가자에게는 다중 용량으로 투여할 경우, AT.1FM의 안전성, 내약성, 약동학(PK), 및 약력학(PD)을 평가하는 실시예 1에 기재된 1상 연구의 다이어그램을 나타낸다. SAD=단일 상승 용량; MD=다중 용량. 화살표는 지시된 용량으로의 AT.1FM의 투여를 나타낸다. 활성 약물(AT.1FM)을 투여받은 참가자 대 위약을 투여받은 참가자의 비율은 각 코호트(활성 약물:위약)에 대해 제공된다. 별표(*)는 뇌척수액(CSF) 기준선 샘플(SAD 코호트 F, G, H, I, K 및 N; MD 코호트 J, L 및 M)을 얻기 위해 요추 천자가 수행되었음을 나타낸다. 더하기 기호(+)는 오픈-라벨 코호트를 나타낸다.

도 2는 실시예 1 및 2에 기재된 1상 연구의 SAD 단계에 대한 안전성 결과를 제공한다. TEAE=치료 유발 유해 사례; SAE=중증 유해 사례; "disc."= 중단. 별표(*)는 연구 치료와 관련 없는 이상성 손상 사례를 나타낸다.

도 3a-3b는 실시예 1 및 2에 기재된 연구의 SAD 단계에서 참가자의 뇌척수액(CSF)에서의 가용성 TREM2(sTREM2) 및 가용성 CSF1R(sCSF1R) 수준에 대한 AT.1FM의 효과를 평가한 실험 결과를 보여준다. **도 3a**는 CSF에서의 기준선 sTREM2 수준과 비교하여, 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약의 투여 2일 후 CSF에서의 sTREM2의 수준 변화 퍼센트를 나타낸다. **도 3b**는 CSF에서의 기준선 sCSF1R 수준과 비교하여, 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약의 투여 2일 후 CSF에서의 sCSF1R의 수준 변화 퍼센트를 나타낸다.

도 4는 AT.1FM 또는 위약을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 sTREM2의 수준을 나타낸다. CSF에서의 sTREM2 수준의 기준선(평균±표준 편차)으로부터의 변화 퍼센트는 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약 투여 후 2일(D2) 및 12일(D12)에 제공된다.

도 5는 AT.1FM 또는 위약을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 가용성 CSF1R(sCSF1R)의 수준을 나타낸다. CSF에서의 sCSF1R 수준의 기준선(평균±표준 편차)으로부터의 변화 퍼센트는 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약 투여 후 2일(D2) 및 12일(D12)에 제공된다.

도 6는 AT.1FM 또는 위약을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 YKL40의 수준을 나타낸다. CSF에서의 YKL40 수준의 기준선(평균±표준 편차)으로부터의 변화 퍼센트는 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약 투여 후 2일 및 12일에 제공된다.

도 7는 AT.1FM 또는 위약을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 IL-1RA의 수준을 나타낸다. CSF에서의 IL-1RA 수준의 기준선(평균±표준 편차)으로부터의 변화 퍼센트는 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약 투여 후 2일 및 12일에 제공된다.

도 8는 AT.1FM 또는 위약을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 오스테오폰틴(OPN)의 수준을 나타낸다. CSF에서의 OPN 수준의 기준선(평균±표준 편차)으로부터의 변화 퍼센트는 지시된 용량의 AT.1FM 또는 위약 투여 후 2일 및 12일에 제공된다.

도 9는 건강한 인간 지원자의 CSF에서의 AT.1FM의 농도를 나타낸다. CSF에서의 AT.1FM의 농도(ng/mL; 평균 + 표준 편차)는 지시된 용량의 AT.1FM 투여 후 2일 및 12일에 제공된다.

도 10a-10b는 AT.1FM 또는 대조군을 투여받은 비-인간 영장류의 전두엽 피질 및 해마에서의 TREM2 단백질의 농도를 나타낸다. 비-인간 영장류에게 총 5회 용량에 대해 매주 1회 정맥내로 지시된 용량으로 대조군 또는 AT.1FM이 투여되었다. **도 10a**는 AT.1FM 또는 대조군의 5차 투여 후 48시간에 전두엽 피질에서의 TREM2 단백질 농도(평균±평균의 표준 오차)를 나타낸다. **도 10b**는 AT.1FM 또는 대조군의 5차 투여 후 48시간에 해마에서의 TREM2 단백질 농도(평균±평균의 표준 오차)를 나타낸다. **도 10a-10b**에서, 조직 단백질 농도에 대해 측정이 정규화되었다(용량 그룹 당 N=6, *, p<0.05; ***, p<0.001; ****, p<0.0001 일원 ANOVA에 의함).

도 11은 3주 동안 매주 1회 AT.1FM 또는 대조군을 투여받은 비-인간 영장류의 CSF에서의 sTREM2 수준을 나타낸다. CSF에서의 sTREM2 수준(기준선의 퍼센트; 평균±평균의 표준 오차)은 대조군 또는 AT.1FM의 1차 투여 후 표시된 시간(시간)에 제공된다. 화살표는 대조군 또는 AT.1FM의 투여 시간을 나타낸다.

도 12는 총 3회 용량(그룹당 N=5)에 대해 2개월 동안 월1회 AT.1FM 또는 대조군을 투여받은 비-인간 영장류의 CSF에서의 오스테오폰틴 수준을 나타낸다. CSF에서의 오스테오폰틴 수준(기준선의 퍼센트; 평균±평균의 표준 오차)은 대조군 또는 AT.1FM의 1차 투여 후 표시된 시간(시간)에 제공된다. 화살표는 250 mg/kg의 대조군 또는 AT.1FM의 투여 시간을 나타낸다. 회색 점선은 오스테오폰틴의 기준선(투여 전) 수준을 나타낸다.

도 13은 AT.1F 또는 대조군을 투여받은 비-인간 영장류의 전두엽 피질 및 해마에서의 CSF1R 단백질 농도를 나타낸다. 비-인간 영장류는 총 5회 용량(그룹당 N=5)에 대해 매주 1회 80 mg/kg의 용량으로 대조군 또는 AT.1F를 정맥내 투여받았다. AT.1F 또는 대조군의 5차 투여 후 48시간에 전두엽 피질(좌측 패널) 및 해마(우측 패널)에서의 CSF1R 단백질(ng CSF1R 단백질/mg 총 단백질)의 농도가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 본원에서는 TREM2의 작용제를 투여함으로써 장애 또는 손상을 치료하거나 진행을 지연시키는 방법이 제공된다. 이러한 질환 또는 손상은 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교를 동반한 성인-발병 백질뇌병증(ALSP), 및 타우병증 질환을 포함한다. TREM2의 작용제는 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하거나 증가시키고/시키거나 TREM2에 대한 하나 이상의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 활성을 개선시키는 항-TREM2 항체를 포함한다. 예를 들어, 작용제 항-TREM2 항체는 가용성 TREM2를 감소시키거나, 비장 티로신 키나아제(Syk) 인산화를 유도하거나, DAP12에 대한 TREM2의 결합을 유도하거나, DAP12 인산화를 유도하거나, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼(Kupffer) 세포, 및 미세아교세포(microglia)의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시키거나, 또는 TREM2-의존성 유전자의 활성 및/또는 발현을 증가시킬 수 있다.

[0058] 정의

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는"은 이러한 질환, 장애, 또는 병태가 발병하는 성향이 있거나, 걸리기 쉽거나, 발병할 위험이 있지만 아직 질환, 장애, 또는 병태로 진단되지 않은 개체에서, 특정 질환, 장애, 또는 병태의 발병을 지연시키는 것을 포함하여, 특정 질환, 장애, 또는 병태의 발생 또는 재발에 대한 예방을 제공하는 것을 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환, 장애, 또는 병태가 발병할 "위험이 있는" 개체는 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 가질 수도 있고 갖고 있지 않을 수도 있거나, 본원에 기재된 치료 방법 이전에 검출 가능한 질환 또는 질환의 증상을 나타낼 수 있거나 나타내지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가 당업계에 공지된 바와 같이 특정 질환, 장애, 또는 병태의 발병과 상관관계가 있는 측정 가능한 매개변수인 하나 이상의 위험 인자를 갖고 있음을 나타. 이러한 위험 요소 중 하나 이상을 가진 개체는 이러한 위험 요소 중 하나 이상이 없는 개체보다 특정 질환, 장애, 또는 병태이 발병할 확률이 더 높다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 임상 병리학 과정 동안 치료되는 개체의 자연적 과정을 변경하도록 설계된 임상 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과에는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 진행 속도 감소, 병리학 적 상태의 개선 또는 완화, 및 완화 또는 개선된 예후가 포함된다. 예를 들어, 특정 질환, 장애, 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상이 완화되거나 제거되는 경우 개체는 성공적으로 "치료"된다.

[0062] "유효량"은 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량 및 기간 동안 적어도 효과적인 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여로 제공될 수 있다. 본원에서 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 원하는 반응을 이끌어내는 치료의 능력에 따라 달라질 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과가 치료학적으로 유익한 효과보다 더 큰 양이다. 예방적 사용을 위해, 유익하거나 원하는 결과에는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 질환의 발병 동안 나타나는 그의 합병증들 및 중간 병리학 적 표현형들을 포함하여, 위험 제거 또는 감소, 중증도 감소, 또는 질환 발병 지연이 포함된다. 치료 용도의 경우 유익하거나 원하는 결과에는 질환으로 인한 하나 이상의 증상 감소, 질환으로 고통 받는 사람들의 삶의 질 향상, 질환 치료에 필요한 다른 약물의 복용량 감소, 질환의 진행 지연, 및/또는 생존 연장과 같은 다른 의학의 개선 효과와 같은 임상 결과가 포함된다. 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 함께 달성되거나 달성되지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 하나 이상의 다른 작용제와 함께 원하는 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 단일 제제가 유효

량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.

- [0063] 치료, 예방 또는 위험 감소의 목적을 위한 "개체"는 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완동물, 예컨대 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 저빌, 마우스, 흰 족제비, 래트, 고양이 등을 포함한 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체는 인간이다.
- [0064] 본원에 사용된 바와 같이, 또 다른 화합물 또는 조성물과 "함께" 투여는 동시 투여 및/또는 상이한 시간대의 투여를 포함한다. 함께 투여는 또한 상이한 투여 빈도 또는 간격을 포함하고, 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하는 것을 포함하는, 동시-제형으로서의 투여 또는 별개의 조성물로서의 투여를 포함한다.
- [0065] 용어 "면역글로불린(Ig)"은 본원에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이성 항체(예를 들어, 이중특이성 항체), 및 항체 단편을 구체적으로 포함한다.
- [0066] 기본 4-쇄 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이종사량체 당단백질이다. V_H 와 V_L 의 쌍은 함께 단일 항원-결합 부위를 형성한다. 상이한 부류의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow(eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 및 Chapter 6을 참고한다.
- [0067] 임의의 척추동물 중으로부터의 L 사슬은 그들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여 카파("κ") 및 람다("λ")로 불리는 2개의 명확하게 구별되는 유형 중 하나로 지정될 수 있다. 그들의 중쇄(CH)의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 다른 부류 또는 이소형으로 할당될 수 있다. 면역글로불린에는 5가지 부류가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 중쇄는 알파("α"), 델타("δ"), 엡실론("ε"), 감마("γ") 및 뮤("μ")로 각각 표시됨. γ 및 α 부류는 CH 서열 및 기능의 비교적 작은 차이에 기초하여 하위부류(이소형)로 더 나뉘는데, 예를 들어 인간은 하기 하위부류를 발현한다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2. 상이한 부류의 면역글로불린의 서브유닛 구조 및 3차원 배열은 잘 알려져 있고, 일반적으로 예를 들어, Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000)에 기재되어 있다.
- [0068] "천연 항체"는 일반적으로 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 약 150,000 달톤의 이종사량체 당단백질이다. 각 경쇄는 하나의 공유 이황화 결합에 의해 중쇄에 연결되어 있는 반면, 이황화 결합의 수는 상이한 면역글로불린 이소형의 중쇄 사이에서 다양하다. 각 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 간격을 둔 사슬 내 이황화 브릿지를 가지고 있다. 각 중쇄는 한쪽 끝에 가변 도메인(V_H)을 갖고, 그 뒤에 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각 경쇄는 한쪽 끝에 가변 도메인(V_L)을 갖고, 다른쪽 끝에 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.
- [0069] 본 개시내용의 "단리된" 항체, 예컨대 단리된 항-TREM2 항체는 그의 생산 환경의 성분으로부터 (예를 들어, 자연적으로 또는 재조합적으로) 확인, 분리 및/또는 회수된 항체이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩타이드는 그의 생산 환경으로부터 실질적으로 모든 다른 오염 성분과 회합되지 않는다. 재조합 형질감염 세포에서 유래하는 것과 같은 생산 환경의 오염 성분은 전형적으로 항체에 대한 연구, 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩타이드는: (1) 예를 들어, Lowry 방법에 의해 측정된 바와 같이, 항체의 95중량% 초과로, 그리고 일부 구현예에서, 99중량% 초과로; (2) 스피닝 컵 시퀀네이터(Spinning cup sequenator)를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루(Coomassie blue) 또는, 바람직하게는 실버 염색을 사용하여 비-환원 또는 환원 조건 하에 SDS-PAGE에 의한 균질도로 정제될 것이다.
- [0070] 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 " V_H " 및 " V_L "로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 항체(동일한 클래스의 다른 항체에 비해) 항체의 가장 가변적인 부분이며, 항원 결합 부위를 함유한다.
- [0071] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 세그먼트가 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체 사이에서 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. 가변 도메인은 항원 결합을 매개하고, 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, 경쇄 및 중

쇄 가변 도메인 모두에서 초가변 영역(HVR)이라고 하는 3개의 세그먼트에 집중되어 있다. 가변 도메인의 더 보존된 부분을 프레임워크 영역(FR)이라고 한다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 3개의 HVR로 연결된, 베타-세트 구성을 주로 채택하는, 각각 4개의 FR 영역을 포함하며, 루프 연결 형성에 의해 연결되고, 일부 경우에는 베타-시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 HVR은 FR 영역에 의해 밀접하게 함께 유지되고, 다른 사슬의 HVR과 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다(Kabat 등, *Sequence of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD(1991) 참조). 불변 도메인은 항원에 대한 항체의 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 항체-의존성 세포의 세포독성에서 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 획득된, 본 개시내용의 모노클로날 항-TREM2 항체와 같은 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역 후 변형(예를 들어, 이성질체화, 아미드화 등)을 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 이들의 특이성에 더하여, 모노클로날 항체는 이들이 다른 면역글로불린에 의해 실질적으로 오염되지 않은 하이브리도마 배양에 의해 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어 "모노클로날"은 항체 집단으로부터 획득되는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용되는 모노클로날 항체는 예를 들어, 하이브리도마 방법(예를 들어, Kohler 및 Milstein., *Nature*, 256:495-97(1975); Hongo 등, *Hybridoma*, 14(3):253-260(1995), Harlow 등, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling 등 : *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681(Elsevier, N.Y., 1981)), 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조), 파지-디스플레이 기술(예를 들어, Clackson 등, *Nature*, 352:624-628(1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.* 222:581-597(1992); Sidhu 등, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee 등, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34):12467-472 (2004); 및 Lee 등, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004) 참조), 효모 제시 기술(예를 들어, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, 및 Xu 등, 단백질 *Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013) 참조), 및 인간 면역글로불린 유전자좌 또는 인간 면역글로불린 서열을 암호화하는 유전자의 일부 또는 전부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하기 위한 기술(예를 들어, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551(1993); Jakobovits 등, *Nature* 362:255-258(1993); Bruggemann 등, *Year in Immunol.* 7:33(1993); 미국 특허 제 5,545,807호; 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 및 제5,661,016호; Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783(1992); Lonberg 등, *Nature* 368:856-859(1994); Morrison, *Nature* 368:812-813(1994); Fishwild 등, *Nature Biotechnol.* 14:845-851(1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826(1996); 및 Lonberg 및 Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93(1995) 참조)을 포함한 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0073] 용어들 "전장 항체", "온전한 항체" 또는 "전체 항체"는 항체 단편과 반대로, 실질적으로 온전한 형태인, 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 구체적으로, 전체 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 것을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우, 온전한 항체가 하나 이상의 이펙터 기능을 가질 수 있다.

[0074] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체(미국 특허 제5,641,870, 실시예 2; Zapata 등, 단백질 *Eng.* 8(10):1057-1062(1995) 참조); 단일-사슬 항체 분자 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.

[0075] 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편이라고 하는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 명칭인 잔류 "Fc" 단편을 생성한다. Fab 단편은 H 사슬의 가변 영역 도메인(V_H), 및 하나의 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})과 함께 전체 L 사슬로 이루어진다. 각 Fab 단편은 항원 결합과 관련하여 1가이며, 즉, 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 펩신 치료는 항원에 결합하고 가교결합할 수 있는 2개의 이황화 연결된 Fab 단편에 대략 상응하는 하나의 큰 F(ab')₂ 단편을 생성한다. Fab' 단편은 항체

힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 C_H1 도메인의 카르복시 말단에 몇개의 추가 잔기를 갖는다는 점에서 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 기를 보유하는 Fab'에 대한 본원의 명칭이다. F(ab')₂ 항체 단편은 그들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로 생성될 수 있다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

- [0076] Fc 단편은 이황화물에 의해 함께 고정된 두 H 사슬의 카르복시-말단 부분을 포함한다. 항체의 이펙터 기능은 특정 유형의 세포에서 발견되는 Fc 수용체(FcR)에 의해 인식되는, Fc 영역의 서열에 의해 결정된다.
- [0077] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 항원-결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 단편은 단단한 비공유 결합에서 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 이루어진다. 이들 2개의 도메인의 접힘으로부터, 항원 결합을 위한 아미노산 잔기에 기여하고 항체에 항원 결합 특이성을 부여하는 6개의 추가변 루프(각각 H 및 L 쇠로부터의 3개의 루프)가 나온다. 그러나, 단일 가변 도메인(또는 항원에 대해 특이적인 3개의 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도 전체 결합 부위보다 낮은 친화도이지만 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가질 수 있다.
- [0078] "sFv" 또는 "scFv"로도 약칭되는 "단일-사슬 Fv"은 단일 폴리펩타이드 사슬에 연결된 VH 및 VL 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩타이드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩타이드 링커를 추가로 포함하며, 이는 sFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성할 수 있게 한다. sFv에 대한 검토를 위해, Plukthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg 및 Moore eds., Springer-VerLAG-3, New York, pp. 269-315(1994)를 참고한다.
- [0079] 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체의 "기능적 단편"은 일반적으로 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역 또는 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 Fc 영역을 포함하는, 온전한 항체의 일부를 포함한다.
- [0080] 용어 "디아바디"는 V_H와 V_L 도메인 사이에 짧은 링커(약 5-10개 잔기)를 갖는 sFv 단편(이전 단락 참조)을 작제함으로써 제조된 소형 항체 단편을 지칭하며, 이로써 가변 도메인의 쇠내 쌍이 아닌 쇠간 쌍이 형성되어, 2가 단편, 즉, 2개의 항원-결합 부위를 갖는 단편이 생성된다. 디아바디는 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48(1993)에 더 상세히 기재되어 있다.
- [0081] 본원에 사용된 바와 같이, "키메라 항체"는 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는한, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래된 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동하거나, 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 반면, 나머지 사슬(들)은 또 다른 종에서 유래된 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 본 개시내용의 키메라 항-TREM2 항체와 같은 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편을 지칭한다(미국 특허 제4,816,567호; Morrison 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55(1984)). 키메라 항체는 항체의 가변 영역이 무린 항체에서 유래하고 불변 영역이 인간 항체에서 유래된 항체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "인간화 항체"는 "키메라" 항체의 하위세트이다.
- [0082] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 인간화 형태와 같은, 비-인간(예를 들어, 무린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 한 구현예에서, 인간화 항체는 수혜자의 HVR로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 및/또는 능력을 갖는 비-인간 종(공여자 항체), 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 HVR로부터의 잔기로 대체된, 인간 면역글로불린(수혜자 항체)이다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체는 수혜자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 결합 친화도와 같은 항체 성능을 추가로 개선하기 위해 이루어질 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인들을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 추가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부는 비-인간 면역글로불린 서열의 루프에 상응하고, FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 영역이지만, FR 영역은 결합 친화성, 이성질체화, 면역원성, 등과 같은 항체 성능을 개선하는 하나 이상의 개체 FR 잔기 치환을 포함할 수 있다. FR내 이러한 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 쇠에서 6개 이하이고, L 쇠에서 3개 이하이다. 인간화 항체는 임의로, 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 자세한 내용은 예를 들어, Jones 등, *Nature* 321:522-525(1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-329(1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596(1992). See also, 예를 들어, Vaswani 및 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115(1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038(1995); Hurlle 및 Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433(1994); 및 미국 특허 제 6,982,321호 및 제7,087,409호를 참고한다.

[0083] "인간 항체"는 본원에 개시되거나 당업계에 달리 공지된 바와 같이, 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 과지-디스플레이 라이브러리를 포함하여 당업계에 공지된 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. Hoogenboom 및 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381(1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581(1991). 또한, 인간 모노클로날 항체의 제조를 위해 Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77(1985); Boerner 등, *J. Immunol.*, 147(1):86-95(1991)에 기재된 방법들이 사용가능하다. 또한, van Dijk 및 van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74 (2001)을 참고한다. 인간 항체는 항원 공격에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 그의 내인성 유전자좌가 비활성화된 형질전환 동물, 예를 들어 면역화된 이종체에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호 XENO마우스™ 기술 관련 참조). 또한, 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체와 관련하여, 예를 들어, Li 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)을 참조한다. 대안적으로, 인간 항체는 또한 예를 들어, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; 및 Xu 등, 단백질 *Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013)에 개시된 효모 라이브러리 및 방법들을 사용하여 제조될 수 있다.

[0084] 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 본원에 사용된 경우, 서열이 초가변이고/이거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 항체-가변 도메인의 영역, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR; VH에 3개(H1, H2, H3), 및 VL에 3개(L1, L2, L3)를 포함한다. 천연 항체에서, H3 및 L3은 6개의 HVR 중 가장 다양성을 나타내며, 특히 H3은 항체에 미세한 특이성을 부여하는 고유 역할을 하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, Xu 등, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson 및 Wu *Methods in Molecular Biology* 248:1-25(Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003))을 참고한다. 실제로, 중쇄만으로 구성된 자연 발생 낙타과의 항체는 경쇄가 없어도 기능적이고 안정적이다. 예를 들어, Hamers-Casterman 등, *Nature* 363:446-448(1993) 및 Sheriff 등, *Nature Struct. Biol.* 3:733-736(1996)을 참고한다.

[0085] 다수의 HVR 설명이 사용 중이며, 본원에 포함된다. 일부 구현예에서, HVR은 서열 가변성에 기초한 Kabat 상보성-결정 영역(CDRs)일 수 있으며, 가장 일반적으로 사용된다(Kabat 등, *supra*). 일부 구현예에서, HVR은 Chothia CDR일 수 있다. Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987)). 일부 구현예에서, HVR은 AbM HVR일 수 있다. AbM HVR은 Kabat CDR과 Chothia 구조 루프 사이의 절충을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체-모델링 소프트웨어에서 사용된다. 일부 구현예에서, HVR은 "접촉" HVR일 수 있다. "접촉" HVR은 사용 가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이러한 HVR 각각으로부터의 잔기는 하기에 개시되어 있다.

루프	Kabat	AbM	Chothia	접촉
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (Kabat 넘버링)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia 넘버링)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0086]

[0087] HVR는 다음과 같이 "확장된 HVR"을 포함할 수 있다: VL에 24-36 또는 24-34(L1), 46-56 또는 50-56(L2), 및 89-97 또는 89-96(L3), 및 VH에 26-35(H1), 50-65 또는 49-65(바람직한 구현예)(H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102(H3). 가변 도메인 잔기는 이러한 확장된 HVR 정의 각각에 대해 상기 Kabat 등에 따라 넘버링된다.

[0088] "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 HVR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0089] 어구 "Kabat에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 그의 변형은 상기 Kabat 등의 항체 컴필레이션의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적거나 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입체(Kabat에 따른 잔기 52a)를, 그리고 중쇄 FR 잔기 82 뒤에 삽입된 잔기들(예를 들어, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c, 등)을 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열을 갖는 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.

- [0090] Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기를 언급할 때 사용된다(대략 경제의 잔기 1-107 및 중쇄의 잔기 1-113)(예를 들어, Kabat 등, *Sequence of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 넘버링 시스템", "EU 넘버링" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역의 잔기를 언급할 때 사용된다(예를 들어, 상기 Kabat 등에 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 항체의 가변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 Kabat 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다. 항체의 불변 도메인에서 잔기 번호에 대한 언급은 EU 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다(예를 들어, 미국 특허 공보 번호 제 2010-280227호 참조).
- [0091] 본원에 사용된 바와 같은 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 유래된 VL 또는 VH 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크로부터 "유래된" 수용체 인간 프레임워크는 그의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존의 아미노산 변화의 수는 10개 이하, 9개 이하, 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 또는 2개 이하이다. 기존 아미노산 변화가 VH에 존재하는 경우, 바람직하게는 이러한 변화는 위치 71H, 73H 및 78H 중 3개, 2개 또는 1개에서만 발생하고; 예를 들어, 해당 위치의 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 한 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열에 대한 서열과 동일하다.
- [0092] "인간 컨센서스 프레임워크"는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔히 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위군으로부터 이루어진다. 일반적으로, 서열의 하위군은 Kabat 등, *Sequence of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991)에서와 같은 하위군이다. VL의 경우, 하위군은 예를 들어, 상기 Kabat 등에서와 같은 하위군 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가로, VH의 경우, 하위군은 예를 들어, 상기 Kabat 등에서와 같은 하위군 I, 하위군 II, 또는 하위군 III일 수 있다.
- [0093] 예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 특정 위치에서의 "아미노산 변형"은 특정 잔기의 치환 또는 결실, 또는 지정된 잔기에 인접한 적어도 하나의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 특정 잔기에 "인접한" 삽입은 1 내지 2개의 잔기 내의 삽입을 의미한다. 삽입은 특정된 잔기에 대한 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본원에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.
- [0094] 본 개시내용의 친화도 성숙된 항-TREM2 항체와 같은 "친화도 성숙된" 항체는 이러한 변경(들)을 보유하지 않거나 항체와 비교하여, 항원에 대한 항체의 친화도의 개선을 초래하는 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변경을 갖는 항체이다. 한 구현예에서, 친화도-성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 갖는다. 친화도 성숙 항체는 당업계에 공지된 절차에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783(1992)는 VH- 및 VL-도메인 서플링에 의한 친화도 성숙을 설명한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 예를 들어: Barbas 등 *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813(1994); Schier 등 *Gene* 169:147-155(1995); Yelton 등 *J. Immunol.* 155:1994-2004(1995); Jackson 등, *J. Immunol.* 154(7):3310-9(1995); 및 Hawkins 등, *J. Mol. Biol.* 226:889-896(1992)에 기재되어 있다.
- [0095] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 인식한다"는 생물학적 분자와 같은 이종 분자 집단 내의 표적의 존재를 결정하는, 표적과 항체, 예컨대 항-TREM2 항체와 TREM2 사이의 측정가능하고 재현가능한 결합 상호작용을 지칭한다. 예를 들어, 표적 또는 표적의 에피토프에 특이적으로 결합하는 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체는 이 표적 또는 에피토프에, 예를 들어, 다른 관련 없는 표적 또는 에피토프에 결합하는 것보다 큰 친화도 또는 결합력으로 우선적으로 결합하는 항체이다. 또한 제1 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 제2 표적에 특이적으로 결합하거나 결합하지 않을 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, "특정 결합"은 배제적 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 필요한 것은 아니다. 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 적어도 약 $10^3 M^{-1}$ 또는 $10^4 M^{-1}$, 때로는 약 $10^5 M^{-1}$ 또는 $10^6 M^{-1}$, 다른 경우에는 약 $10^6 M^{-1}$ 또는 $10^7 M^{-1}$, 약 $10^8 M^{-1}$ 내지 $10^9 M^{-1}$, 또는 약 $10^{10} M^{-1}$ 내지 $10^{11} M^{-1}$ 또는 그 이상의 결합 상수를 가질 수 있다. 다양한 면역분석 형식을 사용하여 특정 단백질과 특이적으로 면역반응성인 항체를 선택할 수 있다. 예를 들어, 고체상 ELISA 면역분석은 단백질과 특이적으로 면역반응성인 모노클로날 항체를 선택하기 위해 일상적으로 사용된다. 특정 면역활성을 결정하는데 사용될 수 있는 면역분석 형식 및 조건에 대한 설명을 위해, 예를 들어, Harlow 및 Lane(1988)

Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, 또는 Vashist 및 Luong (2018) Handbook of Immunoassay Technologies, Approaches, Performances, and Applications, Academic Press를 참고한다.

- [0096] 본원에 사용된 바와 같이, 항체는 항체가 두 단백질 중 하나에 결합하여 두 단백질 간의 상호작용을 방해, 감소 또는 완전히 제거할 때 두 단백질 간의 "상호작용을 억제"한다.
- [0097] "작용제" 항체는 표적에 결합할 때 표적의 하나 이상의 활성 또는 기능을 유도(예를 들어, 증가)시키는 항체이다.
- [0098] "길항제" 항체 또는 "차단" 항체는 항체가 항원에 결합한 후 하나 이상의 결합 파트너에 대한 항원 결합을 감소시키거나 제거(예를 들어, 감소)시키고/시키거나 항체가 항원에 결합한 후 항원의 하나 이상의 활성 또는 기능을 감소시키거나 제거(예를 들어, 감소)시키는 항체이다. 일부 구현예에서, 길항제 항체, 또는 차단 항체는 하나 이상의 결합 파트너에 대한 항원 결합 및/또는 항원의 하나 이상의 활성 또는 기능을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0099] 항체 "이펙터 기능"은 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 말하며, 항체 이소형에 따라 다양하다.
- [0100] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 천연-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로 위치 Cys226의 아미노산 잔기 또는 Pro230에서 그의 카르복실-말단까지 연장되는 것으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에 사용하기에 적합한 천연-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.
- [0101] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 동종형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 그의 자연 발생 변이체를 포함한다.
- [0102] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는 천연 서열 Fc 영역과 비교하여, 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성을 갖고, 그리고 가장 바람직하게는 그와 적어도 약 90% 상동성을, 더욱 바람직하게는 그와 적어도 약 95% 상동성을 가질 것이다.
- [0103] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 바람직한 FcR은 IgG 항체(감마 수용체)에 결합하고, 대립형질 변이체 및 대안적으로 이들 수용체의 스플라이싱된 형태를 포함하는, Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RRIII 서브클래스의 수용체를 포함하는 FcR이며, 상기 Fc γ RII 수용체는 Fc γ IIA("활성화 수용체") 및 Fc γ IIB("억제 수용체")를 포함하며, 이는 그의 세포질 도메인에서 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는다. 활성화 수용체 Fc γ IIA는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프("ITAM")를 함유한다. 억제 수용체 Fc γ IIB는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프("ITIM")를 함유한다. (예를 들어, M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234(1997) 참조). FcR은 Ravetch 및 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92(1991); Capel 등, *Immunomethods* 4:25-34(1994); 및 de Haas 등, *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330-41(1995)에서 검토된다. 다른 FcR은 본원에서 용어 "FcR"에 포함된다. FcR은 또한, 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.
- [0104] 생체내 FcR에 대한 결합 및 인간 FcR 고친화도 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기는 예를 들어, 인간 FcR을 발현하는 형질전환 마우스 또는 형질감염된 인간 세포주에서, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩타이드가 투여된 영양류에서 분석될 수 있다. WO 2004/42072(Presta)는 FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소된 항체 변이체를 기재하고 있다. 또한, 예를 들어, Shields 등, *J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001)을 참고한다.
- [0105] 본원에 사용된 바와 같이, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 항체 서열에 대한 "퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은 필요한 경우, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해 서열을 정렬하고 갭을 도입한 후, 서열

동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는, 특정 펩타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 범위 내에 있는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 진장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 당업계에 공지된 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0106] 예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체를 암호화하는, "단리된" 핵산 분자는 일반적으로 그것이 생산된 환경과 관련이 있는 적어도 하나의 오염 핵산 분자로부터 확인되고 분리되는 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 관련된 실질적으로 모든 성분들과 관련이 없다. 본원의 폴리펩타이드 및 항체를 암호화하는 단리된 핵산 분자는 세포에 자연적으로 존재하는 핵산과 구별된다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "벡터"는 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 한 유형은 "플라스미드"이며, 이는 추가 DNA 세그먼트가 결합될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA를 지칭한다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 바이러스 벡터이며, 여기서 추가 DNA 세그먼트는 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 특정 벡터는 이들이 도입된 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다(예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터(예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로 도입시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동 가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "제조할 발현 벡터" 또는 간단히 "발현 벡터"로 지칭된다. 일반적으로 제조할 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서 "플라스미드"와 "벡터"는 플라스미드가 가장 일반적으로 사용되는 벡터 형태이므로 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0108] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 중합체에 혼입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 메틸화된 뉴클레오타이드 및 이들의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 합성 후에 이루어진 변형(들), 예컨대 표지에 대한 접합을 포함할 수 있다. 다른 유형의 변형은 예를 들어, 하나 이상의 자연 발생 뉴클레오타이드의 유사체로의 "캡" 치환; 및 뉴클레오타이드간 변형, 예컨대, 예를 들어, 비하전 연결(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트 등) 및 하전 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)을 갖는 것, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등, 예컨대, 예를 들어, 단백질(예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩타이드, 플라이-L-라이신 등)을 함유하는 것, 인터칼레이터(예를 들어, 아크리딘, 소랄렌 등)를 갖는 것, 킬레이트제(예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속 등)를 함유하는 것, 알킬화기를 함유하는 것, 변형된 결합들(예를 들어, 알파 아노머 핵산 등)을 갖는 것, 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 변형되지 않은 형태를 포함한다. 또한, 당에 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실기는 예를 들어, 포스포네이트기, 포스포에이트기로 대체될 수 있거나, 또는 추가 뉴클레오타이드에 대한 추가 연결을 제조하기 위해 활성화되거나, 또는 고체 또는 반-고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나, 아민 또는 1 내지 20개의 탄소 원자의 유기 캡핑기 모이티프로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실은 또한, 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴-, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 탄소고리 당 유사체, α-아노머 당, 에피머 당, 예컨대 아라비노스, 자일로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비고리형 유사체, 및 염기성 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 메틸 리보시드를 포함하는 당업계에 일반적으로 공지된, 유사한 형태의 리보스 또는 데옥시리보스 당을 함유할 수 있다. 하나 이상의 포스포디에스테르 연결은 대체 연결기로 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결기는 포스포에이트가 P(O)S("티오에이트"), P(S)S("디티오에이트"), (O)NR2("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO, 또는 CH2("포름아세탈")로 대체되는 구현예를 포함하지만, 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는 임의로 에테르(-O-) 연결, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아랄딜을 함유하는 치환된 또는 치환되지 않은 알킬(1-20 C)이다. 폴리뉴클레오타이드의 모든 연결이 동일할 필요는 없다. 앞의 설명은 RNA 및 DNA를 포함하여 본원에 언급된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용된다.

[0109] "숙주 세포"는 벡터(들) 또는 다른 외인성 핵산을 함유할 수 있는 개별 세포 또는 세포 배양물, 예를 들어, 폴

리뉴클레오타이드 삽입물(들)을 혼입하는 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터 또는 다른 외인성 핵산은 숙주 세포의 게놈 내로 통합된다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이로 인해 원래의 모 세포와 (형태 또는 게놈 DNA 보체에서) 반드시 완전히 동일하지 않을 수 있다. 숙주 세포는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.

[0110] 본원에 사용된 "담체"는 사용되는 투여량 및 농도에서 노출되는 세포 또는 포유동물에 부독성인 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용가능한 담체는 수성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예는 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산과 같은 완충액; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 단당류, 이당류, 및 글루코오스, 만노오스 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올; 나트륨과 같은 염-형성 카운터이온; 및/또는 TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및 PLURONICS™와 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다.

[0111] 용어들 "TREM2", "TREM2 단백질" 또는 "TREM2 폴리펩타이드"는 달리 명시되지 않는 한, 영양류(예를 들어, 인간 및 사이노몰구스 원숭이) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함하는, 임의의 포유동물 공급원으로부터의 임의의 천연 TREM2를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 일부 구현예에서, 이 용어는 야생형 서열 및 자연 발생 변이체 서열, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 용어는 "전장," 처리되지 않은 TREM2, 뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 발생하는 임의의 형태의 TREM2(예를 들어, 가용성 TREM2)를 포함한다. 일부 구현예에서, TREM2는 인간 TREM2이다. 일부 구현예에서, 예시적인 인간 TREM2의 아미노산 서열은 서열 번호 1이다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "약"은 이 기술 분야의 숙련자에게 용이하게 알려진 각각의 값에 대한 통상적인 오차 범위를 지칭한다. 본원에서 "약" 값 또는 매개변수의 참조는 그 값 또는 매개변수 그 자체에 관한 구현예를 포함(및 설명)한다.

[0113] 본원에 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 나타나지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, "항체"에 대한 참조는 몰량과 같은 하나 내지 많은 항체에 대한 참조이며, 당업자에게 공지된 등가물을 포함한다.

[0114] 본원에 기재된 본 개시내용의 양태 및 구현예는 양태 및 구현예를 "포함하는", "이루어지는" 및 "본질적으로 이루어진"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0115] **개요**

[0116] 본 개시내용은 TREM2의 작용제를 투여함으로써 장애 또는 손상의 진행을 치료하거나 지연시키는 방법에 관한 것이다. TREM2의 작용제는 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하거나 증가시키고/시키거나, TREM2에 대한 하나 이상의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 활성을 향상시키는 항-TREM2 항체를 포함한다. 예를 들어, 작용제 항-TREM2 항체는 가용성 TREM2를 감소시키거나, 비장 티로신 키나아제(Syk) 인산화를 유도하거나, DAP12에 대한 TREM2의 결합을 유도하거나, DAP12 인산화를 유도하거나, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세아교세포(microglia)의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시키거나, 또는 TREM2-의존성 유전자의 활성 및/또는 발현을 증가시킬 수 있다. 이론에 얽매이지 않고, (예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여함으로써) TREM2를 작용화시키는 것은 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시켜, 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 또는 타우병증 질환의 병리 및/또는 하나 이상의 증상을 개선시킬 수 있는 것으로 믿어진다. 따라서, 하기에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 방법은 작용화 항-TREM2 항체로 환자를 치료하는 방법을 확인하기 위한 당업계의 요구를 충족시킨다.

[0117] 인간의 혈장에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 최종 반감기를 분석한 결과, 시험된 용량에서 항-TREM2 항체가 예상외로 유사한 부류의 다른 항체에 비해 짧은 최종 반감기를 나타내었음이 보여졌다(Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) Clin Transl Sci 11, 540-552)(예를 들어, 실시예 4 참조). 항-TREM2 항체의 비교적 짧은 최종 반감기는 항체가 충분히 강력한 치료 효능을 갖지 않을 수 있음을 시사하였다.

[0118] 유리하게는, 항-TREM2 항체의 단일 용량의 정맥내 투여(예를 들어, 실시예 1 참조)는 건강한 인간의 뇌척수액에서 가용성 TREM2의 수준의 감소(예를 들어, 적어도 약 10% 감소) 및 가용성 CSF1R의 수준의 증가(예를 들어, 적

어도 약 5% 증가)를 초래하였다(예를 들어, **실시예 2-3** 참조). 이러한 결과들은 항-TREM2 항체가 개체에서 그의 표적(즉, TREM2)에 관여함을 나타내었다. 건강한 인간의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 추가 분석은 시험된 용량으로 항체를 투여한 후 항체가 12일째에 뇌척수액에 존재함을 보여주었다(예를 들어, **실시예 5** 참조). 또한, 미세아교세포 활성화의 바이오마커 측정은 예기치 않게, 항-TREM2 항체의 투여가 항-TREM2 항체를 투여받은 건강한 인간의 CSF에서 가용성 CSF1R, YKL40a, IL-1RA, 및 오스테오폰틴의 수준 증가를 초래한다는 것을 밝혀냈다(예를 들어, **실시예 3** 참조). 이러한 결과는 항-TREM2 항체가 표적 결합에 이어 미세아교세포의 활성화를 촉진함을 시사하였다.

[0119] 따라서, 항-TREM2 항체는 상대적으로 짧은 반감기를 나타내어 충분히 강력한 치료 효능을 가질 것으로 예상되지 않을 수 있지만, 일부 경우에, 항-TREM2 항체는 항체 투여 후 12일에 존재하는, 예기치 않게 상대적으로 오래 지속되는 약력학(PD) 효과를 나타내었다(예를 들어, 가용성 TREM2 수준 감소, 및 뇌척수액내 가용성 CSF1R, YKL40a, IL-1RA, 및 오스테오폰틴의 수준 증가)(예를 들어, **실시예 2-3** 참조).

[0120] 유리하게는, 비-인간 영장류에 대한 항-TREM2 항체의 다중 용량 투여는 또한 해마 및 전두엽 피질(예를 들어, **실시예 6** 참조), 및 뇌척수액(예를 들어, **실시예 7** 참조)에서 가용성 TREM2의 수준을 감소시켰다. 또한, 미세아교세포 활성화의 바이오마커(예를 들어, 오스테오폰틴 및 CSF1R)는 또한 다중 용량의 항-TREM2 항체를 투여받은 비-인간 영장류의 뇌척수액(예를 들어, **실시예 8** 참조), 해마, 및 전두엽 피질(예를 들어, **실시예 8** 참조)에서 증가하였다.

[0121] 따라서, 본원에 제공된 방법은 유리하게는 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 비교적 드문 투여를 허용하며, 이는 전형적으로 장기간 동안 환자에 영향을 미치고 따라서 수년에 걸쳐 정기적인 치료가 필요한, 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 질환을 갖는 환자에게 특히 유익하다. 집에서 치료제를 정맥투여할 수 없기 때문에 환자를 수액 센터로 이송해야 하며, 이는 환자와 보호자 모두에게 부담이 된다. 마지막으로, 이러한 질환의 기억 상실, 기분 변화, 공격성 및 기타 행동 증상은 환자의 순응을 어렵게 만든다.

[0122] 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하여 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0123] **치료 방법**

[0124] 본 개시내용은 TREM2 단백질에 결합하는 항체를 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는, 개체에서 질환 또는 손상을 치료하고/하거나, 질환 또는 손상의 진행을 지연시키는 방법으로서, 항체가 작용제인, 방법을 제공한다.

[0125] 본원에 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅틴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 또는 타우병증 질환의 치료 및/또는 진행 지연에 사용될 수 있다. TREM2 활성화는 예를 들어, Neumann, H 등, (2007) J Neuroimmunol 184: 92-99; Takahashi, K 등, (2005) J Exp Med 201: 647-657; Takahashi, K 등, (2007) PLoS Med 4: e124; Hsieh, CL 등, (2009) J Neurochem 109: 1144-1156; Malm, TM 등, *Neurotherapeutics*. 2014 Nov 18; Paloneva, J 등, (2002) Am J Hum Genet 71: 656-662; Paloneva, J 등, (2003) J Exp Med 198: 669-675; Guerreiro, RJ 등, (2013) JAMA Neurol 70: 78-84; Guerreiro, RJ 등, (2012) Arch Neurol: 1-7; Guerreiro, R 등, (2013) N Engl J Med 368: 117-127; Jonsson, T 등, (2013) N Engl J Med 368: 107-116; Neumann, H 등, (2013) N Engl J Med 368: 182-184; Wang Y, 등, (2015) Cell 160(6):1061-71; Cady, J 등, (2014) JAMA Neurol. 71: 449-452; Cooper-Knock, J 등, (2017) Acta Neuropathol. Commun. 5:23; Cantoni, C 등, (2015) Acta Neuropathol. 129: 429-447; Ren, M, 등, (2018) Exp. Neurol. 302: 205-213; 및 Vuono, R 등, (2020) Mov Disord 35:401-408에 기재된 바와 같이 이러한 질환, 장애 및 병태에 연루되어 있다.

[0126] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 치료 방법은 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (i) HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDNTYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하고; 또는 (ii) HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDNTYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2는 아미노

산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함한다.

- [0127] 일부 구현예에서, 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG(서열 번호 35)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQLVHSNRVYTYLH(서열 번호 41)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0128] 일부 구현예에서, 항체는 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하고, HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYARKFHG(서열 번호 37)을 포함하고, HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하고, HVR-L1은 아미노산 서열 RTSQLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하고, HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하고, HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0129] 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖고, 잔기 위치 P331S 및 E430G에서의 Fc 영역의 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0130] 일부 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0131] 일부 구현예에서, 항체는 (a) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 (b) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0132] 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, (예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여함으로써) TREM2를 작용화시키는 것은 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시켜, 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 또는 타우병증 질환의 병리 및/또는 하나 이상의 증상을 개선시킬 수 있는 것으로 믿어진다.
- [0133] *치매*
- [0134] 치매는 정상적인 노화에서 예상할 수 있는 것 이상으로 이전에 손상되지 않은 사람의 전반적인 인지 능력의 심각한 손실로 나타나는 비특이적 증후군(즉, 징후 및 증상의 세트)이다. 치매는 독특한 전체적인 뇌 손상의 결과로 정적일 수 있다. 대안적으로, 치매가 진행되어 신체의 손상이나 질환으로 인해 장기적으로 쇠퇴할 수 있다. 치매는 노인 인구에서 훨씬 더 흔하지만, 65세 이전에도 발생할 수 있다. 치매의 영향을 받는 인지 영역은 제한 없이, 기억력, 주의 집중 시간, 언어 및 문제 해결을 포함한다. 일반적으로, 증상이 적어도 6개월 동안 나타나야 치매로 진단된다.
- [0135] 치매의 예시적인 형태는 제한 없이, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 혈관성 치매, 의미론적 치매, 및 루이소체를 동반한 치매를 포함한다.
- [0136] 이론에 얽매이고자 하는 것은 아니지만, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면 치매를 치료 및/또는 지연시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 치매를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 치매를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다.
- [0137] *전두측두엽 치매*
- [0138] 전두측두엽 치매(FTD)는 뇌의 전두엽의 점진적인 악화로 인한 병태이다. 시간이 지남에 따라, 변성이 측두엽으로 진행될 수 있다. 알츠하이머병(AD)에 이어 두 번째로 유병률이 높은 FTD는 노인성 치매 사례의 20%를 차지한다

다. FTD의 임상 특징은 기억력 결핍, 행동 이상, 성격 변화, 및 언어 장애를 포함한다(Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., *Trends Genet.* 24:186-194 (2008); Neary, D., 등, *Neurology* 51:1546-1554(1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., *Neurology* 58:1615-1621 (2002)).

[0139] FTD 사례의 상당 부분은 상염색체 우성 방식으로 유전되지만, 한 가족에서도 증상은 행동 장애가 있는 FTD에서 원발성 진행성 실어증, 피질-기저 신경절 변성에 이르기까지 스펙트럼에 걸쳐 있을 수 있다. FTD는, 대부분의 신경퇴행성 질환과 마찬가지로, 병든 뇌에서 특정 단백질 응집체의 병리학적 존재를 특징으로 할 수 있다. 역사적으로, FTD에 대한 첫 번째 설명은 신경섬유 엉킴 또는 픽체(Pick bodies)에서 과인산화된 타우 단백질의 신경내 축적의 존재를 인식했다. 미세소관 관련 단백질 타우의 인과적 역할은 여러 가계에서 타우 단백질을 암호화하는 유전자의 돌연변이 확인에 의해 뒷받침되었다(Hutton, M., 등, *Nature* 393:702-705(1998)). 그러나 대다수의 FTD 뇌는 과인산화된 타우의 축적을 나타내지 않지만, 유비퀴틴(Ub) 및 TAR DNA 결합 단백질(TDP43)에 대한 면역반응성을 나타낸다(Neumann, M., 등, *Arch. Neurol.* 64:1388-1394 (2007)).

[0140] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 FTD의 진행을 치료하고/하거나 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 FTD를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 FTD를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0141] 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가(즉, 임상 결과 평가)에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. FTD 진행의 치료 및/또는 지연을 평가하기 위해 사용될 수 있는 신경인지 및 기능 시험의 비제한적 예는 전두측두엽 치매 임상 평가 척도(FCRS), 전두측두엽 치매 평가 척도(FRS), 임상 전체 인상-개선(CGI-I) 평가, 신경정신의학 목록(NPI) 평가, 색상 추적 검사(CTT) 파트 2, 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS), Delis-Kaplan 집행 기능 시스템 색-단어 간섭 테스트, 대인 관계 반응성 지수, Winterlight 실험실 언어 평가(WLA), 및 Summerlight 실험실 언어 평가(SLA)를 포함한다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 하나의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 하나 이상의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상의 신경인지 및/또는 기능 시험 또는 평가)에서 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.

[0142] 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 전체 및/또는 지역 뇌 용적, 백질 고강도의 용적, 뇌 관류, 부분 이방성, 평균 확산도, 축 확산도 및 방사상 확산도, 및/또는 기능적 뇌 활성의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 뇌 관류는 동맥 스핀 라벨링 MRI에 의해 측정된다. 특정 구현예에서, 방사상 확산도는 확산 텐서 이미징에 의해 측정된다. 특정 구현예에서, 기능적 뇌 활성은 기능적 MRI에 의해 측정된다.

[0143] 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 전혈, 혈장, 및 CSF에서 신경퇴행 마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 신경퇴행 마커는 제한없이, 신경섬유-광 [Nf1], 타우, 및/또는 pTau를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 리소좀 기능 마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 리소좀 기능 마커는 제한없이, 카텝신일 수 있다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 미세아교세포 활성 마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 미세아교세포 활성 마커는 제한없이, 인터루킨-6, sCSF1R, YKL40(CHI3L1), IL-1RA(IL1RN), 및 오스테오폰틴(SPP1)일 수 있다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 말초 세포에서 메신저 리보핵산(mRNA) 발현의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 FTD 질환 생물학 및/또는 항-TREM2 항체에 대한 반응과 관련된 분석물의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.

[0144] 일부 구현예에서, FTD 진행의 치료 및/또는 지연은 신경염증 및/또는 미세아교세포 활성화의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 신경염증 및/또는 미세아교세포 활성화는 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 신경염증 및/또는 미세아교세포 활성화는 전위 단백질-양전자 방출(TSPO-PET) 영상화를 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, [¹⁸F]PBR06 및/또는 [¹¹C]PBR28 PET는 TSPO-PET 영상화에서 방사성추적자로서 사용된다. 특정 구현예에서, [¹⁸F]PBR06은 TSPO-PET 영상화에서 방사성추적자로서 사용된다. 특정 구현예에서, [¹¹C]PBR28 PET는 TSPO-PET 영상화에서 방사성추적자로서 사용된다.

[0145] 일부 구현예에서, 개체는 *GRN*(그라눌린(*Granulin*)) 유전자의 돌연변이에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, *GRN*의 돌연변이는 기능-상실 돌연변이이다. 일부 구현예에서, 개체는 *C9orf72* 핵사뉴클레오타이드

반복 확장에 대해 이형접합성이다. 일부 구현예에서, 개체는 FTD의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 개체는 FTD의 증상을 나타내지 않는다.

[0146] 일부 구현예에서, 개체가 가능한 행동 변이체 FTD(bvFTD) 또는 가능성 bvFTD 또는 원발성 진행성 실어증(PPA)에 대한 진단 기준을 충족하는 경우, 개체는 FTD 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 개체는 가능한 bvFTD의 진단에 필요한 행동/인지 증상 중 하나 이상을 갖는다(Rascovsky 등, (2011) Brain 134(9):2456-2477). 일부 구현예에서, 개체는 일상 활동에 유의하게 영향을 미치지 않는 경증의 증상(예를 들어, 경도 인지 장애, 경증 행동 장애)을 갖는다. 특정 구현예에서, 개체는 운동 뉴런 질환을 수반하는 bvFTD 또는 PPA를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 1 이하의 임상 치매 평가 척도(CDR) 전체 점수 및 전두측두엽 치매 임상 평가 척도(FCRS)의 언어 영역 및 행동, 기분 및 성격 영역 모두에서 1 이하의 박스 점수로 정의된 바와 같은 경증 중증도의 FTD를 갖는다.

[0147] 알츠하이머병

[0148] 알츠하이머병(AD)은 치매의 가장 흔한 형태이다. 질환이 진행됨에 따라 악화되고 결국 사망에 이르게 하는 질환에 대한 치료법은 없다. 대부분의 경우, AD는 65세 이상의 사람들에게서 진단된다. 그러나, 덜-우세한 조기-발병 알츠하이머는 훨씬 더 일찍 발생할 수 있다.

[0149] 알츠하이머병의 일반적인 증상은 최근 사건을 기억하는 데 어려움, 인지 증상, 혼란, 과민성 및 공격성, 기분 변화, 언어 장애 및 장기 기억 상실과 같은 행동 증상을 포함한다. 질환이 진행됨에 따라, 신체 기능이 상실되어 결국 사망에 이르게 된다. 알츠하이머병은 완전히 명백해지기까지 알 수 없고 가변적인 시간 동안 진행되며 수년 동안 진단되지 않은 상태로 진행될 수 있다.

[0150] 연구에 따르면, 면역글로불린-유사 수용체인, 골수 세포 상에서 발현된 트리거링 수용체-2(TREM2)가 AD에서 중요한 역할을 할 수 있다. 예를 들어, *TREM2* 유전자의 이형접합 돌연변이는 AD의 위험을 최대 3배까지 증가시키고(Guerreiro 등 (2013), N Engl J Med, 368:117-127; Jonsson 등 (2013) N Engl J Med, 368:107-116), 뇌 용적이 감소하는 속도를 증가시키는(Rajagopalan 등 (2013) N Engl J Med, 369:1565-1567) 것으로 밝혀졌다. 최근의 마우스 유전 모델 연구는 또한 AD에서 TREM2의 핵심 역할을 강력하게 지원하며, TREM2의 손실 또는 결핍은 병리 증가와 관련이 있다(Cheng-Hathaway 등 (2018) Mol Neurodegener, 13(1):29; Wang 등 (2015) Cell, 160:1061-1071; Wang 등 (2016) J Exp Med, 213:667-675; Yuan 등 (2016) Neuron, 90:724-739; Jay 등 (2017) J Neurosci, 37:637-647). TREM2 발현은 미세아교 세포 생존, 증식 및 분화를 향상시키고, 미세아교세포 화학주성 및 식작용을 조절하고, 노화된 뇌에서 미세아교세포 영양 기능을 유지하는 데 필요한 것으로 나타났다. 또한, 동물 연구는 TREM2 경로를 포함하는 AD 모델에서 발견되는 노화된 미세아교세포 표현형과 미세아교세포 분자 서명 사이의 중첩을 밝혀냈다(Krasemann 등 (2017) Immunity, 47(3):566-581).

[0151] 따라서, 이론에 얽매이지 않는 것은 아니지만, TREM2의 활성화(예를 들어, 본원에 제공된 작용제 항-TREM2 항체 사용)는 AD 병리를 개선할 수 있고 미세아교세포 활성을 증가시킴으로써 인지 기능의 개선을 초래할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어 기준선과 비교하여 AD를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 알츠하이머병을 치료하고/하거나, 진행을 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 AD를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 pro-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0152] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 개체는 국립 노화 알츠하이머 협회 기준에 기초하여 가능한 알츠하이머병 치매의 임상 진단을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 16-28점(예를 들어, 16점, 17점, 18점, 19점, 20점, 21점, 22점, 23점, 24점, 25점, 26점, 27점, 또는 28점 중 임의의 점수)의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 0.5, 1.0, 또는 2.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 양성 아밀로이드-양위 방출 단층촬영(PET) 스캔을 갖는다. 일부 구현예에서, 양성 아밀로이드-PET 스캔은 ¹⁸F-Florbeta PET/컴퓨터 단층촬영(CT) 영상화를 사용한 정성적 판독에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 개체는 콜린에스테라제 억제제, 예를 들어, 알츠하이머병의 치료를 위해 콜린에스테라제 억제제를 복용 중이거나 투여받고 있다. 일부 구현예에서, 개체는 예를 들어, 알츠하이머병의 치료를 위해 메탄틴 요법을 받고 있거나 투여받고 있다. 일부 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R62H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H 및 R62H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체에서 하나 이상의 TREM2 돌연변이의

존재는 시퀀싱(예를 들어, 전체 게놈 시퀀싱, 표적 시퀀싱, 차세대 시퀀싱, 또는 Sanger 시퀀싱) 또는 폴리머라제 연쇄 반응(예를 들어, PCR 또는 qPCR)과 같은 당업계에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 개체는 하나 이상의 알츠하이머병의 증상을 갖거나 나타내고 있다. 일부 구현예에서, 개체는 알츠하이머병의 증상을 갖지 않거나, 나타내지 않는다.

- [0153] 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 개체, 예를 들어, 개체의 뇌척수액 또는 혈액에서 미세아교세포 활성화의 하나 이상의 바이오마커 수준의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 미세아교세포 활성화의 바이오마커는 제한없이, sCSF1R, sTREM2, YKL40(CHI3L1), IL-1RA(IL1RN), 및 오스테오폰틴(SPP1)을 포함한다.
- [0154] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 하나 이상의 알츠하이머병의 증상의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.
- [0155] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 간이-정신 상태 검사(MMSE), 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS), 임상 치매 척도(CDR), 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 및 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB)과 같은 하나 이상의 임상 평가 도구를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전과 비교하여 1회 이상의 임상 평가 점수의 개선을 초래한다.
- [0156] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 sTREM2, sCSF1R, Abeta, Tau, p-Tau, 신경섬유 경쇄, 뉴로그라닌, 및 YKL40과 같은, 개체의 뇌척수액에서의 하나 이상의 알츠하이머병 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.
- [0157] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 sTREM2, sCSF1R, 신경염증의 바이오마커(예를 들어, IL-6, SPP1, IFI2712A 또는 TOP2A), 및 TREM2 및 CSF1R의 발현 수준(예를 들어, mRNA 수준)과 같은, 개체의 혈액에서의 하나 이상의 알츠하이머병 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.
- [0158] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 뇌 혈관성 부종, 중추 신경계의 표재성 철화증, 대뇌 미세-출혈 또는 거대-출혈과 같은 하나 이상의 뇌 이상의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 뇌 이상은 자기 공명 영상과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.
- [0159] 특정 구현예에서, 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 뇌 아밀로이드 부하 수준의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 뇌 아밀로이드 부하 수준은 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.
- [0160] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 질환 또는 손상은 알츠하이머병이고, 여기서 알츠하이머병은 초기 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병은 뇌 아밀로이드증(A+)의 증거 및 2기, 3기, 또는 초기 4기와 일치하는 임상 중증도를 포함하는, 2018 국립 노화 및 알츠하이머 협회(National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) 연구 프레임워크(Jack 등, *Alzheimers Dement* (2018) 14(4):535-562)에 의해 정의된 알츠하이머병 연속체를 기반으로 하는 알츠하이머병을 지칭한다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병이 있는 개체는 0.5 또는 1의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 약 22 내지 약 30점(예를 들어, 약 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30점 중 임의의 하나)의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수, 및 약 85점 이하의 지연 기억 지수(DMI)에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS) 점수(예를 들어, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 또는 약 40 중 임의의 하나의 RBANS DMI 점수)를 갖는다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병은 유럽 의약품청(European Medicines Agency: CPMP/EWP/553/95 Rev.2. 알츠하이머병 치료용 의약품의 임상 조사에 대한 가이드라인 2018, 웹사이트 [www\[dot\]ema.europa\[dot\]eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf), August 2020), 또는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment(FDA Maryland), 2018)에 의해 정의된 초기 알츠하이머병과 일치하는 임상 중증도를 갖는 질환을 지칭한다.
- [0161] 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병은 간이-정신 상태 검사(MMSE), 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 또는 지연 기억 지수(DMI)에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)와 같은 하나 이상의 임상 평가 도구를 사용하여 진단된다. 일부 구현예에서, 초기 알츠하이머병은 뇌 아밀로이드증의 존재에 기초하여 진단된다. 뇌 아밀로이드증은 뇌척수액 평가 또는 양전자 방출 단층촬영(PET)과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 평가될 수 있다.
- [0162] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 따라 치료된 개체는 초기 알츠하이머병의 진단을 받는다. 일부 구현예

에서, 초기 알츠하이머병의 진단은 CSF 또는 PET 평가에 의해 결정된, 뇌 아밀로이드증의 증거를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 항-TREM2 항체의 투여 전에 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사, 또는 인산화된 타우 217(p-tau217)에 대한 검사, 인산화된 타우 181(p-tau181)에 대한 검사, 신경섬유 경에 대한 검사, 또는 Aβ 42/40 비율에 대한 검사이다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 Aβ 42/40 비율에 대한 면역분석-기반 검사이다. 예를 들어, Yamashita 등, Alzheimer's Association International Conference (2019) 15(7S), part 29, P4-548)를 참고한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 Aβ 42/40 비율에 대한 질량 분석-기반 검사이다. 예를 들어, Schindler 등, Neurology (2019) 93(17))을 참고한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 p-tau217에 대한 면역분석-기반 검사이다(예를 들어, Palmqvist 등, JAMA (2020) 324(8):772-781 참고).

[0163]

일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사이다. PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사는 아밀로이드 PET 스캔으로 측정된 바와 같은, 뇌의 아밀로이드 침착 가능성을 나타내는 혈액 내 단백질의 질량 분석에 의한 평가를 기반으로 한다. 이 검사는 Aβ 42/40 비율, ApoE 유전자형, 및 개체의 나이를 통계 알고리즘에 통합하여 아밀로이드 확률 점수(APS)를 추정한다. 일부 구현예에서, 개체는 양성 PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 가지며, 예를 들어, 개체는 높은 APS를 갖는다(www.c2ndiagnostics.com/products/home). 예를 들어, Schindler 등, Neurology (2019) 93(17):e1647-e1659를 참고한다. 일부 구현예에서, 개체는 중간 APS에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 가지고, 아밀로이드 PET 또는 CSF pTau/Aβ 42 비율에 의해 뇌 아밀로이드증의 확인을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 낮은 APS를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 아밀로이드 PET 스캔에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 CSF 연구에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 아밀로이드 베타(Aβ) 병리의 존재에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 베타(Aβ) 병리의 존재는 양성 PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사에 의해 평가되며, 예를 들어, 개체는 높은 아밀로이드 확률 점수(APS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 베타(Aβ) 병리의 존재는 아밀로이드 PET 스캔에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 베타(Aβ) 병리의 존재는 CSF 연구에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 개체는 아밀로이드 병리의 존재에 의해 결정된 바와 같이, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 병리의 존재는 아밀로이드 PET 스캔에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 병리의 존재는 CSF 인산화된 타우(pTau)/아밀로이드 베타(1-42)(Aβ 42) 비율 측정에 의해 평가된다. 일부 구현예에서, 개체는 양성 과거 아밀로이드 PET 스캔에 의해 결정된 바와 같이, 예를 들어, 개시내용의 방법에 따른 치료 시작 ≤24개월 전에 수집된, 뇌 아밀로이드증의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 양성 아밀로이드 PET 스캔 및/또는 0.024 초과 CSF pTau/Aβ 42 비율에 의해 결정된 바와 같이, 알츠하이머병 아밀로이드 병리의 증거를 갖는다. 면역분석, 예를 들어, Roche Elecsys 분석과 같은 CSF pTau/Aβ 42 비율을 측정하기 위해 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 2018 NIA-AA Research 프레임워크에 경도 인지 장애 및 경도 치매로 기재된 바와 같은, 2018 NIA-AA 연구 프레임워크(Jack 등, Alzheimers Dement (2018) 14(4):535-562)에 정의된, 2기, 3기, 또는 초기 4기와 일치하는 임상 중증도를 갖는 초기 알츠하이머병을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 적어도 약 22 점(예를 들어, 약 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30점 중 임의의 하나)의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 적어도 약 22점(예를 들어, 약 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30점 중 임의의 하나)의 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수에 의해 정의된, 경증 증상을 갖는 초기 알츠하이머병을 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 약 0.5 내지 약 1.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 약 85 이하의 지연 기억 지수(DMI)에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합 테스트(RBANS) 점수(예를 들어, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 또는 약 40 중 어느 하나의 RBANS DMI 점수)를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 집단-기반의 규범 데이터보다 약 1 표준 편차인 지연 기억 지수(DMI)에 대한 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)의 지연 기억 지수(DMI)에 의해 평가된, 기억상실 결함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 개체는 약 85 이하의 DMI에 대한 RBANS 점수(예를 들어, 약 85, 약 80, 약 75, 약 70, 약 65, 약 60, 약 55, 약 50, 약 45, 또는 약 40 중 임의의 하나의 RBANS DMI 점수)에 의해 정의된 바와 같이, 일화성 기억 손상의 증거를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 전두측두엽 치매(FTD), 파킨슨병, 루이소체를 동반한 치매, 헌팅턴병, 또는 혈관성 치매를 앓지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 인지에 영향을 미칠 가능성이 있는 알츠하이머병 이외의 병태를 갖고 있지 않다. 인지에 영향을 미칠 가

능성이 있는 병태의 예는 제한 없이, 전두측두엽 치매, 루이소체를 동반한 치매, 혈관성 치매, 파킨슨병, 피질 기저 변성, 크로이츠펠트-야콥병, 진행성 핵상 마비, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, 정상압수두증, 저산소 손상, 발작 장애, 정적 뇌병증, 폐쇄성 뇌 손상, 및 발달 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 조절되지 않는 고혈압, 진성 당뇨병 또는 갑상선 질환을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 유의미한 심장 질환, 심혈관 질환 또는 장애, 간 질환 또는 장애, 또는 신장 질환 또는 장애를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 알츠하이머병 이외의 임상적으로 유의한 뇌 질환의 증거를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 항응고 약물을 투여받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 개체는 임상적으로 유의한 경동맥, 척추 협착증 또는 플라크; 대 동맥류; 두개내 동맥류; 거대 출혈; 또는 동정맥 기형과 같은 인지 기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 혈관 질환의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 지난 2년 이내에 임상적 뇌졸중의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 지난 180일 이내에 일시적인 허혈 발작과 일치하는 급성 사건의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 MRI 상에서 어떠한 피질 뇌졸중의 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 중증의 임상적으로 유의한(예를 들어, 지속적인 신경학적 결손 또는 구조적 뇌 손상) CNS 외상(예를 들어, 뇌 타박상)의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 인지 증상을 일으키지 않는 양성 뇌종양을 제외하고는 두개내 종양, 예를 들어 신경아교종의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 뇌 기능에 영향을 미치는 감염의 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 신경학적 후유증을 초래한 감염 이력을 갖지 않는다. 이러한 감염의 예는 제한 없이, 인간 면역결핍 바이러스, 매독, 신경보렐리아증, 바이러스 또는 세균성 뇌수막염/뇌염을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 30일 이내에 정맥내 항생제를 필요로 하거나 필요로 하는 급성 질환을 갖지 않거나 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 관련된 인지 결손과 함께 진행성 신경 질환을 유발할 가능성이 있는 전신 자가면역 장애의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 이러한 자가면역 장애의 예는 제한 없이, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 항인지질 항체 증후군 및 베체트병을 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 의학적 개입을 필요로 하는 포도막염, 눈의 만성 염증성 또는 퇴행성 병태, 현재 안구 감염, 주사 가능한 의학적 요법(예를 들어, 황반변성에 대한 라니비주맙 또는 에플리버셉트)을 필요로 하는 임의의 진행 중인 눈 장애(예를 들어, 변성, 백내장 또는 당뇨병성 망막병증)의 병력 또는 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 정신분열병, 분열정동 장애, 주요 우울증, 또는 양극성 장애의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 자살의 위험이 없다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 지난 2년 이내에 알코올 및/또는 중등도 내지 중증 물질 사용 장애(정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼, 5판에 따름)의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 3의 전체 Fazekas 점수에 상응하는 >2 열공 경색, 임의의 영역성 경색 >1 cm³, 또는 FLAIR 서열에 대한 백색질 초강력 병변의 MRI 증거를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 MRI에서 >5 미세출혈 및/또는 연수막 혈색소증 영역의 존재를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 MRI에 의해 평가된 바와 같이 유의한 대뇌 혈관 병리를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 B형 간염 표면 항원, 전체 B형 간염 코어 항체, HIV-1 또는 -2 항체 또는 항원에 대해 양성이다. 일부 구현예에서, 개체는 중추 신경계의 스피로헤타 감염(예를 들어, 매독, 보렐리아증, 또는 라임병)의 병력을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 C형 간염 바이러스 항체에 대해 양성이고, C형 간염 리보핵산(RNA)에 대해 음성이다. 일부 구현예에서, 개체는 활동성 또는 잠복성 결핵 질환을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 1년 이내에 전신 면역억제 요법을 필요로 하는 만성 활성 면역 장애를 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 헤모글로빈 <10 g/dL, 절대 호중구 수 >1000/mm³, 또는 혈소판 수 <150000/mm³에 기초한 골수 기능이상을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 비정상적인 갑상선 자극 호르몬(TSH) 수준을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 결핍이 인지 장애에 기여할 수 있을 정도로 충분히 낮은 염산 또는 비타민 B12 수준을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 헤모글로빈 A1c >8% 또는 잘 조절되지 않는 당뇨병(저혈당 에피소드 포함)을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 의식 또는 인지를 손상시키는 것으로 알려진 연속 약물 요법을 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 1년 이내에 알츠하이머병에 대한 치료를 제외하고 파킨슨병 증상 또는 임의의 다른 신경퇴행성 장애에 대한 약물 치료를 받은 적이 없다. 일부 구현예에서, 개체는 개체가 비-신경퇴행성 장애, 예를 들어, 하지 불안 장애, 예를 들어, 프라미펙솔에 대해 약물을 복용하는 경우, 신경퇴행성 장애 치료에 사용되는 약물을 복용하고 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 비정신의학적 징후(예를 들어, 구토)에 대한 간단한 치료를 제외하고는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 180일 이내에 전형적인 항정신병 약물 또는 신경이완 약물을 복용하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 간헐적 단기 사용(예를 들어, <1주)을 제외하고는 비정형 항정신병 약물을 복용하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 90일 이내에 항응고 약물을 복용하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 전신 면역억제 요법을 받고 있지 않다. 일부 구현예에서, 개체는 본원에 제공된 방법에 따른 치료 전 90일 이내에

지속성 아편유사제 약물을 비롯한 아편제 또는 아편유사제를 만성적으로 사용하지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전 30일 이내에 각성제(예를 들어, 암페타민, 메틸페니데이트 제제 또는 모다피닐)를 복용하지 않았다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 방법에 따른 치료 90일 전부터 시작하여 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 또는 수면제의 만성 사용을 갖지 않는다.

[0164] 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 임상 치매 척도(CDR), 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB), 간이-정신 상태 검사(MMSE), 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS), 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위척도-13(ADAS-Cog13), 경도 인지 장애에 적응된 알츠하이머병 협동 연구-일상 활동(ADCS-ADL-MCI), 알츠하이머병 종합 점수(ADCOMS), 또는 Winterlight Labs 언어 평가(WLSA)와 같은 하나 이상의 임상 평가 도구를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전과 비교하여 하나 이상의 임상 평가 점수의 개선을 초래한다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 예를 들어, 항-TREM2 항체의 투여 전과 비교하여 CDR-SB, MMSE, RBANS, ADAS-Cog13, ADCS-ADL-MCI, ADCOMS, 또는 WLSA와 같은 하나 이상의 임상 평가 도구의 점수 변화 비율에 기반하여 평가된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 CDR-SB, MMSE, RBANS, ADAS-Cog13, ADCS-ADL-MCI, ADCOMS, 또는 WLSA와 같은 하나 이상의 임상 평가 도구의 점수 변화 비율에 기반하여, 즉, 항-TREM2 항체의 투여 전에 얻은 하나 이상의 임상 평가 도구의 점수와 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 얻은 하나 이상의 임상 평가 도구의 상응하는 점수의 비교에 기반하여; 또는 본 개시내용의 방법에 따라 항-TREM2 항체로 치료하는 과정 동안 얻은 하나 이상의 임상 평가 도구의 둘 이상의 점수의 비교에 기반하여 평가된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 개체의 뇌척수액에서 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커, 예컨대 가용성 TREM2(sTREM2), 및 알츠하이머병(예를 들어, Aβ42, Aβ40, 전체 타우, pTau, 또는 NfL) 또는 미세아교세포 기능(예를 들어, CSF1R, IL1RN, YKL40 및 오스테오펀틴)과 관련된 기타 CSF 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 개체의 혈액에서 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커, 예컨대 혈장내 가용성 TREM2(sTREM2), 알츠하이머병(예를 들어, Aβ42, Aβ40, 전체 타우, pTau, NfL), 또는 TREM2 RNA 발현과 관련된 혈장 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 개체의 혈장 또는 뇌척수액에서 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커, 예컨대 CSF1R, IL1RN, 오스테오펀틴, 또는 YKL40의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 NfL과 같은, 개체의 혈장 또는 뇌척수액에서 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 예를 들어, 용적 MRI에 의해 평가된, 뇌 용적의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 예를 들어, [¹⁸F]MK-6240 타우-PET 방사성추적자를 사용하여, 예를 들어, 타우-PET에 의해 평가된, 뇌 병리 타우 부담의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 예를 들어, 방사성추적자로서 [¹⁸F]플로르베타벤(Nuraceq), [¹⁸F]플로르베타피르(Amyvid), 또는 [¹⁸F]플루타메타몰(Vizamyl)을 사용하여, 예를 들어, 중형 아밀로이드-PET에 의해 평가된, 뇌 아밀로이드 부담의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 자기 공명 영상(MRI), 예컨대, 예를 들어, 방사성추적자로서 [¹⁸F]플로르베타벤(Nuraceq), [¹⁸F]플로르베타피르(Amyvid), 또는 [¹⁸F]플루타메타몰(Vizamyl)을 사용하는, 아밀로이드 PET 영상화(예를 들어, 중형 아밀로이드 PET) 또는, 예를 들어, [¹⁸F]MK-6240 타우-PET 방사성추적자를 사용하는, 타우-PET 영상화에 의해 평가된, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 타우 및/또는 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 초기 알츠하이머병의 치료 및/또는 지연은 예를 들어, Winterlight Labs 언어 평가(WLSA)를 사용하여 개체의 언어의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.

[0165] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 개체가 APOE e4 보인자 또는 비-보인자인지, 및/또는 TREM2 변이체, CD33 변이체, TMEM106b 변이체, 또는 CLUSTERIN 변이체 중 하나 이상을 갖는지를 결정하기 위해 게놈 평가를 수행하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전에 개체(예를 들어, 초기 알츠하이머병을 갖는 개체)로부터 획득된 샘플에 대해 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 수행하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 본 개시내용의 방법에 따른 치료 전에 개체(예를 들어, 초기 알츠하이머병을 갖는 개체)가 양성 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 갖는지를 결정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및

후에 개체로부터 수득된 샘플에 대해 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사를 수행하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 PrecivityAD™-Aβ 혈액 검사, 또는 인산화된 타우 217(p-tau217)에 대한 검사, 인산화된 타우 181(p-tau181)에 대한 검사, 신경섬유 경에 대한 검사, 또는 Aβ42/40 비율에 대한 검사이다. 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 Aβ42/40 비율에 대한 면역분석-기반 검사이다(예를 들어, Yamashita 등, Alzheimer's Association International Conference (2019) 15(7S), part 29, P4-548 참고). 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 Aβ42/40 비율에 대한 질량 분석-기반 검사이다(예를 들어, Schindler 등, Neurology (2019) 93(17) 참고). 일부 구현예에서, 아밀로이드 또는 타우 혈액 검사는 p-tau217에 대한 면역분석-기반 검사이다(예를 들어, Palmqvist 등, JAMA (2020) 324(8):772-781 참고).

[0166] *나수-하콜라병*

[0167] 대안적으로, 경화성 백질뇌병증(PLOSL)을 동반한 다낭성 지방막 골이형성증으로 지칭될 수 있는, 나수-하콜라병(NHD)은 상지 및 하지의 다낭성 골 병변으로 인한 재발성 골절과 관련된 진행성 노인성 치매를 특징으로 하는 희귀 유전성 백질이영양증이다. NHD 질환 경과를 일반적으로 잠복기, 골기, 초기 신경기 및 후기 신경기의 4단계로 나뉜다. 아동기(잠복기) 동안 정상적인 발달 후, NHD는 청소년기 또는 젊은 성인기(전형적인 발병 연령 20-30세)에 손, 손목, 발목 및 발에 통증이 나타나기 시작한다. 그런 다음 환자는 사지 뼈의 다낭성 골 및 골다공증 병변으로 인한 재발성 골절로 고통 받기 시작한다(골기). 생후 30-40년 동안(초기 신경기), 환자는 전두엽 증후군의 특징적인 뚜렷한 성격 변화(예를 들어, 행복감, 집중력 부족, 판단력 상실, 및 사회적 억제)를 나타낸다. 환자는 또한 전형적으로 진행성 기억 장애로 고통받는다. 간질 발작도 자주 관찰된다. 마지막으로(말기 신경기), 환자는 중증 치매로 진행하고, 말하고 움직일 수 없으며 대개 50세에 사망한다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 나수-하콜라병(NHD)을 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 NHD를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 NHD를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성화(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0169] *근위축성 측삭 경화증(ALS)*

[0170] 본원에 사용된 바와 같이, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 또는 운동 뉴런 질환 또는 루게릭병 상호교환적으로 사용되며, 빠르게 진행되는 약화, 근육 위축 및 근막, 근육 경직, 말하기 곤란(구음), 연하 곤란(삼킴곤란), 및 호흡 곤란(호흡곤란)을 특징으로 하는 다양한 병인을 갖는 쇠약해지는 질환을 지칭한다.

[0171] 프로그래놀린은 ALS에서 역할을 하며(Schymick, JC 등, (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754-6), TDP-43과 같은 ALS 유발 단백질로 인한 손상을 다시 보호하는 것으로 나타났다(Laird, AS 등, (2010). PLoS ONE 5: e13368). 또한 pro-NGF가 척수 손상 후 회소돌기아교세포 및 피질척수 뉴런의 p75 매개 사멸을 유도한다는 것이 입증되었다(Beatty 등, Neuron (2002),36, pp. 375-386; Giehl 등, Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226-30).

[0172] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 ALS를 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 ALS를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 ALS를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성화(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0173] 일부 구현예에서, ALS 진행의 치료 및/또는 지연은 뇌 위축, 뇌 연결성, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다. 제한없이, MRI를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법은 뇌 위축, 뇌 연결성, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증을 측정하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 뇌 위축은 구조적 MRI를 사용하여 측정된다. 특정 구현예에서, 뇌 유리수 및/또는 뇌 염증은 확산 텐서 영상화(DTI)를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, ALS 진행의 치료 및/또는 지연은 신경퇴행의 하나 이상의 마커, 신경교 활성의 하나 이상의 마커, 프로그래놀린, 및/또는 TDP-43 병리의 하나 이상의 마커의 기준선으로부터의 변화에 의해 결정된다.

[0174] *파킨슨병*

[0175] 특발성 또는 원발성 파킨슨증, 저운동성 경직 증후군(HRS), 또는 초조 마비로 지칭될 수 있는 파킨슨병(PD)은 운동 시스템 제어에 영향을 미치는 신경퇴행성 뇌 장애이다. 뇌에서 도파민-생성 세포의 점진적인 사멸은 파킨

슨병의 주요 증상으로 이어진다. 대부분의 경우, 파킨슨병은 50세 이상의 사람들에게서 진단된다. 파킨슨병은 대부분의 사람들에게 특발성(알려진 원인 없음)이다. 그러나, 유전적 요인도 질환에 중요한 역할을 한다.

[0176] 파킨슨병의 증상은, 제한 없이, 손, 팔, 다리, 턱 및 얼굴의 떨림, 팔다리 및 몸통의 근육 경직, 운동의 느려짐(운동완화증), 자세 불안정, 걷기 어려움, 신경정신과적 문제, 언어 또는 행동의 변화, 우울증, 불안, 통증, 정신병, 치매, 환각 및 수면 문제를 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 PD를 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어 기준선과 비교하여 PD를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 PD를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0178] **헌팅틴병**

[0179] 헌팅틴병(HD)은 헌팅틴 유전자(HTT)의 상염색체 우성 돌연변이에 의해 유발되는 유전성 신경퇴행성 질환이다. 헌팅틴 유전자 내에서 사이토카인-아데닌-구아닌(CAG) 삼중항 반복의 확장은 유전자에 의해 암호화된 헌팅틴 단백질(Htt)의 돌연변이 형태 생성을 초래한다. 이 돌연변이 헌팅틴 단백질(mHtt)은 독성이 있으며, 신경 세포 사멸에 기여한다. 헌팅틴병의 증상은 모든 연령에서 나타날 수 있지만 35세에서 44세 사이에 가장 흔하게 나타난다.

[0180] 헌팅틴병의 증상은 제한 없이, 운동 조절 문제, 경련, 무작위 움직임(무도병), 비정상적인 안구 운동, 균형 장애, 발작, 씹기 어려움, 삼키기 어려움, 인지 문제, 언어 장애, 기억력 결핍, 사고 어려움, 불면증, 피로, 치매, 성격 변화, 우울증, 불안 및 강박 행동을 포함한다.

[0181] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 HD를 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어 기준선과 비교하여 HD를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 HD를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0182] **타우병증 질환**

[0183] 타우병증 질환, 또는 타우병증은 뇌 내의 미세소관-관련 단백질 타우의 응집에 의해 유발되는 신경퇴행성 질환의 한 부류이다. 알츠하이머병(AD)은 가장 잘 알려진 타우병증 질환이며, 불용성 신경원섬유 엉킴(NFT)의 형태로 뉴런 내에 타우 단백질 축적을 수반한다. 다른 타우병증 질환 및 장애는 진행성 핵상 마비, 권투선수치매(변색 외상성 뇌병증), 전두측두엽 치매 및 염색체 17과 관련된 파킨슨증, 리티코-보디그병(광의 파킨슨-치매 복합체), 탱글-우세 치매, 신경절교종 및 신경절세포종, 뇌막혈관종증, 아급성 경화성 범뇌염, 납 뇌병증, 결절성 경화증, 할러포르텐-스파츠병(Hallervorden-Spatz), 리포푸신증, 픽병, 피질기저핵 변성, 아지오필릭 그레인 질환(AGD), 헌팅틴병, 전두측두엽 치매, 및 전두측두엽 변성을 포함한다.

[0184] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 타우병증 질환을 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어 기준선과 비교하여 타우병증 질환을 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 타우병증 질환을 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0185] **다발성 경화증**

[0186] 다발성 경화증(MS)은 또한 파종성 경화증 또는 파종성 뇌척수염으로 지칭될 수 있다. MS는 뇌와 척수의 축삭 주위에 있는 지방성 수초가 손상되어 탈수초와 흉터뿐만 아니라 광범위한 징후와 증상을 유발하는 염증성 질환이다. MS는 뇌와 척수의 신경 세포가 서로 효과적으로 소통하는 능력에 영향을 미친다. 신경 세포는 수초라고 하는 절연 물질에 포함된 축삭이라고 하는 긴 섬유를 통해 활동 전위라는 전기 신호를 전송하여 통신한다. MS에서, 신체의 면역계는 수초를 공격하고 손상시킨다. 수초가 손실되면, 축삭은 더 이상 신호를 효과적으로 전달할 수 없다. MS 발병은 일반적으로 젊은 성인에서 발생하며 여성에서 더 흔하다.

[0187] MS의 증상은 제한 없이, 감도 상실 또는 저림과 같은 감각 변화; 감각저하 및 감각이상과 같은 따끔거림 또는 무감각; 근육 약화; 간헐성 경련; 근육 경련; 이동의 어려움; 운동 실조와 같은 조정 및 균형의 어려움; 구음

장애와 같은 언어 문제, 또는 연하곤란과 같은 연하 문제; 안진, 포스펜을 포함한 시신경염 및 복시와 같은 시각 문제; 피로; 급성 또는 만성 통증; 및 방광 및 장 장애; 다양한 정도의 인지 장애; 우울증이나 불안정한 기분의 정서적 증상; 주위 온도보다 높은 온도에 노출되어 기존 증상이 악화되는 유토프(Uthoff) 현상; 및 목을 구부릴 때 등으로 흐르는 전기적인 감각인, 레미페(Lhermitte) 징후를 포함한다.

[0188] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 MS를 치료 및/또는 지연시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어 기준선과 비교하여 MS를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 MS를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0189] *외상성 뇌 손상 및 척수 손상*

[0190] 외상성 뇌 손상(TBI)은, 두개내 손상으로도 알려져 있을 수 있다. 외상성 뇌 손상은 외부의 힘이 뇌를 외상으로 손상시킬 때 발생한다. 외상성 뇌 손상은 중증도, 기전(폐쇄형 또는 관통형 두부 손상) 또는 기타 특징(예를 들어, 특정 위치 또는 광범위한 영역에서 발생)에 따라 분류될 수 있다.

[0191] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 TBI를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 TBI를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 TBI를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0192] 척수 손상(SCI)은 질환 대신 외상에 의해 야기되는 임의의 척수 손상을 포함한다. 척수와 신경근이 손상된 부위에 따라, 증상은 통증에서 마비, 요실금에 이르기까지 다양할 수 있다. 척수 손상은 다양한 수준의 "불완전한" 수준으로 설명되며, 이는 환자에게 아무런 영향을 미치지 않는 것부터 완전한 기능 상실을 의미하는 "완전한" 손상까지 다양할 수 있다.

[0193] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 SCI를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 예를 들어, 기준선과 비교하여 SCI를 갖는 개체에서 미세아교세포 활성을 촉진하거나 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 SCI를 갖는 개체에서 하나 이상의 TREM2 활성(예를 들어, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 하나 이상의 항-염증 매개체의 발현 증가, 및 하나 이상의 전-염증 매개체의 발현 감소)을 유도하거나 증가시킬 수 있다.

[0194] *축삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증 및 소아-발병 백질뇌병증*

[0195] 축삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 및 소아-발병 백질뇌병증은 고통받는 개체에서 중추 신경계의 "백질"을 변경시키는 희귀하고 치명적인 신경 질환이다(Freeman 등 (2009) Adult onset leukodystrophy with neuroaxonal spheroids: Clinical, neuroimaging and neuropathologic observations."Brain Pathol. 19(1): 39-47. PMID: 18422757; Rademakers 등 (2011) "Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor(CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids."Nat Genet. 44(2):200-205. PMID: 22197934; Oosterhof 등 (2019) "Homozygous Mutations in CSF1R Cause a Pediatric-Onset Leukoencephalopathy and Can Result in Congenital Absence of Microglia." Am J Hum Genet. 104(5):936-947. PMID: 30982608). 이전에, ALSP는 유전성 미만성 백질뇌병증(HDLS) 및 가족성 색소성 정색성 백질뇌병증(POLD)의 두 가지 개별 상태로 생각되었다. 그러나, HDLS와 POLD가 있는 환자는 둘 다 착색된 신경교 세포와 회전 타원체를 가질 수 있으므로, HDLS와 POLD는 ALSP에 포함되는 동일한 질병 스펙트럼의 일부로 간주된다(Nicholson 등 (2013) "CSF1R mutations link POLD and HDLS as a single disease entity." Neurology 80(11): 1033-1040. PMID: 23408870). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하는 것은 ALSP 또는 소아-발병 백질뇌병증을 치료할 수 있다.

[0196] 임상 평가

[0197] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 1회 이상의 임상 평가의 점수를 결정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 임상 평가는 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수, 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS), 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB), 또는 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에, 예를 들어, 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42

일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 임의의 하나) 전에 1회 이상의 임상 평가의 점수와 비교하여, 1회 이상의 임상 평가의 점수의 개선을 초래한다.

[0198] 약제학적 투여량

[0199] 본원에 제공된 항체(및 임의의 추가 치료제)는 비경구, 폐내, 비강내, 병변내 투여, 뇌척수강내, 두개내, 척수내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소 또는 흡입 경로를 포함한 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 볼투스로서의 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸친 연속 주입에 의한 정맥내 투여, 동맥내, 관절내, 복강내, 또는 피하 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 투여는 피하 투여이다. 투여는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 부분적으로 투여가 단기인지 만성인지에 따라 정맥 주사 또는 피하 주사와 같은 주사에 의해 이루어질 수 있다. 다양한 시점에 걸친 단일 또는 다중 투여, 볼투스 투여 및 펄스 주입을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 투여 스케줄이 본원에서 고려된다.

[0200] 본원에서 제공되는 항체는 우수한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화, 투약 및 투여된다. 이 맥락에서 고려해야 할 요소는 치료 중인 특정 장애, 치료 중인 특정 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 약제 전달 부위, 투여 방법, 투여 일정, 및 의료 종사자에게 알려진 기타 요인을 포함한다. 항체는 문제의 장애를 예방하거나 치료하기 위해 현재 사용되는 하나 이상의 작용제와 함께 선택적으로 제형화될 필요는 없지만 선택적으로 제형화된다. 이러한 다른 작용제의 유효량은 제형에 존재하는 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 위에서 논의된 기타 요인에 따라 다르다. 이들은 일반적으로 본원에 기재된 것과 동일한 투여량 및 투여 경로로, 또는 본원에 기재된 투여량의 약 1 내지 99%로, 또는 경험적으로/임상적으로 적절한 것으로 결정된 임의의 투여량 및 임의의 경로에 의해 사용된다.

[0201] 항-TREM2 항체에 대한 투여량은 항-TREM2 항체를 1회 이상 투여받은 개체에서 경험적으로 결정될 수 있다. 개체에게는 항-TREM2 항체의 증분 용량이 제공된다. 항-TREM2 항체의 효능을 평가하기 위해, 본 개시내용의 임의의 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴 병, 측삭 회전단원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 및 타우병증 질환)의 임상 증상이 모니터링될 수 있다.

[0202] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 본 발명의 항체의 적절한 투여량(단독으로 또는 하나 이상의 다른 추가 치료제와 조합하여 사용되는 경우)은 치료할 질환의 유형, 항체의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 항체가 예방 또는 치료 목적으로 투여되었는지 여부, 이전 요법, 환자의 임상 병력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 따라 다를 것이다. 항체는 한 번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여된다.

[0203] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 개체에게 항-TREM2 항체를 적어도 약 15 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 20 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 20 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 45 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 50 mg/kg 내지 약 60 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 또는 약 60 mg/kg 중 임의의 용량이다.

[0204] 일부 구현예에서, 용량은 간헐적으로, 예를 들어, 매주 약 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회, 또는 8주마다 1회 중 임의의 횟수로 투여된다. 일부 구현예에서, 용량은 q1w, q2w, q3w, q4w, q5w, q6w, q7w, 또는 q8w로 투여된다.

[0205] 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q1w 이상이다(즉, 용량은 매주 1회 또는 매주 1회보다 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q2w 이상이다(즉, 용량은 2주마다 1회 또는 2주마다 1회보다 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q3w 이상이다(즉, 용량은 3주마다 1회 또는 3주마다 1회보다 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q4w 이상이다(즉, 용량은 4주마다 1회 또는 4주마다 1회보다 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q5w 이상이다(즉, 용량은 5주마다 1회 또는 5주마다 1회보다 덜 빈번하게 투여된다). 일부 구현예에서, 투여 빈도는 q6w 이상이다(즉, 용량은 6주마다 1회 또는 6주마다 1회보다 덜 빈번하게 투여된다).

항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 20 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 25 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 30 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 35 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 40 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 45 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 50 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 55 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 약 60분에 걸쳐 약 60 mg/kg의 용량으로 개체에게 투여된다.

[0216] 특정 구현예에서, 항-TREM2 항체의 적어도 1회 용량, 적어도 2회 용량, 적어도 3회 용량, 적어도 4회 용량, 적어도 5회 용량, 적어도 6회 용량, 적어도 7회 용량, 적어도 8회 용량, 적어도 9회 용량, 적어도 10회 용량, 적어도 11회 용량, 적어도 12회 용량, 적어도 13회 용량, 적어도 14회 용량, 적어도 15회 용량, 적어도 16회 용량, 적어도 17회 용량, 적어도 18회 용량, 적어도 19회 용량, 또는 적어도 20회 용량이 개체에게 정맥내 투여된다.

[0217] 일부 구현예에서, 개체는 적어도 약 1주, 적어도 약 2주, 적어도 약 3주, 적어도 약 4주, 적어도 약 5주, 적어도 약 6주, 적어도 약 7주, 적어도 약 8주, 적어도 약 9주, 적어도 약 10주, 적어도 약 11주, 적어도 약 12주, 적어도 약 13주, 적어도 약 14주, 적어도 약 15주, 적어도 약 16주, 적어도 약 17주, 적어도 약 18주, 적어도 약 19주, 적어도 약 20주, 적어도 약 21주, 적어도 약 22주, 적어도 약 23주, 적어도 약 24주, 적어도 약 25주, 적어도 약 26주, 적어도 약 27주, 적어도 약 28주, 적어도 약 29주, 적어도 약 30주, 적어도 약 31주, 적어도 약 32주, 적어도 약 33주, 적어도 약 34주, 적어도 약 35주, 적어도 약 36주, 적어도 약 37주, 적어도 약 38주, 적어도 약 39주, 적어도 약 40주, 적어도 약 41주, 적어도 약 42주, 적어도 약 43주, 적어도 약 44주, 적어도 약 45주, 적어도 약 46주, 적어도 약 47주, 적어도 약 48주, 적어도 약 49주, 적어도 약 50주, 적어도 약 51주, 또는 적어도 약 52주 길이의 치료 기간 동안 치료된다.

[0218] 일부 구현예에서, 개체는 최대 4주, 최대 5주, 최대 6주, 최대 7주, 최대 8주, 최대 9주, 최대 10주, 최대 11주, 최대 12주, 최대 13주, 최대 14주, 최대 15주, 최대 16주, 최대 17주, 최대 18주, 최대 19주, 최대 20주, 최대 21주, 최대 22주, 최대 23주, 최대 24주, 최대 25주, 최대 26주, 최대 27주, 최대 28주, 최대 29주, 최대 30주, 최대 31주, 최대 32주, 최대 33주, 최대 34주, 최대 35주, 최대 36주, 최대 37주, 최대 38주, 최대 39주, 최대 40주, 최대 41주, 최대 42주, 최대 43주, 최대 44주, 최대 45주, 최대 46주, 최대 47주, 최대 48주, 최대 49주, 최대 50주, 최대 51주, 또는 최대 52주 길이의 치료 기간 동안 치료된다.

[0219] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 매주 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 2주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 3주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 4주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 5주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 6주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 7주마다 발생한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 치료 기간의 첫날 및 그 후 8주마다 발생한다.

[0220] 초기의 더 높은 로딩 용량에 이어 하나 이상의 더 낮은 용량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행 상황은 기존 기술과 분석으로 쉽게 모니터링될 수 있다.

[0221] 가용성 TREM2 수준

[0222] 본원에 사용된 바와 같이, "가용성 TREM2" 또는 "sTREM2"는 예를 들어, "TREM2 단백질" 섹션에서 본원에 기재된 바와 같이, TREM2 단백질의 가공, 예를 들어 절단으로부터 TREM2의 가용성 가공된 형태를 생성하는 TREM2의 임의의 형태를 지칭한다.

[0223] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-TREM2 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 개체에 대한 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준 감소를 초래한다. 일부 구현예에서, 개체에 대한 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준의 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도

이 적어도 약 40% 감소한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준이 적어도 약 50% 감소한다.

[0227] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전 약 42일 내지 1일 미만 (예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전 적어도 약 4일에 개체의 뇌척수액내 가용성 TREM2의 수준과 비교된다.

[0228] 개체의 뇌척수액내 sTREM2의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0229] 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 sTREM2의 수준은 전기화학발광 방법을 사용하는 면역분석으로 측정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-인간 TREM2 항체는 코팅 완충액에서 희석되고 96-웰 미세역가 샘플 플레이트 상에 고정화된다. 플레이트를 차단하고 세척한 후, 내인성 품질 관리 및 연구 샘플을 분석 완충제로 희석하고 샘플 플레이트에 분배하고 인큐베이션된다. 이어서, 제1 항체와 상이한 에피토프에 결합하는 제2 항-인간 TREM2 항체는 포획 항체로서 첨가된다. 이후, 플레이트가 세척되고, Sulfo-Tag 스트렙타비딘이 첨가되고, 인큐베이션된 다음, MSD 판독 완충액 T를 첨가한다. sTREM2의 농도(즉, sTREM2의 농도)는 농도에 대한 상대 광도 단위로 얻은 표준 곡선에서 결정된다. $1/y^2$ 가중으로 4-매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 보정 곡선이 생성된다. 인간 CSF에서 이 방법의 적격 범위는 0.400 ng/mL 내지 50.0 ng/mL이다.

[0230] 가용성 CSF1R 수준

[0231] 본원에 사용된 바와 같이, "가용성 CSF1R" 또는 "CSF1R"은 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같이 예를 들어, CSF1R 단백질의 가공, 예를 들어 절단으로 인해 CSF1R의 가용성 가공된 형태가 생성되는, CSF1R의 임의의 형태를 지칭한다.

[0232] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 항-TREM2 항체를 개체에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 개체에 대한 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100% 중 어느 하나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 5% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 10% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 20% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 25% 증가시킨다.

[0233] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항체 투여 약 2일 내지 약 12일(예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 중 어느 하나)에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항체 투여 후 적어도 약 2일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항체 투여 후 적어도 약 12일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항체 투여 후 약 2일차에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의

뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준 증가는 항체 투여 후 적어도 약 12일차에 존재한다.

- [0234] 일부 구현예에서, 약 15 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 5% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 30 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 10% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 45 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 60 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 25% 증가시킨다.
- [0235] 일부 구현예에서, 약 15 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 5% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 30 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 10% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 45 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 1% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 약 60 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준을 적어도 약 10% 증가시킨다.
- [0236] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 42일 내지 1일 미만 (예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 4일에 개체의 뇌척수액내 가용성 CSF1R의 수준과 비교된다.
- [0237] 개체의 뇌척수액내 sCSF1R의 수준은 당업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 ELISA(예를 들어, R&D Systems로부터의 ELISA 분석)을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 sCSF1R의 수준은 125 pg/mL 내지 4000 pg/mL의 100% 인간 CSF에서의 적격 범위를 갖는 R&D Systems로부터의 ELISA 분석으로 측정된다.
- [0238] *YKL40* 수준
- [0239] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 개체에게 항-TREM2 항체를 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 항-TREM2 항체를 개체에게 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 125%, 적어도 약 150%, 적어도 약 175%, 또는 적어도 약 200% 중 어느 하나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 5% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 10% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 20% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 *YKL40*의 수준을 적어도 약 25% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투

여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 30% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 40% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 50% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 60% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 70% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 80% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준을 적어도 약 90% 증가시킨다.

[0240] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준 증가는 항체 투여 후 약 2일 내지 약 12일(예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 중 어느 하나)에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준 증가는 항체 투여 후 적어도 약 2일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준 증가는 항체 투여 후 적어도 약 12일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준 증가는 항체 투여 후 약 2일에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준 증가는 항체 투여 후 약 12일에 존재한다.

[0241] 일부 구현예에서, 약 15 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 1% 증가한다. 일부 구현예에서, 약 30 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 10% 증가한다. 일부 구현예에서, 약 45 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 25% 증가한다. 일부 구현예에서, 약 60 mg/kg의 용량으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 75% 증가한다.

[0242] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 1% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 1% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 1% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액의 YKL40의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일차에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준이 적어도 약 5% 증가한다.

[0243] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 4일에 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준과 비교된다.

[0244] 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 YKL40의 수준은 Roche로부터의 면역분석을 사용하여 측정된다.

[0245] *IL-1RA* 수준

[0246] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 개체에게 항-TREM2 항체를 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 개체에게 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 증가한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 110%, 적어도 약 120%, 적어도 약 130%, 적어도 약 140%, 적어도 약 150%, 적어도 약 160%, 적어도 약 170%, 적어도 약 180%, 적어도 약 190%, 적어도 약 200%, 적어도 약 225%, 적어도 약 250%, 적어도 약 275%, 적어도 약 300%, 적어도 약 325%, 적어도 약 350%, 적어도 약 375%, 적어도 약 400%, 적어도 약 450%, 적어도 약 500%, 적어도 약 550%, 적어도 약 600%, 적어도 약 650%, 적어도 약 700%, 적어도 약 750%, 적어도 약 800%, 적어도 약 850%, 또는 적어도 약 900% 중 어느 하나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 25% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 50% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 75% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 100% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 125% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 150% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 175% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 200% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 250% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준을 적어도 약 300% 증가시킨다.

[0247] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준 증가가 항체 투여 후 약 2일 내지 약 12일(예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 중 어느 하나)에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준 증가가 항체 투여 후 적어도 약 2일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준 증가가 항체 투여 후 적어도 약 12일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준 증가가 항체 투여 후 약 2일에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준 증가가 항체 투여 후 약 12일에 존재한다.

[0248] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 50% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 300% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 125% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 125% 증가한다.

[0249] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적

어도 약 10% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 175% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 25% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준이 적어도 약 25% 증가한다.

[0250] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 4일에 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준과 비교된다.

[0251] 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은 당업계에서 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 IL-1RA의 수준은 Meso Scale Discovery 시스템을 사용한 ECL 면역분석을 사용하여 측정된다.

[0252] 오스테오폰틴 수준

[0253] 일부 양태에서, 본 개시내용의 방법은 개체에게 항-TREM2 항체를 정맥내 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 개체에게 항-TREM2 항체를 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 증가한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 105%, 적어도 약 110%, 적어도 약 115%, 적어도 약 120%, 적어도 약 125%, 적어도 약 150%, 적어도 약 175%, 또는 적어도 약 200% 중 어느 하나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 25% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 30% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 40% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 50% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 60% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 70% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 80% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 90% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 100% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 110% 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여는 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준을 적어도 적어도 약 120% 증가시킨다.

[0254] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준 증가가 항체 투여 후 약 2일 내지 약 12일(예를 들어, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 또는 12일 중 어느 하나)에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준 증가가 항체 투여

후 적어도 약 2일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준 증가가 항체 투여 후 적어도 약 12일 동안 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준 증가가 항체 투여 후 약 2일에 존재한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준 증가가 항체 투여 후 적어도 약 12일에 존재한다.

[0255] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 35% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 60% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 30% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 100% 증가한다.

[0256] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 20% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 35% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 1% 증가한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 전에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 항체 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준이 적어도 약 50% 증가한다.

[0257] 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 약 42일 내지 1일 미만 (예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준은 항-TREM2 항체의 투여 전에 적어도 약 4일에 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준과 비교된다.

[0258] 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌척수액내 오스테오폰틴의 수준은 Meso Scale Discovery 시스템을 사용한 ECL 면역분석을 사용하여 측정된다.

[0259] 항-TREM2 항체의 약동학

[0260] 일부 구현예에서, 혈액(예를 들어, 혈장)에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 최종 반감기는 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 또는 약 10일이다. 일부 구현예에서, 혈장에서 항-TREM2 항체의 반감기는 약 7일이다. 일부 구현예에서, 혈액(예를 들어, 혈장)에서 항-TREM2 항체의 최종 반감기는 약 8일이다. 일부 구현예에서, 혈액(예를 들어, 혈장)에서 항-TREM2 항체의 최종 반감기는 약 9일이다. 일부 구현예에서, 혈액(예를 들어, 혈장)에서 항-TREM2 항체의 최종 반감기는 약 10일이다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 용량은 약 15 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.63일이다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 용량은 약 30 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 7.44일이다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 용량은 약 45 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 8.40일이다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체의 용량은 약 60 mg/kg이고, 개체의 혈장에서 항체의 최종 반감기는 약 9.93일이다.

[0261] 개체의 혈액(예를 들어, 혈장)에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 최종 반감기는 면역분석, 면역블롯 및 질량 분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 결정된다. 특정 구현예에서, 개체의 혈액(예를 들어, 혈장)에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 반감기는 ELISA 분석을 사용하여 결정된다.

[0262] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 투여하면 개체의 뇌척수액에 항-TREM2 항체가 존재하게 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 투여하면 개체의 뇌척수액에 적어도 약 10 ng/ml, 적어도 약 25 ng/ml, 적어도 약 50 ng/ml, 적어도 약 75 ng/ml, 적어도 약 100 ng/ml, 적어도 약 125 ng/ml, 적어도 약 150 ng/ml, 적어도 약 175 ng/ml, 적어도 약 200 ng/ml, 적어도 약 225 ng/ml, 적어도 약 250 ng/ml, 적어도 약 275 ng/ml, 적어도 약 300 ng/ml, 적어도 약 325 ng/ml, 적어도 약 350 ng/ml, 적어도 약 375 ng/ml, 적어도 약 400 ng/ml, 적어도 약 425 ng/ml, 적어도 약 450 ng/ml, 적어도 약 475 ng/ml, 적어도 약 500 ng/ml, 적어도 bout 525 ng/ml, 적어도 약 550 ng/ml, 적어도 약 575 ng/ml, 적어도 약 600 ng/ml, 적어도 약 625 ng/ml, 적어도 약 650 ng/ml, 적어도 약 675 ng/ml, 적어도 약 700 ng/ml, 적어도 약 725 ng/ml, 적어도 약 750 ng/ml, 적어도 약 775 ng/ml, 적어도 약 800 ng/ml, 적어도 약 850 ng/ml, 적어도 약 900 ng/ml, 적어도 약 950 ng/ml, 적어도 약 1000 ng/ml, 적어도 약 1050 ng/ml, 적어도 약 1100 ng/ml, 적어도 약 1150 ng/ml, 적어도 약 1200 ng/ml, 적어도 약 1250 ng/ml, 또는 적어도 약 1300 ng/ml 중 어느 하나의 농도의 항-TREM2 항체가 존재하게 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 투여하면 개체의 뇌척수액에 약 10 ng/ml 내지 약 750 ng/ml의 농도의 항-TREM2 항체가 존재하게 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 투여 후 적어도 약 2일, 적어도 약 3일, 적어도 약 4일, 적어도 약 5일, 적어도 약 6일, 적어도 약 7일, 적어도 약 8일, 적어도 약 9일, 적어도 약 10일, 적어도 약 11일, 또는 적어도 약 12일 중 어느 하나 동안 개체의 뇌척수액에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 투여 후 적어도 약 2일 동안 개체의 뇌척수액에 존재한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 투여 후 적어도 약 12일 동안 개체의 뇌척수액에 존재한다.

[0263] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 100 ng/ml가 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 250 ng/ml가 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 400 ng/ml가 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 2일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 600 ng/ml가 된다.

[0264] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 15 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 50 ng/ml가 된다.

[0265] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 30 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 125 ng/ml가 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 45 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 200 ng/ml가 된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 개체에 약 60 mg/kg의 용량으로 투여하면, 항-TREM2 항체의 투여 후 12일에 개체의 뇌척수액에서 항-TREM2 항체의 농도가 적어도 약 300 ng/ml가 된다.

[0266] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 면역분석, 면역블롯 및 질량분석과 같은 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 개체의 CSF에서 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 ELISA 분석을 사용하여 개체의 CSF에서 측정된다.

[0267] **진단 용도**

[0268] 본 개시내용의 단리된 항체(예를 들어, 본원에 기재된 항-TREM2 항체)는 또한 진단적 유용성을 갖는다. 따라서, 본 개시내용은 개체에서 또는 개체로부터 유래된 조직 샘플에서 TREM2 단백질의 검출과 같은 진단 목적을 위해 본 개시내용의 항체 또는 그의 기능적 단편을 사용하는 방법을 제공한다.

[0269] 일부 구현예에서, 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 본 개시내용의 질환, 장애, 또는 손상을 앓고 있거나 발병할 위험이 있는 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 진단 방법은 생검 표본, 조직 또는 세포와 같은 생물학적 샘플에서 TREM2 단백질을 검출하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 항-TREM2 항체는 생물학적 샘플과 접촉되고, 항원-결합 항체가 검출된다. 예를 들어, 생검 표본은 질환-관련 세포를 검출 및/또는 정량화하기 위해 본원에 기재된 항-TREM2 항체로 염색될 수 있다. 검출 방법은 항원-결합 항체의 정량을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플에서 항체 검출은 면역형광 현미경, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침전 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 수행할 수 있다. 특정 구현예에서,

항체는 예를 들어 ¹⁸F로 방사성 표지되고 후속적으로 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 이용하여 검출된다. 항체-결합은 또한 양전자 방출 단층촬영(PET), X-선 컴퓨터 단층촬영, 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 컴퓨터 단층촬영(CT), 및 컴퓨터 축 단층촬영(CAT)과 같은 비침습적 기술에 의해 개체에서 정량화될 수 있다.

[0270] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항체(예를 들어, 본원에 기재된 항-TREM2 항체)는 전임상 질환 모델(예를 들어, 비-인간 질환 모델)로부터 취한 뇌 표본에서 예를 들어, 미세아교세포를 검출 및/또는 정량화하는데 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 단리된 항체(예를 들어, 본원에 기재된 항-TREM2 항체)는 치매, 전 두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALS P)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 및 타우병증 질환과 같은 신경계 질환 또는 손상에 대한 모델에서 치료 후 치료 반응을 대조군과 비교하여 평가하는데 유용할 수 있다.

[0271] **TREM2 단백질**

[0272] 본 개시내용은 TREM2 단백질에 결합하는 항체를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 손상을 갖는 개체에서 위험을 치료, 예방 또는 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 항체는 작용제이다.

[0273] 골수 세포 상에서 발현된 트리거링 수용체-2(TREM2)는 TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, 골수 세포-2a에서 발현된 트리거링 수용체, 및 단핵구-2에서 발현된 트리거링 수용체로 다양하게 지칭된다. TREM2는 230개 아미노산 막 단백질이다. TREM2는 제한 없이, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 파골 세포, 및 미세아교세포를 포함하는, 골수 계통 세포에서 주로 발현되는 면역글로불린-유사 수용체이다. 일부 구현예에서, TREM2는 DAP12와 수용체 신호전달 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, TREM2는 DAP12(ITAM 도메인 어댑터 단백질)를 통해 인산화하고 신호를 전달한다. 일부 구현예에서, TREM2 신호전달은 PI3K 또는 다른 세포 내 신호의 다운스트림 활성화를 초래한다. 골수 세포에서, Toll-유사 수용체(TLR) 신호는 예를 들어, 감염 반응의 맥락에서 TREM2 활성의 활성화에 중요하다. TLR은 또한 대식세포 및 수지상 세포에서 발현되는 TLR과 같이, 병리학적 염증 반응에서 중요한 역할을 한다.

[0274] 본 개시내용의 TREM2 단백질은 제한 없이, 인간 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 Q9NZC2; 서열 번호 1), 및 비-인간 포유동물 TREM2 단백질, 예컨대 마우스 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 Q99NH8; 서열 번호 2), 래트 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 D3ZZ89; 서열 번호 3), 레서스 원숭이 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 F6QVF2; 서열 번호 4), 사이노몰구스 원숭이 TREM2 단백질(NCBI 수탁 번호 XP_015304909.1; 서열 번호 5), 말 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 F7D6L0; 서열 번호 6), 돼지 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 H2EZZ3; 서열 번호 7), 및 개 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 E2RP46; 서열 번호 8)을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "TREM2 단백질"은 야생형 서열 및 자연 발생 변이체 서열 둘 다를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는 야생형 TREM2 단백질, TREM2 단백질의 자연 발생 변이체, 또는 TREM2 단백질의 질환 변이체에 결합한다.

[0275] 일부 구현예에서, 인간 TREM2 아미노산 서열의 예는 하기 서열 번호 1로서 제시된다:

```

10      20      30      40      50      60
MEPLRLILL L FVTELSGAHN TTVFQGVAGQ SLQVSCPYDS MKHWGRRKAW CRQLGEGKPC

70      80      90      100     110     120
QRVVSTHNLW LLSFLRRWNG STAITDDTLG GTLTITLRLN QPHDAGLYQC QSLHGSEADT

130     140     150     160     170     180
LRKVLVEVLA DPLDHRDAGD LWFPGESSEF EDAHVEHSIS RSLLEGEIPF PPTSILLLLA

190     200     210     220     230
CIFLIKILAA SALWAAAHWG QKPGTHPPSE LDCGHDPGYQ LQTLPLGLRDT
    
```

[0276] 일부 구현예에서, 인간 TREM2는 신호 펩타이드를 포함하는 전단백질이다. 일부 구현예에서, 인간 TREM2는 성숙 단백질이다. 일부 구현예에서, 성숙 TREM2 단백질은 신호 펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 성숙 TREM2 단백질은 세포 상에서 발현된다. 일부 구현예에서, TREM2 단백질은 인간 TREM2(서열 번호 1)의 아미노산 잔기 1-18에 위치한 신호 펩타이드; 인간 TREM2(서열 번호 1)의 아미노산 잔기 29-112에 위치한 세포외 면역글로불린-유사 가변형(IgV) 도메인; 인간 TREM2(서열 번호 1)의 아미노산 잔기 113-174에 위치한 추가의 세포외 서열; 인간 TREM2(서열 번호 1)의 아미노산 잔기 175-195에 위치한 막횡단 도메인; 및 인간 TREM2(서열 번호 1)의 아미노산 잔기 196-230에 위치한 세포내 도메인을 함유한다. TREM2 절단 부위는 히스티딘 157의 C-말단 측

에서 발생하는 것으로 확인되었으며(WO2018/015573 참고), 해당 부위의 절단은 TREM2의 해당 부분에 상응하는 가용성 TREM2(sTREM2)의 증가로 검출될 수 있는, TREM2 세포외 도메인의 관련 부분을 홀리게 한다.

[0278] 인간 TREM2의 막횡단 도메인은 TREM2, TREM1, 및 기타 관련 IgV 패밀리를 구성원으로부터 신호를 전달하는 핵심 어댑터 단백질인 DAP12의 아스파르트산과 상호작용할 수 있는 아미노산 잔기 186에 라이신을 함유한다.

[0279] 본 개시내용의 특정 양태는 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 본원에 제공된 방법에 따라 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 질환 또는 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 개체는 TREM2(예를 들어, 인간 TREM2 유전자)의 돌연변이에 대해 이형접합성 또는 동형접합성이다. 돌연변이는 예를 들어, 미스센스 돌연변이, 인델(indel), 또는 절단된 단백질 생성물을 생성하는 돌연변이를 포함하는 임의의 유형일 수 있다. 일부 구현예에서, 개체는 R47H TREM2 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 R62H TREM2 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 개체는 R47H 및 R62H TREM2 돌연변이를 갖는다. 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H, R62H, 또는 둘 다에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R62H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 개체는 잔기 위치 R47H 및 R62H에서 인간 TREM2 단백질에 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, TREM2 유전자의 돌연변이 또는 TREM2 단백질의 아미노산 치환은 예를 들어, "야생형" 기능을 갖는 것으로 간주되거나 정상 범위 내에 있는 것으로 기능이 고려되는 TREM2 단백질과 비교하여 영향을 받은 개체에서 TREM2의 기능을 감소시킨다. 특정 구현예에서, 개체는 기능성 TREM2 유전자의 적어도 하나의 복제본을 포함한다. 당업계에 공지된 임의의 방법은 개체가 표적 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱 및 폴리머라제 연쇄 반응(예를 들어, qPCR)과 같은, 돌연변이를 TREM2 유전자 또는 TREM2 단백질에 갖는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0280] **항-TREM2 항체**

[0281] 본 개시내용의 특정 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체(예를 들어, 모노클로날 항체)에 관한 것으로, 여기서 항-TREM2 항체는 작용제이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 성숙 TREM2 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 성숙 TREM2 단백질에 결합하고, 여기서 성숙 TREM2 단백질은 세포 상에서 발현된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 인간 피부의 랑게르한스 세포, 인간 쿠피 세포, 인간 미세아교세포, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 인간 세포 상에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 하나 이상의 인간 미세아교세포 상에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 하나 이상의 인간 미세아교세포 상에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한다.

[0282] **활성을 유도하고/하거나 리간드-유도 활성을 향상시키는 항-TREM2 항체**

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하거나 증가시키는 작용제 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 세포 상에서 발현되는 TREM2 단백질에 결합한 후 TREM2의 하나 이상의 활성을 유도하거나 증가시킨다.

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2 단백질에 대한 결합으로부터 하나 이상의 TREM2 리간드와 경쟁하거나, 억제하거나, 달리 차단하지 않으면서 TREM2 단백질에 결합한다. TREM2 리간드의 예는 제한 없이, *이.콜라이* 세포에 의해 발현되는 TREM2 리간드, 아포토시스 세포, 핵산, 음이온성 지질, APOE, APOE2, APOE3, APOE4, 음이온성 APOE, 음이온성 APOE2, 음이온성 APOE3, 음이온성 APOE4, 지질화된 APOE, 지질화된 APOE2, 지질화된 APOE3, 지질화된 APOE4, 양쪽이온성 지질, 음으로 하전된 인지질, 포스파티딜세린, 설파티드, 포스파티딜콜린, 스펅고미엘린, 막 인지질, 지질화된 단백질, 단백질지질, 지질화된 펩타이드, 및 지질화된 아밀로이드 베타 펩타이드를 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 리간드는 *이.콜라이* 세포, 아포토시스 세포, 핵산, 음이온성 지질, 양쪽이온성 지질, 음으로 하전된 인지질, 포스파티딜세린(PS), 설파티드, 포스파티딜콜린, 스펅고미엘린(SM), 인지질, 지질화된 단백질, 단백질지질, 지질화된 펩타이드, 및 지질화된 아밀로이드 베타 펩타이드를 포함한다.

[0285] 본 개시내용의 방법에 사용된 항-TREM2 항체는 작용제 항체이다. 일부 구현예에서, TREM2 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항체는 그의 에피토프 특이성으로 인해, TREM2에 결합하고, 하나 이상의 TREM2 활성을 활성화하는 작용제 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 항체는 TREM2 상의 리간드-결합 부위에 결합하고, 하나 이상의 TREM2 리간드의 작용을 모방하거나, 리간드-결합 부위가 아닌 하나 이상의 도메인에 결합함으로써 신

호를 변환하도록 TREM2를 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 TREM2에 대한 리간드 결합과 경쟁하지 않거나, 달리 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 하기에 기재된 바와 같이 하나 이상의 TREM2 활성을 활성화 및/또는 향상시키기 위해 하나 이상의 TREM2 리간드와 부가적으로 또는 상승적으로 작용한다.

[0286] 본 개시내용의 효능제 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드의 동시 결합을 차단하지 않으면서 TREM2에 결합하는 능력을 나타낼 수 있다. 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드와의 부가적 및/또는 상승적 기능적 상호작용을 추가로 나타낼 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 하나 이상의 TREM2 리간드와 조합하여 본 개시내용의 항-TREM2 항체에 결합될 때 TREM2의 최대 활성은 리간드 단독의 포화 농도 또는 항체 단독의 포화 농도에 노출될 때 TREM2의 최대 활성보다 더 클 수 있다(예를 들어, 강화될 수 있다). 또한, 주어진 농도의 TREM2 리간드에서 TREM2의 활성은 항체의 존재 하에 더 클 수 있다(예를 들어, 강화될 수 있다).

[0287] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2 단백질에 결합될 때 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시키기 위해 하나 이상의 TREM2 리간드와 함께 부가 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드와 상승작용하여 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체의 부재 하에 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하는 하나 이상의 TREM2 리간드의 효능과 비교하여, 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하는 하나 이상의 TREM2 리간드의 효능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2의 세포 표면 클러스터링의 부재 하에 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2의 세포 표면 클러스터링을 유도하거나 유지함으로써 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 제한 없이, B 세포 및 미세아교 세포를 포함하는 하나 이상의 면역 세포 상에서 발현되는 하나 이상의 Fc-감마 수용체에 의해 클러스터링된다. 일부 구현예에서, TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 TREM2 활성의 향상은 제한 없이, 수지상 세포, 골수-유래 수지상 세포, 단핵구, 미세아교세포, 대식세포, 호중구, NK 세포, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 및 쿠퍼 세포를 포함하는 일차 세포 상에서, 또는 세포주 상에서 측정된다.

[0288] 특정 구현예에서, TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시키는 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 induces 항-TREM2 항체의 부재 하에 TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 TREM2 활성의 수준과 비교하여, 하나 이상의 TREM2 활성의 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배, 적어도 20배 또는 그 이상의 증가를 유도한다.

[0289] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 및/또는 본 개시내용의 하나 이상의 TREM2 리간드에 의해 유도 및/또는 향상될 수 있는 TREM2 활성은 제한 없이, DAP12에 대한 TREM2 결합; DAP12 인산화; Syk 키나아제의 활성화; 임의로, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세아교 세포로부터 선택된 하나 이상의 세포에서 조절이 일어나는 경우, IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, YM-1, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, Rorc, IL-20 계열 구성원, IL-33, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, GM-CSF, CSF-1, MHC-II, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23으로부터 선택된 하나 이상의 전-염증 매개체의 조절; DAP12/TREM2 복합체로의 Syk, ZAP70 또는 둘 모두의 동원; 하나 이상의 TREM2-의존성 유전자가 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 전사 인자를 포함하는 경우, 하나 이상의 TREM2-의존성 유전자의 활성 증가; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및 M2 미세아교세포, 또는 이들의 임의의 조합의 생존 증가; 임의로 CD40이 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합 상에서 발현되고, 임의로 수지상 세포가 골수-유래 수지상 세포를 포함하는 경우, CD83, CD86 MHC 클래스 II, CD40, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 자극 분자의 조절된 발현; 기억력 증가; 및 인지 결핍 감소를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 개체에게 투여될 때 기억력을 증가시키고/시키거나 인지 결핍을 감소시킨다.

[0290] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 효능제 항체는 DAP12에 대한 TREM2 결합, DAP12 인산화, Syk 키나아제의 활성화, DAP12/TREM2 복합체로의 Syk 동원, 하나 이상의 TREM2-의존성 유전자의 활성 증가, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하거나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 하나 이상의

TREM2-의존성 유전자는 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 전사 인자를 포함한다.

[0291] *Syk* 인산화

[0292] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 비장 티로신 키나아제(Syk) 인산화를 유도할 수 있다.

[0293] 비장 티로신 키나아제(Syk)는 여러 기질을 인산화시켜 세포 활성화 및 염증 과정을 유도하는 신호전달 복합체의 형성을 촉진함으로써 TREM2의 하류에서 기능하는 세포내 신호전달 분자이다.

[0294] 일부 구현예에서, Syk 활성화를 유도하는 작용제 TREM2 항체의 능력은 마우스 대식세포를 배양하고 세포 추출물에서 Syk 단백질의 인산화 상태를 측정함으로써 결정된다. 일부 구현예에서, 야생형(WT) 마우스, TREM2 녹아웃(KO) 마우스, 및 기능성 Fc 수용체 공통 감마 사슬 유전자(FcγR KO; REF: Takai T 1994. Cell 76(3):519-29)의 발현이 결핍된 마우스로부터의 골수-유래 대식세포(BMDM)가 1% 혈청 RPMI에서 4시간 동안 굶주린 다음, PBS-EDTA로 조직 배양 접시에서 꺼내 PBS로 세척하고 카운팅한다. 일부 구현예에서, 세포는 전장 TREM2 항체로, 또는 얼음 위에서 15분 동안 대조군 항체로 코팅된다. 일부 구현예에서, 냉 PBS로 세척한 후, 세포를 염소 항-인간 IgG의 존재 하에 표시된 기간 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 일부 구현예에서, 자극 후, 세포는 용해 완충제(1% v/v NP-40%, 50 mM Tris-HCl(pH 8.0), 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1.5 mM MgCl₂, 10% 글리세롤, 플러스 프로테아제 및 포스파타제 억제제)로 용해된 후 4°C에서 10분 동안 16,000g에서 원심분리하여 불용성 물질을 제거한다. 일부 구현예에서, 용해물은 이어서 항-Syk 항체(BMDM의 경우 N-19 또는 인간 DC의 경우 4D10, Santa Cruz Biotechnology)로 면역침전된다. 일부 구현예에서, 침전된 단백질은 SDS-PAGE로 분획화되고, PVDF 막으로 전달되고, 항-포스포티로신 항체(4G10, Millipore)로 프로브된다. 일부 구현예에서, 모든 기질이 적절하게 면역침전되었는지 확인하기 위해, 면역블롯은 항-Syk 항체(BMDM의 경우, Abcam) 또는 항-Syk(인간 DC의 경우, Novus Biological)로 프로브된다. 일부 구현예에서, 시각화는 기재된 바와 같이(예를 들어, Peng 등, (2010) Sci Signal., 3(122): ra38), 향상된 화학발광(ECL) 시스템(GE healthcare)으로 수행된다.

[0295] *DAP12* 결합 및 인산화

[0296] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 DAP12에 대한 TREM2의 결합을 유도할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 DAP12 인산화를 유도할 수 있다. 다른 구현예에서, TREM2-매개 DAP12 인산화는 하나 이상의 SRC 계열 티로신 키나아제에 의해 유도된다. Src 계열 티로신 키나아제의 예는 제한 없이, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn, 및 Frk를 포함한다.

[0297] DAP12는 TYRO 단백질 티로신 키나아제-결합 단백질, TYROBP, KARAP, 및 PLOSL로 다양하게 지칭된다. DAP12는 그의 세포질 도메인에 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프(ITAM)를 함유하는 막횡단 신호전달 단백질이다. 특정 구현예에서, 항-TREM2 항체는 그의 ITAM 모티프에서 DAP12 인산화를 유도할 수 있다. DAP12 인산화와 같은 단백질 인산화를 결정하기 위해 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다.

[0298] 일부 구현예에서, DAP12는 SRC 계열 키나아제에 의해 인산화되어, DAP12/TREM2 복합체에 대한 Syk 키나아제, ZAP70 키나아제, 또는 둘다의 동원 및 활성화를 초래한다.

[0299] 일부 구현예에서, DAP12 활성화를 유도하는 TREM2 항체의 능력은 마우스 대식세포를 배양하고 세포 추출물에서 DAP12 단백질의 인산화 상태를 측정하여 결정된다. 일부 구현예에서, 항체로 자극하기 전에, 마우스 야생형(WT) 골수-유래 대식세포(BMDM) 및 TREM2 녹아웃(KO) BMDM을 1% 혈청 RPMI에서 4시간 동안 굶긴다. 일부 구현예에서, 15×10⁶ 개 세포는 전장 TREM2 항체 또는 대조군 항체와 함께 15분 동안 얼음에서 인큐베이션된다. 일부 구현예에서, 세포를 세척하고 염소 항-인간 IgG의 존재 하에 표시된 기간 동안 37°C에서 인큐베이션한다. 일부 구현예에서, 자극 후, 세포는 용해 완충액(1% v/v n-도데실-β-D-말토시드, 50 mM 트리스-HCl(pH 8.0), 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1.5 mM MgCl₂, 10% 글리세롤, 플러스 프로테아제 및 포스파타제 억제제)으로 용해하고, 4°C에서 10분 동안 16,000 g에서 원심분리하여 불용성 물질을 제거하였다. 일부 구현예에서, 세포 용해물은 제2 TREM2 항체(R&D Systems)로 면역침전된다. 일부 구현예에서, 침전된 단백질은 SDS-PAGE에 의해 분획화되고, PVDF 막으로 이동되고, 항-포스포티로신 Ab(4G10, Millipore)로 프로브된다. 일부 구현예에서, 막을 벗겨내고, 항-DAP12 항체(Cells 신호전달, D7G1X)로 재프로브한다. 일부 구현예에서, TREM2 면역침전을 위해 사용된 각각의 세포 용해물은 대조군 항체(항-액틴, Santa Cruz)에 의해 나타난 바와 같이, 동일한 양의 단백질을 함유한다.

- [0300] *TREM2-발현 세포의 증식, 생존 및 기능*
- [0301] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현되는 TREM2 단백질에 결합한 후 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세아교 세포(미세아교세포)의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 선천 면역 세포의 성장(예를 들어, 증식 및/또는 생존)을 억제하지 않는다.
- [0302] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현되는 TREM2 단백질에 결합한 후 미세아교 세포(미세아교세포)의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시킬 수 있다. 미세아교 세포는 뇌와 척수의 상주 대식세포인 신경교 세포의 일종으로, 중추 신경계(CNS)에서 활성 면역 방어의 첫 번째이자 주요 형태로 작용한다. 미세아교 세포는 뇌 내의 총 교세포 집단의 20%를 구성한다. 미세아교 세포는 플라크, 손상된 뉴런 및 감염원을 찾기 위해 CNS를 지속적으로 청소한다. 뇌와 척수는 대부분의 감염이 취약한 신경 조직에 도달하는 것을 방지하는, 혈액-뇌 장벽으로 알려진 일련의 내피 세포에 의해 신체의 나머지 부분과 분리되어 있다는 점에서 "면역 특권" 기관으로 간주된다. 감염원이 뇌에 직접 도입되거나 혈액-뇌 장벽을 통과하는 경우, 미세아교 세포는 민감한 신경 조직을 손상시키기 전에 염증을 감소시키고 감염원을 파괴하기 위해 신속하게 반응해야 한다. 신체의 나머지 부분에서 항체를 사용할 수 없기 때문에(혈액 뇌 장벽을 통과할 만큼 작은 항체는 거의 없음), 미세아교세포는 이물질을 인식하고 삼킬 수 있어야 하며, T-세포를 활성화하는 항원-제시 세포로 작용할 수 있어야 한다. 이 과정은 잠재적으로 치명적인 손상을 방지하기 위해 신속하게 수행되어야 하기 때문에, 미세아교 세포는 CNS의 작은 병리학적 변화에도 극도로 민감하다. 그들은 세포 외 칼륨의 작은 변화에도 반응하는 독특한 칼륨 채널을 가짐으로써 부분적으로 이러한 민감도를 달성한다.
- [0303] 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 대식세포는 제한 없이, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, 및 M2 대식세포를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 미세아교 세포는 제한 없이, M1 미세아교 세포, 활성화된 M1 미세아교 세포, 및 M2 미세아교 세포를 포함한다.
- [0304] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 수지상 세포, 단핵구, 및/또는 대식세포 상에서 CD83 및/또는 CD86의 발현을 증가시킬 수 있다.
- [0305] 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체로 치료된 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도가 항-TREM2 항체로 치료되지 않은 해당 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도보다 더 큰 경우, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도가 발현 증가를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들어, 항-TREM2 항체로 치료되지 않은 해당 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도와 비교하여, 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도를 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 115%, 적어도 120%, 적어도 125%, 적어도 130%, 적어도 135%, 적어도 140%, 적어도 145%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 또는 적어도 200% 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들어, 항-TREM2 항체로 치료되지 않은 해당 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교 세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도와 비교하여, 대상체에서의 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교세포의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도를 적어도 1.5배, 적어도 1.6배, 적어도 1.7배, 적어도 1.8배, 적어도 1.9배, 적어도 2.0배, 적어도 2.1배, 적어도 2.15배, 적어도 2.2배, 적어도 2.25배, 적어도 2.3배, 적어도 2.35배, 적어도 2.4배, 적어도 2.45배, 적어도 2.5배, 적어도 2.55배, 적어도 3.0배, 적어도 3.5배, 적어도 4.0배, 적어도 4.5배, 적어도 5.0배, 적어도 5.5배, 적어도 6.0배, 적어도 6.5배, 적어도 7.0배, 적어도 7.5배, 적어도 8.0배, 적어도 8.5배, 적어도 9.0배, 적어도 9.5배, 또는 적어도 10배 증가시킬 수 있다.
- [0306] 일부 구현예에서, 시험관 내에서 세포 생존을 유도하거나 향상시키는 항-TREM2 항체의 능력을 평가하기 위해, FcgRI, FcgRIII, 및 FceRI 수용체의 감마 사슬 서브유닛이 결핍된 대식세포(Fcgr1KO 마우스, REF: Takai T, Li M, Sylvestre D, Clynes R, Ravetch J. (1994). *Cell*, 76:519-529)가 플레이트-결합 항-TREM2 항체의 존재 하

에 배양되고, 세포가 최적이하의 성장 조건에서 배양될 때 세포 생존율이 결정된다. 일부 구현예에서, FcγR1 KO 마우스(Taconic, Model 584)로부터의 무린 골수 전구체 세포는 경골 및 대퇴골 골수 세포를 차가운 PBS로 플러싱함으로써 획득된다. 일부 구현예에서, PBS로 1회 세척한 후, ACK 용해 완충액(Lonza)을 사용하여 적혈구가 용해되고, PBS로 2회 세척되고 지시량의 M-CSF(Peprotech)를 갖는 완전한 RPMI 배지(10% FCS, Pen/Strep, Gln, neAA)에서 0.5×10^6 세포/ml로 현탁되어, 대식세포를 생성한다. 일부 구현예에서, 골수-유래 대식세포의 세포 생존율을 분석하기 위해, 세포가 상기와 같이 준비되고, 비조직 배양 처리 플레이트에서 최적이하 양의 M-CSF(10 ng/ml)와 함께 96-웰 플레이트에 $2.5 \times 10^4/200$ □로 2일 동안 플레이팅된다. 일부 구현예에서, 세포는 이어서 ToxGlo™ 키트(Promega)를 사용하여 정량화되고, 세포 생존율의 척도로서 발광성이 결정된다. 일부 구현예에서, 모든 실험은 항-TREM2 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 또는 부재하에 수행된다.

[0307] *TREM2-의존성 유전자 발현*

[0308] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 전사 인자의 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 계열의 하나 이상의 전사 인자와 같은, TREM2-의존성 유전자의 활성화 및/또는 발현을 증가시킬 수 있다.

[0309] 일부 구현예에서, 마우스 또는 인간 TREM2-의존성 유전자를 활성화하는 가용성 전장 항-TREM2 항체의 능력은 NFAT(활성화된 T-세포의 핵 인자) 프로모터의 제어 하에 루시퍼라제 리포터 유전자를 사용하여 평가된다. 일부 구현예에서, 마우스 흉선 림프종 T 림프구로부터 유래된 세포주 BW5147.G.1.4(ATCC® TIB48™)는 마우스 TREM2 및 DAP12, 및 Cignal Lenti NFAT-루시퍼라제 바이러스(Qiagen)로 감염된다. 일부 구현예에서, 대안적으로 BW5147.G.1.4 세포주는 인간 TREM2/DAP12 융합 단백질, 및 Cignal Lenti NFAT-루시퍼라제 바이러스(Qiagen)로 감염된다. 일부 구현예에서, 신호전달을 위한 양성 대조군으로서, PMA(0.05 ug/ml) 및 이오노마이신(0.25 uM)이 함께 첨가된다. 일부 구현예에서, 세포가 가용성 항-TREM2 및 이소형 대조군 항체와 함께 6시간 동안 인큐베이션되고, OneGlo 시약(Promega)을 각 웰에 첨가하고 플레이트 진탕기에서 실온에서 3분간 인큐베이션함으로써 루시퍼라제 활성이 측정된다. 일부 구현예에서, 루시퍼라제 신호는 BioTek 플레이트 리더를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 세포는 내인성 리간드의 존재 또는 자발적 수용체 응집으로 인해, 긴장성 TREM2-의존성 신호전달을 나타내어, TREM2 신호전달을 유도한다.

[0310] 일부 구현예에서, TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합으로 유도된 하나 이상의 TREM2 활성화 예를 들어, 시험관내 세포 분석을 이용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 활성화 증가는 예를 들어, TREM2-의존성 유전자 발현을 측정하기 위한 루시퍼라제-기반 리포터 분석을 사용하여, 다운스트림 신호전달 파트너, 예컨대 Syk의 TREM2-유도 인산화 증가를 측정하기 위한 웨스턴 블롯을 사용하여, 또는 TREM2 활성화의 마커의 세포 표면 수준 변화를 측정하기 위한 형광-활성화 세포 분류(FACS)와 같은 유세포 분석을 사용하여, 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 적합한 시험관내 세포-기반 분석 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 적합한 시험관내 세포-기반 분석 또는 적합한 생체내 모델은 TREM2와 하나 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용(예를 들어, 결합)을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0311] 일부 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 활성화 증가는 시험관내 세포-기반 분석에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 시험관 내에서 세포 생존을 향상시키는 항-TREM2 항체의 능력을 평가하기 위해, FcγRI, FcγRIII, 및 FcεRI 수용체의 감마 사슬 서브유닛이 결핍된 대식세포(FcγR1KO 마우스, REF: Takai T, Li M, Sylvestre D, Clynes R, Ravetch J. (1994). *Cell*, 76:519-529)가 플레이트-결합 항-TREM2 항체의 존재 하에 배양되고, 세포가 최적이하의 성장 조건에서 배양될 때 세포 생존율이 결정된다. 일부 구현예에서, FcγR1 KO 마우스(Taconic, Model 584)로부터의 무린 골수 전구체 세포는 경골 및 대퇴골 골수 세포를 차가운 PBS로 플러싱함으로써 획득된다. 일부 구현예에서, PBS로 1회 세척한 후, ACK 용해 완충액(Lonza)을 사용하여 적혈구가 용해되고, PBS로 2회 세척되고 지시량의 M-CSF(Peprotech)를 갖는 완전한 RPMI 배지(10% FCS, Pen/Strep, Gln, neAA)에서 0.5×10^6 세포/ml로 현탁되어, 대식세포를 생성한다. 일부 구현예에서, 골수-유래 대식세포의 세포 생존율을 분석하기 위해, 세포가 상기와 같이 준비되고, 비조직 배양 처리 플레이트에서 최적이하 양의 M-CSF(10 ng/ml)와 함께 96-웰 플레이트에 $2.5 \times 10^4/200$ □로 2일 동안 플레이팅된다. 일부 구현예에서, 세포는 이어서 ToxGlo™ 키트(Promega)를 사용하여 정량화되고, 세포 생존율의 척도로서 발광성이 결정된다. 일부 구현예에서, 모든 실험은 항-TREM2 항체 또는 이소형 대조군 항체의 존재 또는 부재하에 수행된다.

[0312] 일부 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 활성화의 증가는 생체내 세포-기반 분석에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 생체내 면역 세포의 수를 증가시키는 항-TREM2 항체의 능력을 평가하기 위해, C57B16 마우스에 항-TREM2 항체

또는 마우스 IgG1 이소형 대조군 항체를 복강내(IP) 주사하고, 뇌의 면역 세포의 수가 FACS로 정량화된다. 일부 구현예에서, 그룹당 3~4마리의 마우스에 40 mg/kg 항-TREM2 항체 또는 이소형 대조군 항체 mIgG1(클론 MOPC-21, Bioxcell)을 IP 주사한다. 일부 구현예에서, 48시간 후, 전체 뇌를 수확하고, PBS로 세척하고, 37°C에서 1 mg/ml 콜라게나제를 함유하는 PBS에서 인큐베이션하고, 세포 스트레이너를 통해 처리하여, 단일 세포 현탁액을 수득한다. 일부 구현예에서, 그런 다음 세포가 항-CD45-PerCp-Cy7, 항-CD11b-PerCP-Cy5.5, 항-Gr1-FITC 항체 및 세포 생존성 염료(Life Technologies, Cat# L34957)와 함께 얼음 위에서 30분간 인큐베이션된 다음, 차가운 FACS 완충액으로 2회 세척되었다. 일부 구현예에서, 이어서 4% PFA-고정 샘플이 FACS로 분석된다. 일부 구현예에서, BD FACSCanto™ II 세포측정기(Becton Dickinson)에서 데이터를 획득하고, FlowJo 소프트웨어로 분석된다.

[0313] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 약 0.5 nM 내지 약 50 nM, 또는 50 nM 초과 범위인 농도로 사용될 때, 그리고 TREM2 리간드가 그의 EC₅₀ 농도로 사용될 때 항-TREM2 항체의 부재하에 TREM2 단백질에 대한 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 TREM2-의존성 유전자 전사의 수준과 비교하여, 리간드-유도 TREM2-의존성 유전자 전사를 약 1.5배 내지 약 6배, 또는 6배 이상의 범위의 증가를 유도하는 경우, TREM2 단백질에 대한 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 리간드-유도 TREM2-의존성 유전자 전사 증가는 약 0.5 nM 내지 약 50 nM, 또는 50 nM 초과 범위인 농도로 사용될 때, 그리고 TREM2 리간드가 그의 EC₅₀ 농도로 사용될 때 항-TREM2 항체의 부재하에 TREM2 단백질에 대한 TREM2 리간드의 결합에 의해 유도된 TREM2-의존성 유전자 전사의 수준과 비교하여, 적어도 1.5배, 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 적어도 8배, 적어도 9배, 적어도 10배, 적어도 11배, 적어도 12배, 적어도 13배, 적어도 14배, 적어도 15배, 적어도 16배, 적어도 17배, 적어도 18배, 적어도 19배, 적어도 20배 또는 그 이상이다.

[0314] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 적어도 0.5 nM, 적어도 0.6 nM, 적어도 0.7 nM, 적어도 0.8 nM, 적어도 0.9 nM, 적어도 1 nM, 적어도 2 nM, 적어도 3 nM, 적어도 4 nM, 적어도 5 nM, 적어도 6 nM, 적어도 7 nM, 적어도 8 nM, 적어도 9 nM, 적어도 10 nM, 적어도 15 nM, 적어도 20 nM, 적어도 25 nM, 적어도 30 nM, 적어도 35 nM, 적어도 40 nM, 적어도 45 nM, 적어도 46 nM, 적어도 47 nM, 적어도 48 nM, 적어도 49 nM, 또는 적어도 50 nM의 농도로 사용된다. 일부 구현예에서, TREM2 리간드는 포스파티딜세린(PS)이다. 일부 구현예에서, TREM2 리간드는 스펅고미엘린(SM)이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 활성의 증가는 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 적합한 시험관내 세포-기반 분석 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어, WO2017/062672 및 WO2019/028292에 기재된 바와 같이, 항체의 존재 및 부재 하에 리간드-유도 TREM2-의존성 유전자 발현의 배수 증가를 측정하기 위해, 루시퍼라제-기반 리포터 분석이 사용된다.

[0315] 본원에 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 시험관내 분석 또는 세포-기반 배양 분석을 사용하는 포화 항체 농도에서 TREM2에 대한 리간드 결합을 20% 미만으로 감소시키는 경우, 하나 이상의 TREM2 리간드와 TREM2 사이의 상호작용(예를 들어, 결합)과 경쟁하지 않거나, 이를 억제하거나, 달리 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 시험관내 분석 또는 세포-기반 배양 분석을 사용하는 포화 항체 농도에서 하나 이상의 TREM2 리간드와 TREM2 사이의 상호작용(예를 들어, 결합)을 20% 미만, 19% 미만, 18% 미만, 17% 미만, 16% 미만, 15% 미만, 14% 미만, 13% 미만, 12% 미만, 11% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 또는 1% 미만 억제한다.

[0316] **가용성 TREM2를 감소시키는 항-TREM2 항체**

[0317] 일부 구현예에서, 작용제 항-TREM2 항체는 가용성 TREM2(sTREM2)를 감소시킨다. 일부 구현예에서, 작용제 항-TREM2 항체는 세포의 세포 표면으로부터 세포의 샘플로 "흘러지는"(예를 들어 흘리기) sTREM2 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 이러한 항체는 TREM2의 절단을 차단하도록 TREM2의 영역에 결합한다. 이러한 구현예에서, 항체는 TREM2의 절단 부위인, His157을 포함하는 영역에 결합한다.

[0318] 항-TREM2 항체에 의한 TREM2 절단의 억제 정도는 항-TREM2 항체의 부재 하에서의 sTREM2의 양과 비교하여, 항-TREM2 항체의 존재 하에 가용성 TREM2(sTREM2)의 양과 음의 상관관계가 있다. 예를 들어, 항-TREM2 항체는 상기 항-TREM2 항체의 존재 하에 sTREM2의 양이 예를 들어, sTREM2의 ELISA-기반 정량화에 의해 분석되는 바와 같이, 항-TREM2 항체의 부재 하에서의 sTREM2의 양의 0-90%, 바람직하게는 0-80%, 더욱 바람직하게는 0-70%, 더욱더 바람직하게는 0-60%, 더욱더 바람직하게는 0-50%, 그리고 더욱 바람직하게는 0-20%인 경우 TREM2의 절단을 억제

하는 항-TREM2 항체로 간주될 수 있다.

- [0319] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 처리된 샘플내 sTREM2의 양이 대조군 값과 비교하여 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 이상 감소되는 경우, sTREM2의 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 대조군 값은 처리되지 않은 샘플(예를 들어, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 TREM2-발현 세포로부터의 상청액, 또는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 대상체로부터의 샘플) 또는 적당한 비-TREM2-결합 항체로 처리된 샘플내 sTREM2의 양이다.
- [0320] 일부 구현예에서, sTREM2 발산은 유체, 예를 들어, 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 또는 뇌척수액을 포함하는 샘플을 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 샘플은 뇌척수액을 포함한다. 일부 구현예에서, 샘플은 세포 배양물로부터의 상청액(예를 들어, 인간 대식세포와 같이 TREM2를 내인적으로 발현하는 일차 세포 또는 세포주, 또는 TREM2를 발현하도록 조작된 일차 세포 또는 세포주로부터의 상청액)을 포함한다.
- [0321] 일부 구현예에서, 샘플내 sTREM2의 수준은 면역분석을 사용하여 측정된다. 면역분석은 당업계에 공지되어 있으며, 효소 면역분석(EIA), 예컨대 효소 증식 면역분석(EMIA), 효소 결합 면역흡착 분석(ELISA), 미세입자 효소 면역분석(MEIA), 면역조직화학(IHC), 면역세포화학, 모세관 전기영동 면역분석(CEIA), 방사선분석(RIA), 면역형광, 화학발광 면역분석(CL), 및 전기화학발광 면역분석(ECL)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, sTREM2 수준은 ELISA 분석을 사용하여 측정된다.
- [0322] 일부 구현예에서, ELISA 분석은 세포 배양 상청액에서 sTREM2 수준을 정량화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인간 sTREM2에 대한 ELISA는 Meso Scale Discovery SECTOR Imager 2400을 사용하여 수행된다. 일부 구현예에서, 스트렙타비딘-코팅된 96-웰 플레이트는 0.5% 소 혈청 알부민(BSA) 및 PBS(pH 7.4) 중 0.05% Tween 20(차단 완충액)에서 4°C에서 밤새 차단된다. 일부 구현예에서, 플레이트를 실온에서 차단 완충액에 희석된 비오틴화된 폴리클로날 염소 항-인간 TREM2 포획 항체(0.25 mg/ml; R&D Systems)와 함께 1시간 동안 진탕한다. 일부 구현예에서, 플레이트를 후속적으로 PBS(세척 완충액) 중 0.05% Tween 20으로 4회 세척하고, 프로테아제 억제제(Sigma)가 보충된, PBS(pH 7.4) 중 0.25% BSA 및 0.05% Tween 20(분석 완충액)에서 1:4로 희석된 샘플과 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 일부 구현예에서, 재조합 인간 TREM2 단백질(Holzel Diagnostika)은 2배 연속 희석액의 분석 완충액에서 희석되고, 표준 곡선에 사용된다(농도 범위, 4000 내지 62.5 pg/ml). 일부 구현예에서, 플레이트를 세척 완충액으로 5분 동안 3회 세척한 후, 차단 완충액에서 희석된 마우스 모노클로날 항-TREM2 항체(1 mg/ml; Santa Cruz Biotechnology; B-3)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 일부 구현예에서, 3회의 추가 세척 단계 후, 플레이트를 SULFO-TAG-표지된 항-마우스 이차 항체(1:1000; Meso Scale Discovery)와 함께 인큐베이션하고, 암실에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 일부 구현예에서, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척한 후 PBS에서 2회의 세척 단계를 수행하고 Meso Scale Discovery Read 완충액을 첨가하여 현상한다. 일부 구현예에서, 전기화학적 자극 후 620 nm에서의 광 방출은 Meso Scale Discovery SECTOR Imager 2400 리더를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 분비된 sTREM2의 수준을 정량화하기 위해, 생물학적 복제물로부터의 조건화된 배지를 이종으로 분석한다. 일부 구현예에서, sTREM2 표준 곡선은 5-매개변수 로지스틱 피트를 통해 MasterPlex ReaderFit 소프트웨어(MiraiBio Group, Hitachi Solutions America)를 사용하여 생성된다. 일부 구현예에서, sTREM2의 수준은 후속적으로 웨스턴 블롯으로부터 정량화된 미성숙 TREM2의 수준으로 정규화된다.
- [0323] 일부 구현예에서, sTREM2는 세포 TREM2 수용체의 불활성 변이체일 수 있다. 일부 구현예에서, sTREM2는 대상체의 혈장, 또는 뇌와 같은 말초에 존재할 수 있고, 항-TREM2 항체를 격리할 수 있다. 이러한 격리된 항체는 예를 들어, 세포에 존재하는 세포 TREM2 수용체에 결합하여, 활성화할 수 없게 된다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 예컨대 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는, 가용성 TREM2에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 예컨대 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는, 생체내에서 가용성 TREM2에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 가용성 TREM2에 결합하지 않는 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는 TREM2 상의 에피토프에 결합할 수 있으며, 예를 들어, sTREM2에 포함되지 않은 세포 TREM2의 세포 외 도메인의 일부, 예를 들어 아미노산 잔기 161-175 내의 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함할 수 있거나; TREM2의 막횡단 부분 또는 그 근처에 있을 수 있거나; 또는 TREM2의 막횡단 부분을 포함할 수 있다.
- [0324] **TREM2 클러스터링에 영향을 미치는 항체**
- [0325] 생체내에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 다중 잠재적 기전에 의해 수용체를 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는, 적당한 에피토프 특이성으로 인해, 이차 항체와 클러스터링되거나, 플레이트 상에 결합되거나, 또는 Fcg 수용체를 통해 클러스터링될 필요 없이 용액내에서 TREM2를 활성화하

는 능력을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 그의 독특한 구조로 인해 수용체를 클러스터링하거나 클러스터링된 구성으로 수용체를 보유함으로써 Fc 수용체에 대한 결합 없이 TREM2와 같은 수용체를 활성화시키는 고유 능력을 갖는 IgG2와 같은 인간 항체의 이소형을 갖는다(예를 들어, White 등, (2015) Cancer Cell 27, 138-148).

[0326] 특정 구현예에서, 작용제 항-TREM2 항체는 TREM2를 활성화하고 신호를 전달하기 위해 세포 표면에서 클러스터링을 유도하거나 유지할 수 있다. 특정 구현예에서, 적당한 에피토프 특이성을 갖는 작용제 항-TREM2 항체는 세포 표면 상에서 TREM2의 클러스터링을 유도하거나 유지하고/하거나 TREM2를 활성화할 수 있다. 일부 구현예에서, 작용제 항-TREM2 항체는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 124-153, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 124-153에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 129-153, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 129-153에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 140-149, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 140-149에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 149-157, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 149-157에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내; 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 153-162, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 153-162에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 작용제 항-TREM2 항체는 서열 번호 1의 D140, L141, W142, F143, P144, E151, D152, H154, E156, 및 H157로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기, 또는 서열 번호 1의 D140, L141, W142, F143, P144, E151, D152, H154, E156, 및 H157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기에 상응하는 포유동물 TREM2 단백질 상의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인접한 세포 상의 Fc γ 수용체에 결합함으로써 클러스터 수용체(예를 들어, TREM2)를 클러스터링한다. Fc γ 수용체에 대한 항체의 불변 IgG Fc 부분의 결합은 항체의 응집을 유도하고, 항체는 항체가 가변 영역을 통해 결합하는 수용체를 차례로 응집시킨다(Chu 등 (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; 및 Wilson 등, (2011) Cancer Cell 19, 101-113). 항체 클러스터링을 결정하기 위해 당업자에게 공지된 임의의 적합한 분석(예컨대 W02017/062672 및 W02019/028292에 기재된 것들)이 사용될 수 있다.

[0327] 수용체(예를 들어, TREM2)를 클러스터링하기 위해 다른 기전이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 함께 가교된 항체 단편(예를 들어, Fab 단편)은 상기 기재된 바와 같이, Fc γ 수용체에 결합하는 Fc 영역을 갖는 항체와 유사한 방식으로 수용체(예를 들어, TREM2)를 클러스터링하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 가교된 항체 단편(예를 들어, Fab 단편)은 이들이 세포 표면 상에서 수용체 클러스터링을 유도하고 표적 상의 적당한 에피토프(예를 들어, TREM2)에 결합하는 경우 작용제 항체로서 기능할 수 있다.

[0328] 표적 수용체를 활성화하기 위해 Fc γ R 수용체에 대한 결합에 의존하는 항체는 Fc γ R 결합을 제거하도록 조작되는 경우 작용제 활성을 잃을 수 있다(예를 들어, Wilson 등, (2011) Cancer Cell 19, 101-113; Armour et al., (2003) Immunology 40 (2003) 585-593); 및 White 등, (2015) Cancer Cell 27, 138-148 참고). 특정 구현예에서, 적당한 에피토프 특이성을 갖는 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체가 Fc 도메인을 가질 때 TREM2를 활성화할 수 있는 것으로 생각된다.

[0329] 예시적인 항체 Fc 이소형 및 변형은 하기 표 A에 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 하기 표 A에 열거된 Fc 이소형을 갖는다.

[0330] [표 A]

Fc 감마 수용체와 결합할 수 있는 예시적인 항체 Fc 이소형

Fc 이소형	돌연변이 (EU 넘버링 계획)
IgG1	N297A
IgG1	D265A 및 N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A 및 L235A L234A 및 G237A L234A 및 L235A 및 G237A
IgG1	P238D 및/또는 L328E 및/또는 S267E/L328F 및/또는 E233 및 or/ G237D 및/또는 H268D 및/또는 P271G 및/또는 A330R
IgG1	P238D 및 L328E 및 E233D 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R
IgG1	P238D 및 L328E 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R
IgG1	P238D 및 S267E 및 L328F 및 E233D 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R
IgG1	P238D 및 S267E 및 L328F 및 G237D 및 H268D 및 P271G 및 A330R
IgG2	V234A 및 G237A
IgG4	L235A 및 G237A 및 E318A
IgG4	S228P 및 L236E
IgG2/4 하이브리드	IgG2 aa 118 to 260 및 IgG4 aa 261 to 447 H268Q 및 V309L; 및 A330S 및 P331S
IgG1	C226S 및 C229S 및 E233P 및 L234V 및 L235A
IgG1	L234F 및 L235E 및 P331S
IgG2	C232S or C233S
IgG2	A330S 및 P331S
IgG1	S267E, 및 L328F S267E 단독
IgG2	S267E 및 L328F
IgG4	S267E 및 L328F
IgG2	Kappa (경쇄) LC 를 갖는 WT HC Kappa LC를 갖는 HC C127S

[0331]

Fc 이소형	돌연변이 (EU 넘버링 계획)
	Kappa LC C214S Kappa LC C214S 및 HC C233S Kappa LC C214S 및 HC C232S A330S 및 P331S 돌연변이와 함께 상기 열거된 돌연변이들 중 임의의 하나 WT IgG1의 F(ab') ₂ 단편 및 상기 열거된 돌연변이들 중 임의의 하나
IgG1	IgG1 의 불변 중쇄 1(CH1) 및 힌지 영역을 IgG2 의 CH1 및 힌지 영역으로 치환 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 42) Kappa LC를 가짐
IgG1	A330L/A330S 및/또는 L234F 및/또는 L235E 및/또는 P331S 와 함께 상기 열거된 돌연변이들 중 임의의 하나
IgG1, IgG2, or IgG4	M252Y 및/또는 S254T 및/또는 T256E와 함께 상기 열거된 돌연변이들 중 임의의 하나
마우스 IgG1	마우스 집합 모델의 경우
IgG4	WT
IgG1	E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합과 함께 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 하나.
IgG2	E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합과 함께 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 하나.

[0332]

[0333]

일부 구현예에서, 항체는 IgG 클래스, IgM 클래스, 또는 IgA 클래스의 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 이소형을 갖는다.

- [0334] 인간의 활성화 Fcγ 수용체 I, IIA, IIC, IIIA, IIIB 및/또는 마우스의 Fcγ 수용체 I, III 및 IV와 결합하는 인간 IgG1 또는 IgG3 이소형 및 이의 돌연변이체(예를 들어 Strohl (2009) *Current Opinion in Biotechnology* 2009, 20:685-691)를 갖는 항체는 생체내에서 작용제 항체로서 작용할 수도 있지만, ADCC와 관련된 효과와 연관될 수 있다. 그러나, 이러한 Fcγ 수용체는 억제성 Fcγ 수용체 FcγRIIB와 비교하여, 생체내 항체 결합에 덜 이용가능한 것으로 보인다(예를 들어, White, 등, (2013) *Cancer Immunol. Immunother.* 62, 941-948; 및 Li 등, (2011) *Science* 333(6045):1030-1034. 참고).
- [0335] 특정 구현예에서, 항체는 IgG2 이소형을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 Fc 수용체에 대한 결합과 독립적으로, 하나 이상의 TREM2 활성화, DAP12 활성화, 또는 둘 다를 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fcγ IIB)이며, 이는 ADCC를 최소화하거나 제거한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 비해) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 V234A(Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A(Cole 등 (1999) *Transplantation*, 68:563-571), H268Q, V309L, A330S, P331S(US 2007/0148167; Armour 등 (1999) *Eur J Immunol* 29: 2613-2624; Armour 등 (2000) *Haematology Journal* 1(Suppl.1):27; Armour 등 (2000) *Haematology Journal* 1(Suppl.1):27), C232S, 및/또는 C233S(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148), S267E, L328F(Chu 등, (2008) *Mol Immunol*, 45:3926-3933), M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 상기 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다.
- [0336] 일부 구현예에서, 항체는 C127S 아미노산 치환을 함유하는 중쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소형을 가지며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 W02008079246).
- [0337] 일부 구현예에서, 항체는 C214S 아미노산 치환을 함유하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 이소형을 가지며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 W02008079246).
- [0338] 특정 구현예에서, 항체는 IgG1 이소형을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG1 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fcγ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 대해) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 N297A(Bolt S 등 (1993) *Eur J Immunol* 23:403-411), D265A(Shields 등 (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591-6604), L234A, L235A(Hutchins 등 (1995) *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:11980-11984; Alegre 등, (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등, (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), G237A(Alegre 등 (1994) *Transplantation* 57:1537-1543. 31; Xu 등 (2000) *Cell Immunol*, 200:16-26), C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E(McEarchern 등, (2007) *Blood*, 109:1185-1192), P331S(Sazinsky 등, (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다.
- [0339] 일부 구현예에서, 항체는 IgG2 이소형 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 힌지 영역을 포함한다(White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148). 특정 구현예에서, IgG2 이소형 CH1 및 힌지 영역은 ASTKGPSVFLPAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVKDKTVERKC CVECPCP(서열 번호 42)의 아미노산 서열을 함유한다. 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역은 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘 다, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 함유하며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다.
- [0340] 특정 구현예에서, 항체는 IgG4 이소형을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG4 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG4 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB(Fcγ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 하나 이상의 변형을 함유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, Fc 영역은 (예를 들어, 동일한 이소형의 야생형 Fc 영역에 대해) 하나 이상의 아미노산 치환을 함유한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 아미노산 치환은 are selected from L235A, G237A, S228P, L236E(Reddy 등, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933), S267E, E318A,

L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E로부터 선택되며, 여기서 아미노산 위치는 EU 넘버링 협약에 따른다.

- [0341] 특정 구현예에서, 항체는 하이브리드 IgG2/4 이소형을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2의 EU 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다(WO 1997/11971; WO 2007/106585).
- [0342] 특정 구현예에서, 항체는 마우스 IgG4 불변 영역을 함유한다(Bartholomaeus, 등 (2014). J. Immunol. 192, 2091-2098).
- [0343] 일부 구현예에서, Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 A330L, L234F; L235E, 또는 P331S; 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 아미노산 치환을 추가로 함유한다.
- [0344] 특정 구현예에서, 항체는 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 잔기 위치의 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하며, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 C127S에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에 아미노산 치환을 함유하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다.
- [0345] 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG1 이소형을 갖고, 잔기 위치 P331S 및 E430G에서 Fc 영역에 아미노산 치환을 포함하고, 여기서 잔기의 넘버링은 EU 넘버링에 따른다. 잔기 위치 P331S 및 E430G에 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역은 "PSEG"로 지칭될 수 있다.
- [0346] *추가 IgG 돌연변이*
- [0347] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 IgG1 변이체 중 하나 이상은 A330L 돌연변이(Lazar 등, (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010), 또는 L234F, L235E, 및/또는 P331S 돌연변이 중 하나 이상(Sazinsky 등, (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172)과 조합될 수 있으며, 여기서 아미노산 위치는 보체 활성화를 제거하기 위한 EU 넘버링 협약에 따른다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 IgG 변이체는 인간 혈청에서 항체 반감기를 향상시키기 위해 하나 이상의 돌연변이(예를 들어 EU 넘버링 협약에 따른 M252Y, S254T, T256E 돌연변이)와 조합될 수 있다(Dall'Acqua 등, (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; 및 Strohl 등, (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685-691).
- [0348] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 IgG4 변이체는 EU 넘버링 협약에 따른 S228P 돌연변이(Angal 등, (1993) Mol Immunol, 30:105-108) 및/또는 Peters 등, (2012) J Biol Chem. 13:287(29):24525-33)에 기재된 하나 이상의 돌연변이와 조합되어, 항체 안정화를 향상시킬 수 있다.
- [0349] **예시적인 항-TREM2 항체**
- [0350] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 높은 친화도로 TREM2에 결합하고, 작용제이고, 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하거나 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 단리된 항체의 부재 하에 TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합으로 유도된 하나 이상의 TREM2 활성과 비교하여, TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합으로 유도된 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 TREM2 단백질에 대한 하나 이상의 TREM2 리간드의 결합과 경쟁하거나 그렇지 않으면 차단하지 않으면서 하나 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화 항체, 이중특이성 항체, 다가 항체, 또는 키메라 항체이다. 이러한 항체의 예시적인 설명은 본 개시내용 전체에서 발견된다. 일부 구현예에서, 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중특이성 항체이다.

[0351] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 제한 없이, 포유동물(예를 들어, 비-인간 포유동물) TREM2 단백질, 마우스 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 Q99NH8), 래트 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 D3ZZ89), 레서스 원숭이 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 F6QVF2), 사이노몰구스 원숭이 TREM2 단백질(NCBI 수탁 번호 XP_015304909.1), 말 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 F7D6L0), 돼지 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 H2EZZ3), 및 개 TREM2 단백질(Uniprot 수탁 번호 E2RP46)을 포함하는 인간 TREM2, 또는 그의 상동체에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 TREM2 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2 둘 다에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 본 개시내용의 적어도 하나의 TREM2 활성을 유도한다.

[0352] 항-TREM2 항체-결합 영역

[0353] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 124-153, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 124-153에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내 하나 이상의 아미노산; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 129-153, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 129-153에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내 하나 이상의 아미노산; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 140-149, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 140-149에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내 하나 이상의 아미노산; 서열 번호 1의 아미노산 잔기 149-157, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 149-157에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내 하나 이상의 아미노산; 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 153-162, 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 153-162에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기내 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 D140, L141, W142, F143, P144, E151, D152, H154, E156, 및 H157 중 하나 이상, 또는 서열 번호 1의 D140, L141, W142, F143, P144, E151, D152, H154, E156, 및 H157로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 잔기에 상응하는 포유동물 TREM2 단백질 상의 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다.

[0354] 항-TREM2 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역

[0355] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 사용되는 항-TREM2 항체는 W02019/028292, W02018/015573, W02018/195506, 또는 W02019/055841에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 사용되는 항-TREM2 항체는 하기 TREM2 활성 중 하나 이상을 유도하거나 향상시킨다: DAP12에 대한 TREM2 결합; DAP12 인산화; Syk 키나아제의 활성화; 임의로, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세아교 세포로부터 선택된 하나 이상의 세포에서 조절이 일어나는 경우, IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, YM-1, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, Rorc, IL-20 계열 구성원, IL-33, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, GM-CSF, CSF-1, MHC-II, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23으로부터 선택된 하나 이상의 전-염증 매개체의 조절; DAP12/TREM2 복합체로의 Syk, ZAP70 또는 둘 모두의 동원; 하나 이상의 TREM2-의존성 유전자가 활성화된 T-세포의 핵 인자(NFAT) 전사 인자를 포함하는 경우, 하나 이상의 TREM2-의존성 유전자의 활성 증가; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 미세아교세포, M1 미세아교세포, 활성화된 M1 미세아교세포, 및 M2 미세아교세포, 또는 이들의 임의의 조합의 생존 증가; 임의로 CD40이 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합 상에서 발현되고, 임의로 수지상 세포가 골수-유래 수지상 세포를 포함하는 경우, CD83, CD86 MHC 클래스 II, CD40, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 자극 분자의 조절된 발현; 기억력 증가; 및 인지 결핍 감소. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 개체에게 투여될 때 기억력을 증가시키고/시키거나 인지 결핍을 감소시킨다.

[0356] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 34에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 35에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호 31에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중 하나 이상을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 41에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도

도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호 33에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호 32에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중 하나 이상을 포함한다.

[0357] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 36에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 37에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호 38에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중 하나 이상을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 39에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호 40에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호 32에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3 중 하나 이상을 포함한다.

[0358] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSDWMN(서열 번호 36)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGEGDITNARKFHG(서열 번호 37)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY(서열 번호 38)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH(서열 번호 39)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNRVS(서열 번호 40)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN(서열 번호 34)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDITNAGKFQ(서열 번호 35)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY(서열 번호 31)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH(서열 번호 41)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNRFS(서열 번호 33)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT(서열 번호 32)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VH FR1은 서열 번호 9-11로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VH FR2는 서열 번호 12 및 13으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VH FR3은 서열 번호 14 및 15로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VH FR4는 서열 번호 16의 서열을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 영역은 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하고, 여기서: VL FR1은 서열 번호 17-20으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VL FR2는 서열 번호 21 및 22로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VL FR3은 서열 번호 23 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, VL FR4는 서열 번호 25 및 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0359] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-47(본원에서 "AT.2V"로 지칭됨)의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적

어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나, 경쇄 가변 도메인은 항체 AT.2V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 29의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 AT.2V의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 29의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 도메인은 항체 AT.2V의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 AT.2V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 AT.2V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 28의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 VH 서열 또는 서열 번호 28의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는: (a) 항체 AT.2V의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AT.2V의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AT.2V의 HVR-H3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 29의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 AT.2V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 29의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 AT.2V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 29의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 AT.2V의 VL 서열 또는 서열 번호 29의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은: (a) 항체 AT.2V의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AT.2V의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AT.2V의 HVR-L3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0360]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-58(본원에서 "AT.1V"로 지칭됨)의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 도메인은 항체 AT.1V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%,

적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 AT.1V의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 도메인은 항체 AT.1V의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 27의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 AT.1V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 27의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 AT.1V의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 27의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 VH 서열 또는 서열 번호 27의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 변역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는: (a) 항체 AT.1V의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AT.1V의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AT.1V의 HVR-H3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 AT.1V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 AT.1V의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 AT.1V의 VL 서열 또는 서열 번호 30의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 변역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은: (a) 항체 AT.1V의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AT.1V의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AT.1V의 HVR-L3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0361] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 43의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 서열 번호 44의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 47의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0362] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 45의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는 서열 번호 46의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0363] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 50에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호 51에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호 52에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3 중 하나 이상을 포함하고/하거나; 여기서 경쇄 가변 도메인은: (a) 서열 번호 53에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도

어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 42E8.H1의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 57의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 도메인은 항체 42E8.H1의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 56의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 42E8.H1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 56의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 42E8.H1의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 56의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 VL 서열 또는 서열 번호 56의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는: (a) 항체 42E8.H1의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 42E8.H1의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 42E8.H1의 HVR-H3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 57의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 42E8.H1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 57의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 42E8.H1의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 57의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 42E8.H1의 VH 서열 또는 서열 번호 57의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은: (a) 항체 42E8.H1의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 42E8.H1의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 42E8.H1의 HVR-L3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0367]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 RS9.F6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 64의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 도메인은 항체 RS9.F6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 65의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 64의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖

는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 항체 RS9.F6의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 65의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 도메인은 항체 RS9.F6의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 64의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 RS9.F6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 64의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 RS9.F6의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 64의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 VH 서열 또는 서열 번호 64의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는: (a) 항체 RS9.F6의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 RS9.F6의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 RS9.F6의 HVR-H3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 대해, 또는 서열 번호 65의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 항체 RS9.F6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 65의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 항체 RS9.F6의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열 번호 65의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 항체 RS9.F6의 VL 서열 또는 서열 번호 65의 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은: (a) 항체 RS9.F6의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 RS9.F6의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 RS9.F6의 HVR-L3 아미노산 서열로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0368]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열 번호 72의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고/하거나; 경쇄 가변 도메인은 서열 번호 73의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 서열 번호 72의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 서열 번호 72의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 서열 번호 72의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 서열 번호 72의 VH 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열 번호 73의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도

90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함하고, 치환(예를 들어, 참조 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 서열 번호 73의 아미노산 서열에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 서열 번호 73의 아미노산 서열에서 총 1 내지 5개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역(즉, FR 영역)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 발생한다. 임의로, 항-TREM2 항체는 서열 번호 73의 VL 서열을 포함하고, 이는 해당 서열의 번역후 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0369] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는 AL2p-58 huIgG1 PSEG(본원에서 "AT.1FM"으로도 지칭됨)이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 작용제 항-TREM2 항체는 AL2p-47 huIgG1(본원에서 "AT.2F"로도 지칭됨)이다.

[0370] [표 B]

서열

서열 번호	서열	설명
1	MEPLRLILLFVTELSGAHNNTVFQGVAGQSLQVSCPYS MKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRR WNGSTAITDDTLGGTLTITLRLNQPDAAGLYQCQSLHGSE ADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESSEFEDAHVE HSISRSLLGEIIPFPPTSILLLLACIFLIKILAAASALWAAAWH GQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPLGRDT	인간 TREM2 단백질
2	MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSTYD ALKHWGRRKAWCRQLGEEGPCQRVVSTHGVLAFLLK KRNGSTVIADDTLAGTVITILKLNQAGDAGLYQCQSLRG REAEVLQKVLVEVLEDPLDDQDAGDLWVPESSSFEGAQ VEHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKFLAASILWAVAR GRQKPGTPVVRGLDCGQDAGHQLQTLGPGGT	마우스 TREM2 단백질
3	MEPLHVFVLLLVTLSQALNTTVLQGVAGQSLRVSTYD ALRHGRRKAWCRQLAEEGPCQRVVSTHGVLAFLLK QNGSTVITDDTLAGTVITILRLNQPDAAGLYQCQSLRGRE AEVLQKVVVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESESFEQAQVE HSTSSQVSSCGSPLTYHLPPKEPIRKDLLPTHFSSPPGLCP PEQASYSQHPLGCGQGQAEAGDTCGQWARL	랫트 TREM2 단백질
4	MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLILL FATELSGAHNNTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRK AWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDD TLGGTLTITLRLNQPDAAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVE VLADPLDHRDAGDLWVPGESSEFEDAHVEHSISRSLLGE IPFPPTSVLLLLACIFLIKILAAASALWAAAWHGQKPGTHPPS EPDCGHDPGHQLQTLPLGRDT	레스스 원숭이 TREM2 단백질
5	MEPLRLILLFATELSGAHNNTVFQGVAGQSLQVSCPYS MKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRR NGSTAITDDTLGGTLTITLRLNQPDAAGFYQCQSLHGSEA DTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESSEFEDAHVEH SISRSLLGEIIPFPPTSVLLLLACIFLIKILAAASALWAAAWH GQKPGTHPPSEPDGHPGHQLQTLPLGRDT	사이노물구스 원숭이 TREM2 단백질
6	MEPLRLILLFATELSGAHNNTVFQGTAGRSLKVSCPYNL MHWGRRKAWCRQLGEDGPCQVVSTHSLWLLSFLKRRN GSTVITDDALGGILTITLRLNQAHDAGFYQCQSLHGGEAD TLRKVLVEVLADPLDHPQEPDGLWIPKESESFEQAQVEHSIS RSLVEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLAAASAIWAAAWHGQK QETPPASEPDRGHDPGYQLHTLTGERDT	말 TREM2 단백질
7	METLGLLLLLWVAELSRHNNTVFQGTAGQSLRVSCSYN SLKHGRRKAWCRQLSEGLCQHVVSTHPTWLLSFLKRR NGSTAITDDALGGTLTITLRLNQAHDAGLYQCQSLHGSEA DTLKKVLVEVLADPLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSEESLF PPTSTLFLACVFLSKLLVASALWAAAWHGKQRTSPAG	돼지 TREM2 단백질

[0371]

	GLDCGRDPGDQDQTLTDELGESSDQDQTLTELRTD	
8	MEPLWLLILLAVTELSGAHNNTVFQGMAGRSLQVSCPYN SLKHWGRRKAWCRQVDKEGPCQRVVSTHRSWLLSFLKR WNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLYGD EADTLRKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIPEESKGFEDAHV EPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKFLAASALWAAA WRGQKLGTPQASELDCSCDPGYQLQTLTEPRDM	개 TREM2 단백질
9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	VH FR1
10	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	VH FR1
11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASG	VH FR1
12	WVRQAPGQGLEWMG	VH FR2
13	WVRQAPGQRLEWIG	VH FR2
14	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	VH FR3
15	RVTITADTASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	VH FR3
16	WGQGLTVTVSS	VH FR4
17	DVVMTQTPLSL SVTPGQPASIS	VL FR1
18	GVVMTQTPLSL SVTPGQPASIS	VL FR1
19	GVVMAQTPLSL SVTPGQPASIS	VL FR1
20	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	VL FR1
21	WYLYQKPGQSPQLLIY	VL FR2
22	WYQQKPGQSPKLLIY	VL FR2
23	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	VL FR3
24	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYC	VL FR3
25	FGQGTKLEIK	VL FR4
26	FGGGTKVEIK	VL FR4
27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYAFSSQWMN WV RQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQ GTLTVTVSS	AL2p-58 (AT.1V) - 중쇄 가변 도메인
28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYAFSSDWMN WVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQ GTLTVTVSS	AL2p-47 (AT.2V) - 중쇄 가변 도메인
29	DVVMTQTPLSL SVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	AL2p-47 (AT.2V) - 경쇄 가변 도메인
30	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLH WYQQKPGQSPKLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLK	AL2p-58 (AT.1V) - 경쇄 가변 도메인

[0372]

	ISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPTYFGQGTKLEIK	
31	ARLLRNQPGESYAMDY	AL2p-58 (AT.1V) - HVR-H3
32	SQSTRVPTY	AL2p-58 (AT.1V); AL2p-47 (AT.2V) - HVR-L3
33	KVSNRFS	AL2p-58 (AT.1V) - HVR-L2
34	YAFSSQWMN	AL2p-58 (AT.1V) - HVR-H1
35	RIYPPGGGDTNYAGKFQG	AL2p-58 (AT.1V) - HVR-H2
36	YAFSSDWMN	AL2p-47 (AT.2V) - HVR-H1
37	RIYPPGEGDTNYARKFHG	AL2p-47 (AT.2V) - HVR-H2
38	ARLLRNKPGESYAMDY	AL2p-47 (AT.2V) - HVR-H3
39	RTSQSLVHSNAYTYLH	AL2p-47 (AT.2V) - HVR-L1
40	KVSNRVS	AL2p-47 (AT.2V) - HVR-L2
41	RSSQSLVHSNRYTYLH	AL2p-58 (AT.1V) - HVR-L1
42	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSNFGTQTYTCNVDPKPKSNTKVDKTKVERKCCVECP	IgG2 이소형 중쇄 불변 도메인 1 (CH1) 및 힌지 영역
43	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNVRQAPGQRLEWIGRIYPPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKLSLSPGK	AL2p-58 huIgG1 PSEG (AT.1FM) - 중쇄
44	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNVRQAPGQRLEWIGRIYPPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSAS	AL2p-58 huIgG1 PSEG (AT.1FM) -

[0373]

	TAYMELSSLRSEDTA VYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHGALHNHYTQKSLSLSPG	중쇄
45	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNY ARKFHGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	AL2p-47 huIgG1 (AT.2F) - 중쇄
46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYAFSSDWMNWVR QAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNY ARKFHGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTA VYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	AL2p-47 huIgG1 (AT.2F) - 중쇄
47	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLH WYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTL SKADY EKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	AL2p-58 huIgG1 PSEG (AT.1FM) - 경쇄
48	DVVMTQTPLSL SVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTL SKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC	AL2p-47 huIgG1 (AT.2F) - 경쇄

[0374]

49	D/Ex0-2YxxL/IX6-8YxxL/I	수용체 모티프
50	GYSITSDYAWN	42E8.H1 CDR-H1
51	YINYSGRTIYNPSLKS	42E8.H1 CDR-H2
52	ARWNGNYGFAY	42E8.H1 CDR-H3
53	RSSQSLVHINGNTYLH	42E8.H1 CDR-L1
54	KVSNRFS	42E8.H1 CDR-L2
55	SQTTHALFT	42E8.H1 CDR-L3
56	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSDYAWNWIRO FPGNKLEWWMGYINYSGRTIYNPSLKSRSISITRDTSKNHFFL QLISVTTEDTATYYCARWNGNYGFAYWGQGLVTVSA	42E8.H1 중쇄 가변 영역
57	DWMTQNPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHINGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDLG VY FCSQTTHALFTFGSGTKLEIK	42E8.H1 경쇄 가변 영역
58	GYTFTSY	RS9.F6 CDR-H1
59	IGRSDPTTGGTNYNE	RS9.F6 CDR-H2
60	VRTSGTGDY	RS9.F6 CDR-H3
61	RSSQSLVHNNNGNTFLH	RS9.F6 CDR-L1
62	VSNRFS	RS9.F6 CDR-L2
63	SQTTHVPPT	RS9.F6 CDR-L3
64	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVK QSPGRGLEWIGRSDPTTGGTNYNEKFKTKATLTVDKPSSST AYMQLSSLTSDDSAVYYCVRTSGTGDYWGQGTSLTVSSA KITAPSVYPLAPVCGGTTGSSVT	RS9.F6 중쇄 가변 영역
65	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHNNNGNTFLHW YLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDFRFSGSGSGTDFTLKISR RVEAEDLG VY FCSQTTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPT V S IFPPSSEQLTSGGASV VCF	RS9.F6 경쇄 가변 영역
66	GFIFTDFY	WO2018/015573 컨센서스 CDR-H1
67	IRNKANGYTT	WO2018/015573 컨센서스 CDR-H2
68	ARIGINNGSLDYWG	WO2018/015573 컨센서스 CDR-H3

[0375]

69	QSLLYSENNQDY	WO2018/015573 컨센서스 CDR-L1
70	GAS	WO2018/015573 컨센서스 CDR-L2
71	EQTYSYPYT	WO2018/015573 컨센서스 CDR-L3
72	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGLIRNKANGYTTEYNPSVKGRFTISRDNQTN MLYLQMNILR*EDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 컨센서스 중쇄 가변 영역 서열내 별표(*)는 임의의 아미노산일 수 있음.
73	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLA WYQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGGIDFTLT ISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 컨센서스 경쇄 가변 영역
74	GFIFTDFY	WO2018/015573 14D3 CDR-H1
75	IRNKIKGYTT	WO2018/015573 14D3 CDR-H2
76	ARIGVNNGGSLDYWG	WO2018/015573 14D3 CDR-H3
77	QSLLYSENNQDY	WO2018/015573 14D3 CDR-L1
78	GAS	WO2018/015573 14D3 CDR-L2
79	EQTYSYPYT	WO2018/015573 14D3 CDR-L3
80	EVKLLEFGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ	WO2018/015573

[0376]

	PAGRAPEWLGLIRNKTKGYTTEYNRSVKGRFTISRDNQNM MLYLQMNSLRPEDATYYCARIGVNNNGSLDYWGQGV MTVSS	14D3 중쇄 가변 영역
81	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNDYLA WYQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFILT ISVQAEDLADYYCEQTYSPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 14D3 경쇄 가변 영역
82	GFTFTDFY	WO2018/015573 14D8 CDR-H1
83	IRNKANGYTT	WO2018/015573 14D8 CDR-H2
84	ARIGINNGSLDYWG	WO2018/015573 14D8 CDR-H3
85	QSLLYSEKNQDY	WO2018/015573 14D8 CDR-L1
86	GAS	WO2018/015573 14D8 CDR-L2
87	EQTYSPYTT	WO2018/015573 14D8 CDR-L3
88	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGRAPEWLGLIRNKANGYTTVYNPSVKGRFTISRDNQ NMLYLQMNTRLGEDATYYCARIGINNGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 14D8 중쇄 가변 영역
89	DILINQSPASLTVSTGEKVTMSCRSSQSLLYSEKNQDYLA WYQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFILT ISSVQAEDLADYYCEQTYSPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 14D8 경쇄 가변 영역
90	GFTFTDFY	WO2018/015573 7A12 CDR-H1
91	IRNKANGYTT	WO2018/015573 7A12 CDR-H2
92	ARIGINNGSLDYWG	WO2018/015573 7A12

[0377]

		CDR-H3
93	QSLLYSEKNQDY	WO2018/015573 7A12 CDR-L1
94	GAS	WO2018/015573 7A12 CDR-L2
95	EQTYSYPYT	WO2018/015573 7A12 CDR-L3
96	EVKLLESGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGILRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNQ NMLYLQMNTRLRGEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGV MVTVSS	WO2018/015573 7A12 중쇄 가변 영역
97	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLA WYQKPGQSPKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFTL TISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 7A12 경쇄 가변 영역
98	GFTFTDFY	WO2018/015573 8A11 CDR-H1
99	IRNKTKGYTT	WO2018/015573 8A11 CDR-H2
100	ARIGVNNGGSLDYWG	WO2018/015573 8A11 CDR-H3
101	QSLLYSENNQDY	WO2018/015573 8A11 CDR-L1
102	GAS	WO2018/015573 8A11 CDR-L2
103	EQTYSYPYT	WO2018/015573 8A11 CDR-L3
104	EVKLLESGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGILRNKTKGYTTEYNTSVKGRFTISRDNQ NMLYLQMNLSRPEDTATYYCARIGVNNGGSLDYWGQGM VTVSS	WO2018/015573 8A11 중쇄 가변 영역
105	DILIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNQDYLA	WO2018/015573

[0378]

	YQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTIS SVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	8A11 경쇄 가변 영역
106	GFITDFY	WO2018/015573 21A3 CDR-H1
107	IRNKANGYTT	WO2018/015573 21A3 CDR-H2
108	ARIGINNGSLDYWG	WO2018/015573 21A3 CDR-H3
109	QSLLYSEKNQDY	WO2018/015573 21A3 CDR-L1
110	GAS	WO2018/015573 21A3 CDR-L2
111	EQTYSYPYTT	WO2018/015573 21A3 CDR-L3
112	EVKLLSEGGGLVQPGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGIRNKANGYTTQYNPSVKGRFTISRDNQ NMLYLQMNTRLRGEDTATYYCARIGINNGSLDYWGQGV MVTVSS	WO2018/015573 21A3 중쇄 가변 영역
113	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSEKNQDYLA WYQQKPGQSPKLLMYGASYRHTGVPDRFTGSGSGTDFLT TISSVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 21A3 경쇄 가변 영역
114	GFITDFY	WO2018/015573 10C3 CDR-H1
115	IRNKTKGYTT	WO2018/015573 10C3 CDR-H2
116	ARIGTNNGSLDYWG	WO2018/015573 10C3 CDR-H3
117	QSLLYSENNQDY	WO2018/015573 10C3 CDR-L1

[0379]

118	GAS	WO2018/015573 10C3 CDR-L2
119	EQTYSYPYT	WO2018/015573 10C3 CDR-L3
120	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFDYFYMNWIRQ PAGETPEWGLIRNKTKGYTTEYNPSVKGRFTISRDNQTN MLYLQMNSLRPEDTATYYCARIGTNNGGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 10C3 중쇄 가변 영역
121	DILIIQSPASLTVSAGARVTMSCKSSQSLLYSENNDYLA YQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFLTIS SVQAEDLADYYCEQTYSYPTYFGAGTKLELK	WO2018/015573 10C3 경쇄 가변 영역
122	GFTFDY	WO2018/015573 18F9 CDR-H1
123	IRNKVNGYRT	WO2018/015573 18F9 CDR-H2
124	ARIGINNGGSLDYWG	WO2018/015573 18F9 CDR-H3
125	QSLLYSENNDY	WO2018/015573 18F9 CDR-L1
126	GAS	WO2018/015573 18F9 CDR-L2
127	EQTYSYPYT	WO2018/015573 18F9 CDR-L3
128	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCVVSFTFDYFYMNWIRQ AAGKAPEWGLIRNKVNGYRTEYNPSVKGRFTISRDNQTN MLYLQMNTLRAEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 18F9 중쇄 가변 영역
129	DILINQSPASLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLYSENNDYLA WYQQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFILT ISSVQAEDLADYYCEQTYSYPTYFGAGTKLELK	WO2018/015573 18F9 경쇄 가변 영역
130	GFTFDY	WO2018/015573

[0380]

		15C5 CDR-H1
131	IRNKAYGYTT	WO2018/015573 15C5 CDR-H2
132	ARIGINYGGSLDYWG	WO2018/015573 15C5 CDR-H3
133	QSLLYSESNDY	WO2018/015573 15C5 CDR-L1
134	GAS	WO2018/015573 15C5 CDR-L2
135	EQTYSYPYT	WO2018/015573 15C5 CDR-L3
136	EVKLLESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGIRNKAYGYTTEYNPSVKGRFTISRDNQD MLYLQMNILRAEDTATYYCARIGINYGGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 15C5 중쇄 가변 영역
137	DILINQSPASLTVSAGEKVTVSCKSSQSLLYSESNDYLA WYQKPGQFPKLLIYGASRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLAHYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 15C5 경쇄 가변 영역
138	GFTFTDFY	WO2018/015573 1G6 CDR-H1
139	IRNKANGFTT	WO2018/015573 1G6 CDR-H2
140	ARIGINNGGSLDYWG	WO2018/015573 1G6 CDR-H3
141	QSLLYSENKQDY	WO2018/015573 1G6 CDR-L1
142	GAS	WO2018/015573 1G6 CDR-L2
143	EQTYSYPYT	WO2018/015573 1G6

[0381]

		CDR-L3
144	EVKLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFTDFYMNWIRQ PAGKAPEWLGIRNKANGFTTEYNPSVKGRFTISRDNQD MLYLQMNILRAEDTATYYCARIGINNGGSLDYWGQGV MTVSS	WO2018/015573 1G6 중쇄 가변 영역
145	DILINQSPASLTVSTGEKVTMCKSSQSLLYSENKQDYLA WYQKPGQFPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLT INIVQAEDLADYYCEQTYSYPYTFGAGTKLELK	WO2018/015573 1G6 경쇄 가변 영역

[0382]

[0383]

본 개시내용의 임의의 항체는 세포주에 의해 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포주는 포유동물 세포주일 수 있다. 특정 구현예에서, 세포주는 하이브리도마 세포주일 수 있다. 다른 구현예에서, 세포주는 효모 세포주일 수 있다. 항체 생산에 적합한 당업계에 공지된 임의의 세포주가 본 개시내용의 항체를 생산하기 위해 사용될 수 있다. 항체 생산을 위한 예시적인 세포주는 본 개시내용 전체에 걸쳐 기재되어 있다.

[0384]

항체 단편

[0385]

본 개시내용의 특정 양태는 인간 TREM2, 인간 TREM2의 자연 발생 변이체, 및 인간 TREM2의 질환 변이체 중 하나 이상에 결합하는 항체 단편에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편이다.

[0386] 항체 프레임워크

[0387] 본원에 기재된 임의의 항체는 프레임워크를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 프레임워크는 인간 면역글로불린 프레임워크이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항체(예를 들어, 항-TREM2 항체)는 임의의 상기 구현예에서와 같이 HVR을 포함하고, 수용체 인간 프레임워크, 예를 들어, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크를 추가로 포함한다. 인간 면역글로불린 프레임워크는 인간 항체의 일부일 수 있거나, 비-인간 항체는 하나 이상의 내인성 프레임워크를 인간 프레임워크 영역(들)으로 대체함으로써 인간화될 수 있다. 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은: "최적화" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역(예를 들어, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296(1993) 참고); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위군의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285(1992); 및 Presta 등 *J. Immunol.*, 151:2623(1993) 참고); 인간 성숙(체세포 돌연변이) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(예를 들어, Almagro 및 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 참고); 및 선별 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역(예를 들어, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684(1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618(1996) 참고)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0388] 항체 준비

[0389] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체, 인간화 및 키메라 항체, 인간 항체, 항체 단편(예를 들어, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')₂), 이중특이성 및 다중특이성 항체, 다가 항체, 라이브러리 유래 항체, 변형된 이펙터 기능을 갖는 항체, 항체 부분을 함유하는 융합 단백질, 및 항체의 글리코실화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유적으로 변형된 항체를 포함하는, 본 개시내용의 TREM2 단백질의 아미노산 잔기를 갖는 에피토프와 같은, 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함할 수 있다. 항-TREM2 항체는 인간, 무린, 래트, 또는 임의의 다른 기원(키메라 또는 인간화 항체 포함)일 수 있다.

[0390] (1) 폴리클로날 항체

[0391] 폴리클로날 항체, 예컨대 항-TREM2 폴리클로날 항체는 일반적으로 관련 항원 및 아주반트의 다중 피하(sc) 또는 복강내(ip) 주사에 의해 동물에서 생성된다. 이작용성 또는 유도체화제, 예를 들어, 말레이미도벤조일 설포숙신 이미드 에스테르(시스테인 잔기를 통한 접합), N-하이드록시숙신이미드(리신 잔기를 통한), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물, SOCl₂, 또는 R¹N=C=NR(식 중, R 및 R¹은 독립적으로 저급 알킬기임)을 사용하여, 관련 항원(예를 들어, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 TREM2 단백질)을 면역화될 중, 예를 들어 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH), 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 또는 대두 트립신 억제제에서 면역원성인 단백질에 접합시키는 것이 유용할 수 있다. 사용할 수 있는 아주반트의 예는 프로인트 완전 아주반트 및 MPL-TDM 아주반트(모노포스포틸 지질 A, 합성 트레할로스 디코리노마이콜레이트)를 포함한다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험 없이 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0392] 동물은 예를 들어, 100 μg(토끼의 경우) 또는 5 μg(마우스의 경우)의 단백질 또는 접합체를 3부피의 프로인트 완전 아주반트와 조합하고 여러 부위에 피내로 용액을 주사하여, 원하는 항원, 면역원성 접합체, 또는 유도체에 대해 면역화된다. 1개월 후, 동물에게 여러 부위에 피하 주사하여 프로인트의 완전 아주반트에 있는 펩타이드 또는 접합체의 원래 양의 1/5 내지 1/10로 부스딩된다. 7 내지 14일 후, 동물에서 채혈하고, 항체 역가에 대해 혈청이 분석된다. 역가가 안정될 때까지 동물을 부스딩한다. 접합체는 또한 단백질 융합으로서 재조합-세포 배양에서 제조될 수 있다. 또한, 명반과 같은 응집제는 면역 반응을 향상시키는 데 적합하다.

[0393] (2) 모노클로날 항체

[0394] 모노클로날 항체, 예컨대 항-TREM2 모노클로날 항체는 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 획득되며, 즉 집단을 포함하는 개체 항체는 소량으로 존재할 수 있는, 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형(예를 들어, 이성질체화, 아미드화) 외에는 동일하다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 항체의 특성이 개별 항체의 혼합물이 아님을 나타낸다.

[0395] 예를 들어, 항-TREM2 모노클로날 항체는 Köhler 등, *Nature*, 256:495(1975)에 의해 처음으로 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법(미국 특허 제4,816,567호)에 의해 제조될 수 있다.

[0396] 하이브리도마 방법에서, 마우스, 또는 햄스터와 같은 다른 적합한 숙주 동물은 생산할 수 있는 림프구를 유도하

기 위해 상기 기재된 바와 같이 면역화되거나, 또는 면역화에 사용되는 단백질(예를 들어, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 TREM2 단백질)에 특이적으로 결합할 항체를 생산할 수 있다. 대안적으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 그런 다음 림프구는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 용합제를 사용하여 골수종 세포와 같은 불멸 세포주와 융합되어 하이브리도마 세포를 형성한다(Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59-103(Academic Press, 1986)).

[0397] 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지는 예를 들어, 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 분석, 예컨대 방사성면역분석(RIA) 또는 효소-결합 분석(ELISA)에 의해 결정된 바와 같이 원하는 항원(예를 들어, 본 개시내용의 TREM2 단백질)에 대해 지시된 모노클로날 항체의 존재에 대해 분석될 수 있다. 이러한 기술 및 분석은 당업계에 공지되어 있다.

[0398] 원하는 특이성, 친화도, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 확인된 후, 클론은 서브클로닝될 수 있고, 서브클론에 의해 분비되는 모노클로날 항체는 예를 들어, 단백질 A-세포파로스 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 친화성 크로마토그래피, 및 상기 기재된 바와 같은 기타 방법과 같은 통상적인 면역글로불린 정제 절차에 의해, 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 분리될 수 있다.

[0399] 항-TREM2 모노클로날 항체는 또한, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체를 암호화하는 DNA는 (예를 들어, 무린 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합하는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하는) 통상적인 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 시퀀싱된다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 바람직한 공급원으로 작용한다. 일단 단리되면, DNA는 발현 벡터에 배치될 수 있으며, 그 다음 숙주-세포 예컨대 *이. 콜라이* 세포, 시미안 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, 또는 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포로 형질감염되어, 이러한 재조합 숙주-세포에서 모노클로날 항체를 합성하게 된다. 항체를 인코딩하는 DNA의 박테리아에서 재조합 발현에 대한 검토 논문은 Skerra 등, *Curr. Opin. Immunol.*, 5:256-262(1993) 및 Plückthun, *Immunol. Rev.* 130:151-188(1992)을 포함한다.

[0400] 특정 구현예에서, 항-TREM2 항체는 McCafferty 등, *Nature*, 348:552-554(1990), Clackson 등, *Nature*, 352:624-628(1991)에 기재된 기술들을 사용하여 생성된 항체 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있고, Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597(1991)은 파지 라이브러리로부터 각각 무린 및 인간 항체의 단리를 기술하였다. 후속 문헌들은 사슬 서플링에 의한 고친화성(나노몰("nM") 범위) 인간 항체의 생산(Marks 등, *Bio/Technology*, 10:779-783(1992)), 뿐만 아니라 매우 큰 파지 라이브러리를 작제하기 위한 전략으로서의 조합 감염 및 생체내 재조합(Whaterhouse 등, *Nucl. Acids Res.*, 21:2265-2266(1993))을 기술한다.

[0401] 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 DNA는 또한 예를 들어, 상동 무린 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인에 대한 암호화 서열을 치환함으로써(미국 특허 제4,816,567호; Morrison, 등, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851(1984)), 또는 비-면역글로불린 폴리펩타이드에 대한 암호화 서열의 전부 또는 일부를 면역글로불린 암호화 서열에 공유 결합함으로써, 변형될 수 있다. 전형적으로 이러한 비-면역글로불린 폴리펩타이드는 항체의 불변 도메인으로 치환되거나, 또는 항체의 하나의 항원-결합 부위의 가변 도메인으로 치환되어, 항원에 대해 특이성을 갖는 하나의 항원 결합 부위 및 상이한 항원에 대해 특이성을 갖는 또 다른 항원-결합 부위를 포함하는 키메라 2가 항체를 생성한다.

[0402] (3)인간화 항체

[0403] 본 개시내용의 항-TREM2 항체 또는 이의 항체 단편은 인간화 또는 인간 항체를 추가로 포함할 수 있다. 비-인간(예를 들어, 무린) 항체의 인간화 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는, 키메라 면역글로불린s, 면역글로불린 사슬 또는 이의 단편(예컨대, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')₂ 또는 항체의 다른 항원-결합 하위서열)이다. 인간화 항체는 수혜자의 상보성 결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화성 및 용량을 갖는 마우스, 래트 또는 토끼와 같은 비-인간 종의 CDR로부터의 잔기(공여자 항체)로 대체된 인간 면역글로불린(수혜자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비-인간 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 또한 수혜자 항체나 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 그리고 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 CDR 영역에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 영역이다. 인간화 항체는 또한 최적으로, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역을 포함할 것이다. Jones 등, *Nature* 321: 522-525(1986); Riechmann 등, *Nature* 332: 323-329(1988) 및 Presta,

Curr. Opin. Struct. Biol. 2: 593-596(1992).

- [0404] 비-인간 항-TREM2 항체를 인간화하기 위한 특정 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 비-인간 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비-인간 아미노산 잔기는 종종 "도입되는" 잔기로 지칭되며, 이는 전형적으로 "도입되는" 가변 도메인으로부터 유래된다. 인간화는 본질적으로 Winter 및 co-workers, Jones 등, *Nature* 321:522-525(1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-327(1988); Verhoeyen 등, *Science* 239:1534-1536(1988)의 방법에 따라, 또는 인간 항체의 상응하는 서열을 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 치환함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 "인간화" 항체는 키메라 항체(미국 특허 제 4,816,567호)이며, 여기서 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 부분이 비-인간 종의 상응하는 서열로 치환되었다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.
- [0405] 인간화 항체를 제조하는데 사용되는 경쇄 및 중쇄 인간 가변 도메인의 선택은 면역원성에 영향을 미칠 수 있다. 소위 "최적화(best-fit)" 방법에 따르면, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 선별된다. 그런 다음 설치류의 서열에 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체의 인간 프레임워크(FR)로 허용된다. Sims 등, *J. Immunol.*, 151:2296(1993); Chothia 등, *J. Mol. Biol.*, 196:901(1987). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열에서 유래된 특정 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크가 여러 다른 인간화 항체에 사용될 수 있다. Carter 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285(1992); Presta 등, *J. Immunol.* 151:2623(1993).
- [0406] 인간화 항체는 바람직하게는 항원에 대한 높은 친화도 및 기타 바람직한 생물학적 특성을 보유한다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따르면, 인간화 항체는 모 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 이용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물을 분석하는 과정에 의해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 이용가능하고 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 구조적 구조를 설명하고 표시하는 컴퓨터 프로그램이 사용될 수 있다. 이러한 디스플레이의 검사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 즉 항원에 결합하는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, 표적 항원 또는 항원들(예를 들어, 본 개시내용의 TREM2 단백질)에 대한 증가된 친화도와 같은 원하는 항체 특성이 달성되도록 FR 잔기가 수혜자 및 "도입된" 서열로부터 선택되고 조합될 수 있다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적으로 가장 실질적으로 관여한다.
- [0407] 다양한 형태의 인간화 항-TREM2 항체가 고려된다. 예를 들어, 인간화 항-TREM2 항체는 Fab와 같은 항체 단편, 또는 온전한 IgG1 항체와 같은 온전한 항체일 수 있다.
- [0408] (4) 항체 단편
- [0409] 특정 구현예에서, 전체 항-TREM2 항체보다는 항-TREM2 항체 단편을 사용하는 것이 유리하다. 일부 구현예에서, 더 작은 단편 크기는 신속한 제거 및 더 나은 뇌 침투를 허용한다.
- [0410] 항체 단편의 생산을 위해 다양한 기술이 개발되었다. 전형적으로, 이들 단편은 온전한 항체의 단백질 분해 소화를 통해 유도되었다(예를 들어, Morimoto 등, *J. Biochem. Biophys. Method.* 24:107-117(1992); 및 Brennan 등, *Science* 229:81(1985) 참고). 그러나, 이들 단편은 이제 예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 암호화하는 핵산을 사용하여, 재조합 숙주-세포에 의해 직접 생산될 수 있다. Fab, Fv 및 scFv 항체 단편은 모두 *in vitro* 콜라이에서 발현 및 분비될 수 있으므로 이러한 단편의 많은 양을 직접 생산할 수 있게 된다. 항-TREM2 항체 단편은 또한 상기 논의된 바와 같이 항체 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, Fab'-SH 단편은 *in vitro* 콜라이로부터 직접 회수될 수 있고, 화학적으로 결합되어 F(ab')₂ 단편을 형성할 수 있다(Carter 등, *Bio/Technology* 10:163-167(1992)). 또 다른 접근법에 따르면, F(ab')₂ 단편은 재조합 숙-세포 배양액에서 직접 단리될 수 있다. 증가된 생체내 반감기를 갖는 Fab 및 F(ab')₂ 항체 단편의 생산은 미국 특허 제5,869,046호에 기재되어 있다. 다른 구현예에서, 선택된 항체는 단일 사슬 Fv 단편(scFv)이다. WO 93/16185; 미국 특허 제 5,571,894호 및 미국 특허 제5,587,458호를 참고한다. 항-TREM2 항체 단편은 또한 예를 들어, 미국 특허 제 5,641,870호에 기재된 바와 같은 "선형 항체"일 수 있다. 이러한 선형 항체 단편은 단일특이성 또는 이중특이성 일 수 있다.
- [0411] (5) 이중특이성 및 다중특이성 항체
- [0412] 이중특이성 항체(BsAb)는 동일하거나 또 다른 단백질(예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 TREM2 단백질) 상

의 것들을 포함하는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 항체이다. 대안적으로, BsAb의 한 부분은 표적 TREM2 항원에 결합하도록 무장될 수 있고, 다른 부분은 제2 단백질에 결합하는 암(arm)과 조합될 수 있다. 이러한 항체는 전장 항체 또는 항체 단편(예를 들어, F(ab')₂ 이중특이성 항체)에서 유래될 수 있다.

[0413] (6)이펙터 기능 조작

[0414] 이펙터 기능을 변형시키고/시키거나 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 예를 들어, 불변 영역 상의 Fc 수용체 결합 부위는 Fc γRI, Fc γRII, 및/또는 Fc γRIII와 같은 특정 Fc 수용체에 대한 결합 친화성을 제거하거나 감소시켜 항체-의존성 세포-매개된 세포독성을 감소시키기 위해 변형되거나 돌연변이될 수 있다. 일부 구현예에서, 이펙터 기능은 항체의 (예를 들어, IgG의 CH 2 도메인에서) Fc 영역의 N-글리코실화를 제거함으로써 손상된다. 일부 구현예에서, 이펙터 기능은 PCT WO 99/58572 및 Armour 등, *Molecular Immunology* 40: 585-593 (2003); Reddy 등, *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000)에 기재된 바와 같이 인간 IgG의 233-236, 297, 및/또는 327-331과 같은 영역을 변형함으로써 손상된다. 다른 구현예에서, ITIM-함유 FcγRIIb(CD32b)에 대한 선택성을 찾는 것을 증가시키기 위해 이펙터 기능을 변형하도록 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 변형시켜, 항체-의존성 세포-매개 세포독성 및 항체-의존성 세포 식작용을 포함하는 체액성 반응을 활성화시키지 않으면서 인접한 세포 상의 TREM2 항체의 클러스터링을 증가시키는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0415] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어, 미국 특허 제5,739,277호에 기재된 바와 같이 샬비지 수용체 결합 에피토프를 항체(특히 항체 단편)에 혼입할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "샬비지 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자(예를 들어, IgG₁, IgG₂, IgG₃, 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다.

[0416] (7)기타 아미노산 서열 변형

[0417] 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 이의 항체 단편의 아미노산 서열 변형이 또한 고려된다. 예를 들어, 항체 또는 항체 단편의 결합 친화성 및/또는 기타 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 핵산에 적절한 뉴클레오타이드 변화를 도입함으로써, 또는 펩타이드 합성에 의해 제조된다. 이러한 변형은 예를 들어, 항체의 아미노산 서열 내의 잔기로부터의 결실 및/또는 삽입 및/또는 잔기의 치환을 포함한다. 최종 작제물이 원하는 특성(즉, 본 개시내용의 TREM2 단백질에 결합하거나 물리적으로 상호작용하는 능력)을 보유한다면, 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 최종 작제물에 도달하도록 이루어진다. 아미노산 변화는 또한 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변경하는 것과 같은, 항체의 번역 후 과정을 변경할 수 있다.

[0418] 돌연변이유발에 바람직한 위치인 항-TREM2 항체의 특정 잔기 또는 영역을 확인하기 위한 유용한 방법은 Cunningham 및 Wells, *Science*, 244:1081-1085(1989)에 기술된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"이라고 한다. 본원에서, 표적 잔기의 잔기 또는 그룹이 확인되고(예를 들어, 하전된 잔기, 예컨대 arg, asp, his, lys, 및 glu), 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 대체되어 표적 항원을 가진 아미노산의 상호 작용에 영향을 미친다. 그런 다음, 치환에 대한 기능적 민감성을 나타내는 아미노산 위치는 치환 부위에 또는 치환 부위에 대한 추가 또는 다른 변이체를 도입함으로써 정제된다. 따라서, 아미노산 서열 변이를 도입하는 부위는 미리 정해져 있지만, 돌연변이 자체의 성질은 미리 정해져 있을 필요는 없다. 예를 들어, 주어진 부위에서 돌연변이의 성능을 분석하기 위해, 알라닌 스캐닝 또는 무작위 돌연변이유발이 표적 코돈 또는 영역에서 수행되고, 발현된 항체 변이체가 원하는 활성에 대해 선별된다.

[0419] 아미노산 서열 삽입은 1개 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드에 이르는 길이 범위의 아미노-("N") 및/또는 카르복시-("C") 말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 여러 아미노산 잔기의 서열간 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 세포독성 폴리펩타이드에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩타이드에 대한 항체의 N-또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.

[0420] 또 다른 유형의 변이체는 아미노산 치환 변이체이다. 이러한 변이체는 다른 잔기로 대체된 항체 분자 내 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖는다. 치환 돌연변이유발에 대한 가장 큰 관심 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변경도 고려된다. 보존적 치환은 "바람직한 치환"의 제목 하에 하기 표 C에 제시되어 있다. 그러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 초래하는 경우, 표 C에서 "예시적 치환"으로 명명되거나 아미노산 클래스와 관련하여 아래

에 추가로 설명되는 바와 같이 보다 실질적인 변화가 도입되고 생성물이 선별될 수 있다.

[0421] [표 C]

아미노산 치환

원래 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp; lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; 노르류신	leu
Leu (L)	노르류신; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; 노르류신	leu

[0422]

[0423] 항체의 생물학적 특성의 실질적인 변형은 (a) 예를 들어, 시트 또는 나선 형태와 같은 치환 영역에서 폴리펩타이드 백본의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 효과가 유의하게 다른 치환을 선택함으로써 달성된다. 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 따라 그룹으로 나뉜다:

[0424] (1) 소수성: 노르류신, met, ala, val, leu, ile;

[0425] (2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[0426] (3) 산성: asp, glu;

[0427] (4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;

[0428] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및

[0429] (6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0430] 비-보존적 치환은 이러한 클래스 중 하나의 구성원을 다른 클래스로 교환하는 것을 수반한다.

[0431] 항체의 적절한 형태를 유지하는 데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한 일반적으로 세린으로 치환되어 분자의 산화 안정성을 개선하고 비정상적인 가교를 방지할 수 있다. 역으로, 시스테인 결합(들)은 안정성을 향상시키기 위해 항체에 추가될 수 있다(특히 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우).

[0432] 특히 바람직한 유형의 치환 변이체는 모 항체(예를 들어 인간화 또는 인간 항-TREM2 항체)의 하나 이상의 추가 변 영역 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가 개발을 위해 선택된 생성된 변이체(들)는 이들이 생성되는 모 항체에 비해 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 이러한 치환 변이체를 생성하는 편리한 방법은 파지 디스플레이를 사용한 친화도 성숙을 포함한다. 간단하게는, 여러 추가 변 영역 부위들(예를 들어, 6-7개 부위들)이 돌연변이되어, 각 부위에서 가능한 모든 아미노 치환을 생성한다. 따라서 생성된 항체 변이체는 각 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 III 생성물에 대한 융합체로서 사상 파지 입자로부터 1가 방식으로 표시된다. 파지-디스플레이된 변이체는 이어서 본원에 개시된 바와 같은 그들의 생물학적 활성(예를 들어, 결합 친화성)에 대해 선별된다. 변형을 위한 후보 추가 변 영역 부위를 확인하기 위해, 항원 결합에 유의하게 기여하는 추가 변 영역 잔기를 확인하기 위해 알려진 스캐닝 돌연변이 유발이 수행될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 항체와 항원(예를 들어, 본 개시내용의 TREM2 단백질) 사이의 접촉점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 접촉 잔기 및 이웃하는 잔기는 본원에 기술된 기술에 따른 치환 후보이다. 그러한 변이체가 생성되면, 변이체 패널은 본원에 기재된 바와 같이 선별되고 하나 이상의 관련 분석에서 우수한 특성을 갖는 항체가 추가 개발을 위해 선택될 수 있다. 친화도 성숙은 또한 예를 들어,

WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; 및 Xu 등, 단백질 *Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013)에 개시된 것과 같은 효모 제시 기술을 사용함으로써 수행될 수 있다.

[0433] 항체의 또 다른 유형의 아미노산 변이체는 항체의 원래 글리코실화 패턴을 변경한다. 변경은 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 모이어티를 결실시키고/시키거나 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가하는 것을 의미한다.

[0434] 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결이다. N-연결은 탄수화물 모이어티가 아스파라긴 잔기의 측쇄에 부착되는 것을 의미한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은, 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착에 대한 인식서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이러한 트리펩타이드 서열 중 하나의 존재는 잠재적인 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결된 글리코실화는 하이드록시아미노산, 가장 일반적으로 세린 또는 트레오닌에 대한, 당 N-아세틸 갈락토사민, 갈락토오스 또는 자일로오스 중 하나의 부착을 지칭하지만, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시 라이신도 사용될 수 있다.

[0435] 항체에 대한 글리코실화 부위의 부가는 아미노산 서열을 변경하여 상기 기술된 트리펩타이드 서열(N-연결 글리코실화 부위의 경우) 중 하나 이상을 함유하도록 편리하게 달성된다. 변경은 원래 항체의 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 부가하거나, 치환함으로써 이루어질 수도 있다(O-연결된 글리코실화 부위의 경우).

[0436] (8)기타 항체 변형

[0437] 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 이의 항체 단편은, 당업계에 공지되어 있고 용이하게 입수가능한 추가의 비-단백질성 모이어티를 함유하도록, 또는 당업계에 공지되어 있고 용이하게 입수가능한 상이한 유형의 약물 접합체를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 바람직하게는, 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 중합체이다. 수용성 중합체의 비제한적 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 공중합체, 폴리아미노산(단독중합체 또는 랜덤 공중합체), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화 폴리올(예를 들어, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드는 물에 대한 안정성으로 인해 제조상 이점이 있을 수 있다. 중합체는 임의의 분자량을 가질 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 중합체의 수는 다양할 수 있으며, 하나 이상의 중합체가 부착된 경우 동일하거나 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 중합체의 수 및/또는 유형은 개선될 항체의 특정 특성 또는 기능, 항체 유도체가 정의된 조건들 등 하에서 요법에 사용될 것인지 여부를 포함하지만 이에 제한되지 않는 고려 사항을 기반으로 결정될 수 있다. 이러한 기술 및 기타 적합한 제형은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000)에 개시되어 있다.

[0438] 약물 접합은 생물학적 활성 세포독성(항암) 페이로드 또는 약물을 특정 종양 마커(예를 들어, 이상적으로는 종양 세포에서 또는 종양 세포상에서만 발견되는 단백질)를 특이적으로 표적화하는 항체에 커플링하는 것을 포함한다. 항체는 이러한 단백질을 체내에서 추적하여 암세포 표면에 부착한다. 항체와 표적 단백질(항원) 사이의 생화학적 반응은 종양 세포에서 신호를 트리거링하고, 이 신호는 세포독소와 함께 항체를 흡수하거나 내재화한다. ADC가 내재화되면, 세포독성 약물이 방출되어 암을 죽인다. 이러한 표적화로 인해, 이상적으로 약물은 부작용이 적고 다른 화학요법제보다 더 넓은 치료 범위를 제공한다. 항체를 접합하는 기술은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Jane de Lartigue, *OnLive* July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; and Ducry 등, (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21(1): 5-13 참고).

[0439] (9) 결합 분석 및 기타 분석

[0440] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들어 ELISA, 웨스턴 블롯 등과 같은 공지된 방법에 의해 항원 결합 활성에 대해 시험될 수 있다.

[0441] 항체가 결합하는 에피토프를 매핑하기 위한 상세한 예시적인 방법은 Morris(1996) *Epitope Mapping Protocols*", *Methods in Molecular Biology* vol. 66(Humana Press, Totowa, NJ)에 제공되어 있다.

[0442] 핵산, 벡터, 및 숙주 세포

[0443] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들어, 미국 특허 제4,816,567에 기재된 바와 같은 재조합 방법 및 조성물

을 사용하여 생성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 임의의 항-TREM2 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산이 제공된다. 이러한 핵산은 TREM2 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열 및/또는 항-VH를 함유하는 아미노산 서열(예를 들어, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 암호화할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 핵산을 함유하는 하나 이상의 벡터(예를 들어, 발현 벡터)가 제공된다. 일부 구현예에서, 이러한 핵산을 함유하는 숙주 세포가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는: (1) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 함유하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 암호화하는 핵산을 함유하는 제2 벡터를 함유한다(로 형질도입되었다). 일부 구현예에서, 숙주 세포는 진핵생물, 예를 들어 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 림프성 세포(예를 들어, YO, NS0, Sp20 세포)이다. 본 개시내용의 숙주 세포는 또한 제한 없이, 단리된 세포, 시험관내 배양된 세포, 및 생체의 배양된 세포를 포함한다.

[0444] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 제조 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 항체의 발현에 적합한 조건 하에 항-TREM2 항체를 암호화하는 핵산을 함유하는 본 개시내용의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 후속적으로 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수된다.

[0445] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 제조법 생산을 위해, 항-TREM2 항체를 암호화하는 핵산이 단리되고 숙주 세포에서의 추가 클로닝 및/또는 발현을 위해 하나 이상의 벡터에 삽입된다. 이러한 핵산은 (예를 들어, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용함으로써) 통상적인 절차를 사용하여 쉽게 단리되고 시퀀싱될 수 있다.

[0446] 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 이의 단편, 본원에 기재된 폴리펩타이드(항체 포함) 중 어느 하나를 암호화하는 핵산 서열을 함유하는 적합한 벡터는 제한 없이, 클로닝 벡터 및 발현 벡터를 포함한다. 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나 당업계에서 이용가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 다양할 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가 복제 능력이 있고, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 보유할 수 있고/있거나 벡터를 함유하는 클론들을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 보유할 수 있다. 적합한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript(예를 들어, pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 서틀 벡터 예컨대 pSA3 및 pAT28을 포함한다. 이들 및 기타 많은 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene, 및 Invitrogen과 같은 상용 공급업체에서 입수할 수 있다.

[0447] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시내용의 핵산을 함유하는 복제가능한 폴리뉴클레오타이드 작제물이다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 통합 부분으로서 숙주 세포에서 복제될 수 있다. 적합한 발현 벡터는 플라스미드, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 레트로바이러스를 포함한, 바이러스 벡터, 코스미드, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 벡터 성분들은 일반적으로 신호 서열; 복제 기점; 하나 이상의 마커 유전자; 적합한 전사 조절 요소(예컨대 프로모터, 인핸서 및 터미네이터) 중 하나 이상을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 발현(즉, 번역)을 위해서, 일반적으로 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위 및 정지 코돈과 같은 하나 이상의 번역 제어 요소가 필요하다.

[0448] 관심 핵산을 함유하는 벡터는 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-덱스트란 또는 기타 물질을 사용하는 형질감염; 미세 발사체 폭격; 리포펙션; 및 감염(예를 들어, 벡터가 백시니아 바이러스와 같은 감염원인 경우)을 포함하는 임의의 다수의 적당한 수단에 의해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 도입 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드의 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 벡터는 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 암호화하는 하나 이상의 아미노산 서열을 함유하는 핵산을 함유한다.

[0449] 항체-암호화 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요하지 않은 경우 박테리아에서 생성될 수 있다. 박테리아에서 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 대해 (예를 들어, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호, 및 제5,840,523호; 및 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248(B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, *이. 콜라이*의 항체 단편의 발현을 기술함.). 발현 후, 항체는 가용성 분획으로 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.

[0450] 원핵생물 외에도, 사상균 또는 효모와 같은 진핵 미생물은 또한 글리코실화 경로가 "인간화"되어 부분적으로 또는 완전히 인간 글리코실화 패턴을 갖는 항체가 생성되는, 진균 및 효모 균주를 포함하는 항체-암호화 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다(예를 들어, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

[0451] 척추동물 세포도 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 현탁액에서 성장하도록 적응된 포유동물 세포주가 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7); 인간 배아 신장 계통(예를 들어, Graham 등, *J. Gen Virool.* 36:59(1977)에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포); 아기 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 세르틀리 세포(예를 들어, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251(1980)에 기재된 바와 같은 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부암 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK); 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유선 종양(MMT 060562); 예를 들어, Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68(1982)에 기재된 바와 같은 TRI 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 기타 유용한 포유동물 숙주 세포주는 DHFR-CHO 세포를 포함하는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216(1980)); 및 굴수종 세포주, 예컨대 Y0, NS0 및 Sp2/0을 포함한다. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위해, 예를 들어, Yazaki 및 Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248*(B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참고한다.

[0452] **약제학적 조성물**

[0453] 본 개시내용의 항-TREM2 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물 및/또는 약제학적 제형이 본원에 제공된다.

[0454] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 바람직하게 사용된 투여량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이다. 본원에 기재된 항체는 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예는 제한 없이, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사제, 흡입제, 젤, 미소구체 및 에어로졸을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 원하는 제형에 따라, 동물 또는 인간 투여를 위한 약제학적 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 비히클인, 희석제의 약제학적으로 허용가능한 무독성 담체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압 농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균도, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지, 또는 보존하기 위한 제형화 물질을 포함할 수 있다.

[0455] 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 아미노산(예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항산화제(예컨대 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제(예컨대 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 기타 유기산); 증량제(예컨대 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물(예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염-형성 반대이온(예컨대 나트륨); 보존제(예컨대 염화벤잘코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 페네틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬로스팔); 안정성 향상제(예컨대 수크로오스 또는 소르비톨); 긴장성 강화제(예컨대 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 아주반트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다양한 유형의 투여에 적합한 제형의 추가 예는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press 22nd ed. (2013)에서 찾아볼 수 있다. 약물 전달 방법에 대한 간략한 검토는 Langer, *Science* 249:1527-1533(1990)을 참고한다.

[0456] 비경구 투여에 적합한 제형은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제형을 의도된 수혜자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 포함할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁제, 가용화제, 증점제, 안정제 및 방부제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.

[0457] 제형은 뇌 또는 중추 신경계에서 보유 및 안정화를 위해 최적화될 수 있다. 작용제가 두개 구획으로 투여될 때, 작용제가 구획에 유지되고 혈액 뇌 장벽을 확산하거나 달리 통과하지 않는 것이 바람직하다. 안정화 기술은 분자량 증가를 달성하기 위해 가교, 다량체화 또는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴아미드, 중성 단백질 담체 등과 같은 기에 대한 연결을 포함한다.

[0458] 체류를 증가시키기 위한 다른 전략은 생분해성 또는 생부식성 이식물에 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 같은 항체를 포획하는 것을 포함한다. 치료 활성제의 방출 속도는 중합체 매트릭스를 통한 수송 속도 및 이식물의 생분

해에 의해 제어된다. 이식물 입자, 시트, 패치, 플라크, 섬유, 마이크로캡슐 등일 수 있고, 선택된 삽입 부위와 양립할 수 있는 임의의 크기 또는 형상을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 생분해성 중합체 조성물은 유기 에스테르 또는 에테르일 수 있으며, 이는 분해될 때 단량체를 포함하는 생리학적으로 허용가능한 분해 생성물을 생성한다. 무수물, 아마이드, 오르토에스테르 등은 단독으로 또는 다른 단량체와 조합하여 사용할 수 있다. 중합체는 축합 중합체일 것이다. 중합체는 가교 또는 비가교일 수 있다. 특히, 하이드록시지방족 카르복실산의 중합체, 단독중합체 또는 공중합체, 및 다당류가 관심대상이다. 관심 폴리에스테르 중에는 D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글리콜산, 폴리카프로락톤 및 이들의 조합의 중합체가 포함된다. 관심 다당류 중에는 칼슘 알기네이트, 및 관능화된 셀룰로오스, 특히 수불용성, 분자량이 약 5 kD 내지 500 kD인 것을 특징으로 하는 카르복시메틸셀룰로오스 에스테르 등이 있다. 생분해성 하이드로겔이 또한, 본 발명의 이식물에 사용될 수 있다. 하이드로겔은 전형적으로 액체를 흡수하는 능력을 특징으로 하는 공중합체 물질이다.

[0459] **키트/제조 물품**

[0460] 본원에 기재된 항-TREM2 항체를 포함하는 제조 물품(예를 들어, 키트)이 본원에 제공된다. 제조 물품은 본원에 기술된 항체를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 용기는 바이알, 병, 통, 보틀, 통들, 가요성 포장(예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백), 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 포장일 수 있다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다.

[0461] 일부 구현예에서, 키트는 제2 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 작용제는 예컨대 정균 주사용수(BWFI), 포스페이트 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 약제학적으로 허용가능한 완충제 또는 희석제이다. 일부 구현예에서, 제2 작용제는 약제학적 활성제이다.

[0462] 임의의 제조 물품의 일부 구현예에서, 제조 물품은 본 개시내용의 방법에 따른 사용 지침서를 추가로 포함한다. 지침서에는 일반적으로 의도된 치료에 대한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 대한 정보가 포함된다. 일부 구현예에서, 이러한 지침은 본 개시내용의 임의의 방법에 따라, 치매, 전두측두엽 치매, 알츠하이머병, 나수-하콜라병, 인지 결핍, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 측삭 회전타원체 및 착색 신경교(ALSP)를 갖는 성인-발병 백질뇌병증, 및 타우병증 질환으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 위험 감소, 또는 치료하기 위한 본 개시내용의 항체(예를 들어, 본원에 기재된 항-TREM2 항체)의 투여에 대한 설명을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 손상은 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 지침서는 항-TREM2 항체 및 제2 작용제(예를 들어, 제2 약제학적 활성제)의 사용에 대한 지침서를 포함한다.

[0463] **바이오마커 및 치료 모니터링 방법**

[0464] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 가용성 TREM2의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, 가용성 TREM2의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 개체로부터의 혈액, 혈장 또는 뇌척수액 샘플내 sTREM2의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0465] 본원에 사용된 바와 같이, "CSF1R", "CSF1R 단백질" 또는 "CSF1R 폴리펩타이드"는 달리 명시되지 않는 한, 영양류(예를 들어, 인간 및 사이노몰구스 원숭이) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)를 포함한 임의의 포유동물 공급원으로부터의 임의의 천연 CSF1R을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이 용어는 야생형 서열 및 자연 발생 변이체 서열, 예를 들어, 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 이 용어는 "전장" 처리되지 않은 CSF1R, 뿐만 아니라 세포에서의 처리로부터 생성되는 임의의 형태의 CSF1R(예를 들어, 가용성 CSF1R 또는 sCSF1R)을 포함한다. 일부 구현예에서, CSF1R은 인간 CSF1R이다. 본원에 사용된 바와 같이, "가용성 CSF1R" 또는 "CSF1R"은 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같이 CSF1R 단백질의 가공, 예를 들어 절단으로 인해 CSF1R의 가용성 가공된 형태를 생성하는 CSF1R의 임의의 형태를 지칭한다.

[0466] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 가용성 CSF1R의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, 가용성 CSF1R의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상

의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 개체로부터의 혈액, 혈장 또는 뇌척수액 샘플내 가용성 CSF1R의 수준은 ELISA(예를 들어, R&D Systems의 ELISA 분석), 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0467] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 YKL40의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, YKL40의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, YKL40의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 개체로부터의 혈액, 혈장 또는 뇌척수액 샘플내 YKL40의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0468] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 IL-1RA의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, IL-1RA의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, IL-1RA의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 개체로부터의 혈액, 혈장 또는 뇌척수액 샘플내 IL-1RA의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0469] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 오스테오폰틴의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 오스테오폰틴의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, 오스테오폰틴의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 개체로부터의 혈액, 혈장 또는 뇌척수액 샘플내 오스테오폰틴의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0470] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌에서의 뇌 아밀로이드 부하 수준은 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영(PET), 예컨대 종방향 아밀로이드-PET, 예를 들어, [¹⁸F]플로르베타벤(Neuraceq), [¹⁸F]플로르베타피르(Amyvid), [¹⁸F]플루타메타몰(Vizamyl) 또는 임의의 다른 적합한 방사성추적자와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.

[0471] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 타우 수준을 측정함으로써 평가되는, 개체의 뇌에서 타우 부하를 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체의 뇌에서의 타우 수준은 타우-양전자 방출 단층촬영(PET), 예를 들어, [¹⁸F]MK-6240 또는 임의의 다른 적합한 방사성추적자와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.

[0472] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서 하나 이상의 뇌 이상(예를 들어, 뇌 혈관신생 부종, 중추신경계의 표재성 철화증, 또는 뇌 미세 출혈 또는 거대 출혈)을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 뇌 이상은 자기 공명 영상과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.

[0473] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌 용적을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 뇌 용적은 자기 공명 영상(MRI), 예를 들어, 용적 MRI와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.

[0474] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 APOE, ApoE4, TREM2, CSF1R, CD33, TMEM106b, 또는 CLUSTERIN으로부터 선택된 개체에서 하나 이상의 유전자의 변경의 존재를 검출하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 개체에서 하나 이상의 유전자의 변경의 존재는 표적화 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, 차세대 시퀀싱, Sanger 시퀀싱, 또는 폴리머라제 연쇄 반응(예를 들어, PCR 또는 qPCR)과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 검출된다.

- [0475] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 신경염증의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 신경염증의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, 신경염증의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 신경염증 마커의 예는 제한 없이, IL-6, SPP1, IFI2712A 및 TOP2A를 포함한다. 신경염증 마커의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0476] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 신경퇴행 마커의 예는 제한 없이, NfL을 포함한다. 신경퇴행 마커의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0477] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장 및/또는 뇌척수액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정된다. 특정 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플에서 측정된다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 단백질 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 mRNA 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 RNA-시퀀싱, 폴리머라제 연쇄 반응(예를 들어, qPCR), 면역블롯팅, 면역분석(예를 들어, ELISA), 질량분석, 및 유전자 발현 마이크로어레이 방법과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0478] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 알츠하이머병의 바이오마커의 예는 제한 없이, sTREM2, sCSF1R, Abeta, Aβ42, Aβ40, Tau, p-Tau, 전체 타우, 신경섬유 경쇄, 뉴로그라닌, 및 YKL40을 포함한다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정될 수 있다. 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 면역블롯팅, 면역분석(예를 들어, ELISA), 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.
- [0479] 본원에 제공된 치료 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 미세아교세포 기능의 바이오마커의 예는 제한 없이, CSF1R, IL1RN, YKL40 및 오스테오폰틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액 또는 혈장 샘플에서 측정될 수 있다. 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 면역블롯팅, 면역분석(예를 들어, ELISA), 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0480] 또한 항-TREM2 항체가 투여되는 개체의 치료를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0481] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교하여, 개체가 항-

TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후, 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준이 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 또는 100% 감소하는 경우 항-TREM2 항체가 개체에서 활성화된 것으로 결정된다.

[0482] 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 적어도 4일 전에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 TREM2의 수준과 비교된다.

[0483] 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 sTREM2의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0484] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후, 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준이 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 100%, 또는 그 이상 증가하는 경우 항-TREM2 항체가 개체에서 활성화된 것으로 결정된다.

[0485] 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 적어도 4일 전에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준과 비교된다.

[0486] 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 가용성 CSF1R의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0487] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후, 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준이 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 100%, 또는 그 이상 증가하는 경우 항-TREM2 항체가 개체에서 활성화된 것으로 결정된다.

[0488] 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 적어도 4일

전에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준과 비교된다.

- [0489] 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 YKL40의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0490] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후, 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준이 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 100%, 또는 그 이상 증가하는 경우 항-TREM2 항체가 개체에서 활성인 것으로 결정된다.
- [0491] 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 적어도 4일 전에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준과 비교된다.
- [0492] 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 IL-1RA의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0493] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준과 비교하여, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후, 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준이 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80, 90%, 100%, 또는 그 이상 증가하는 경우 항-TREM2 항체가 개체에서 활성인 것으로 결정된다.
- [0494] 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 약 42일 내지 1일 미만(예를 들어, 42일, 41일, 40일, 39일, 38일, 37일, 36일, 35일, 34일, 33일, 32일, 31일, 30일, 29일, 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 1일, 또는 1일 미만 중 어느 하나)에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준과 비교된다. 일부 구현예에서, 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받은 후 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준은 개체가 항-TREM2 항체의 용량을 받기 전, 적어도 4일 전에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준과 비교된다.
- [0495] 개체로부터의 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 오스테오폰틴의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0496] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커는 A β 42, A β 40, 전체 타우,

pTau, 또는 신경섬유 경을 포함한다. 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 알츠하이머병의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0497] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커는 CSF1R, IL1RN, YKL40 또는 오스테오폰틴을 포함한다. 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 미세아교세포 기능의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0498] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 아밀로이드 부하 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 개체의 뇌에서의 아밀로이드 부하 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌에서의 아밀로이드 부하 수준은 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영(PET), 예컨대 종방향 아밀로이드-PET, 예를 들어, [¹⁸F]플로르베타벤(Neuraceq), [¹⁸F]플로르베타피르(Amyvid), [¹⁸F]플루타메타몰(Vizamyl) 또는 임의의 다른 적합한 방사성추적자와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0499] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌에서의 타우의 수준을 측정함으로써 평가된, 개체의 뇌에서의 타우 부하를 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 개체의 뇌에서의 타우 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체의 뇌에서의 타우 수준은 타우-양전자 방출 단층촬영(PET), 예를 들어, [¹⁸F]MK-6240 또는 임의의 다른 적합한 방사성추적자와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0500] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체의 뇌 용적을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 개체의 뇌 용적에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 특정 구현예에서, 뇌 용적은 자기 공명 영상(MRI), 예를 들어, 용적 MRI와 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정된다.

[0501] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 혈액, 혈장, 및/또는 뇌척수액 샘플내 TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 단백질 발현 수준을 지칭한다. 일부 구현예에서, TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 mRNA 발현 수준을 지칭한다. TREM2, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 및/또는 오스테오폰틴의 발현 수준은 RNA-시퀀싱, 폴리머라제 연쇄 반응(예를 들어, qPCR), 면역블롯팅, 면역분석(예를 들어, ELISA), 질량분석, 및 유전자 발현 마이크로어레이 방법과 같은, 본 명세서에 제공되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0502] 본원에 제공된 치료를 모니터링하는 방법의 일부 구현예에서, 방법은 개체가 항-TREM2 항체의 1회 이상의 용량을 받기 전 및 후에 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준을 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 뇌척수액, 혈액, 또는 혈장 샘플내 신경퇴행의 하나 이

상의 바이오마커의 수준에 기초하여 개체에서 항-TREM2 항체의 활성을 평가하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 활성은 항-TREM2 항체에 의한 표적(즉, TREM2 단백질)의 결합(즉, 표적 결합)을 지칭한다. 일부 구현예에서, 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커는 제한 없이, NFL을 포함한다. 개체로부터의 뇌척수액, 혈액 또는 혈장 샘플내 신경퇴행의 하나 이상의 바이오마커의 수준은 ELISA, 면역분석, 면역블롯팅, 및 질량분석과 같은, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0503] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 그것들은 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 개시내용 전체에 걸친 모든 인용은 참고로 명시적으로 본원에 포함된다.

[0504] **실시예**

[0505] **실시예 1: 건강한 참가자 및 경증에서 중등도의 알츠하이머병을 갖는 참가자에서 AT.1FM의 단일 및 다중 용량의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학, 및 면역원성을 평가하는 I상 연구.**

[0506] 본 실시예는 건강한 성인 및 경증 내지 중등도의 알츠하이머병(AD)을 갖는 참가자에서 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 용량 증량, 최초 인간(FIH) 연구를 설명한다. 연구는 AT.1FM의 안전성(면역원성 포함), 내약성, 약동학(PK), 및 약력학(PD)을 건강한 참가자에게 단일 상승 용량으로 투여하고 경증 내지 중등도 AD 참가자에게 다중 용량으로 투여할 때 체계적으로 평가하도록 설계되었다.

[0507] **I. 연구 목표**

[0508] 이 연구의 1차 목적은 건강한 참가자에게 단일 상승 용량으로 투여하고 경증 내지 중등도 AD 참가자에게 다중 용량으로 투여된 AT.1FM의 안전성, 내약성, PK, 및 PD를 평가하는 것이다.

[0509] **II. 연구 참가자**

[0510] **A. 포함 기준**

[0511] 하기 포함 기준을 모두 충족하는 참가자들은 이 연구의 단일 상승 용량(SAD) 단계에 포함된다:

- [0512] · 18-65세 성인.
- [0513] · 건강 상태가 양호하며 병력, 신체 검사, 안과 검사, 12-리드 ECG, 실험실 검사 및 활력 징후에서 임상적으로 유의미한 결과가 없는 것으로 결정되었다.

[0514] 하기 포함 기준을 모두 충족하는 참가자들은 이 연구의 다중 용량(MD) 단계에 포함된다:

- [0515] · 50-85세 성인.
- [0516] · 국립 노화 알츠하이머 협회 기준에 근거한 AD 가능성 있는 치매의 임상 진단.
- [0517] · 간이-정신 상태 검사(MMSE) 점수 16-28점 선별.
- [0518] · 0.5, 1.0, 또는 2.0의 임상 치매 척도-전체 점수(CDR-GS) 선별.
- [0519] · ¹⁸F-Florbeta PET/CT 영상화를 사용한 정성적 판독에 의한 양성 아밀로이드-PET 스캔.
- [0520] · 선별 전 적어도 4주 동안 안정적인 용량으로, 이미 AD에 대해 콜린에스테라제 억제제 및/또는 메만틴 요법을 받고 있는 경우.

[0521] 또한, TREM2 돌연변이 R47H 또는 R62H 중 적어도 하나를 보유하는 참가자들은 본 연구의 코호트 M에 등록된다.

[0522] **B. 제외 기준**

[0523] 하기 제외 기준 중 어느 하나를 충족하는 참가자는 본 연구에 포함되지 않는다:

- [0524] · 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 항인지질 항체 증후군, 베체트병을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 중추신경계 또는 전신 자가면역 장애의 병력 또는 존재.
- [0525] · 키메라, 인간 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기, 아나필락시스 또는 기타 과민 반응의 알려진 병력.

- [0526] · QT 간격을 연장하는 것으로 잘 알려진 약물로 현재 치료하고 있다.
- [0527] · Fridericia 식(QTcF)을 사용하여 보정된 QT 간격 > 450 msec은 적어도 2 ECG > 30분 간격으로 입증됨.
- [0528] · 의학적 개입이 필요한 포도막염의 현재 또는 과거 병력, 눈의 만성 염증성 또는 퇴행성 상태, 현재 안구 감염, 주사 가능한 의료 요법(예를 들어, 황반 변성에 대한 라니비주맙 또는 에플리버셉트)이 필요한 임의의 진행 중인 눈 장애, 또는 연구 기간 동안 계획된 침습적 안구 시술.
- [0529] · 소아 열성 발작을 제외한 발작의 과거 병력.
- [0530] · 질병(예컨대, HIV) 또는 약물로 인한 면역 억제; 전체 연구 기간 동안 선별 전 12개월 이내에 면역억제 요법(예컨대, 장기 전신 코르티코스테로이드 요법).
- [0531] · 등록 시 및 연구 기간 동안 효과적으로 치료되지 않는 주요 우울증의 병력(지난 5년 이내).
- [0532] · 정신분열병, 분열정동장애 또는 양극성 장애의 병력.
- [0533] · 자살의 위험.
- [0534] · 응고병증, 수반되는 항응고제(아스피린이 또는 클로피도그렐과 같은 혈소판 억제제 제외), 혈소판 감소증 또는 안전한 요추 천자를 방해하는 기타 요인을 포함한 요추 경막 천자에 대한 금기.
- [0535] 또한, 하기 제외 기준 중 어느 하나를 충족하는 참가자는 본 연구의 다중 용량(MD) 단계에 포함되지 않는다:
- [0536] · 전측두엽 치매, 파킨슨병, 루이소체 치매, 헌팅턴병 또는 혈관성 치매를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 AD 이외의 상태로 인한 치매.
- [0537] · 인지 기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 잠재적으로 뇌에 영향을 미칠 수 있는 임상적으로 명백한 혈관 질환(예를 들어, 임상적으로 유의한 경동맥, 척추 협착증 또는 플라크, 대동맥류, 두개내 동맥류, 뇌출혈, 동정맥 기형)의 병력 또는 존재.
- [0538] · 지난 2년 이내에 뇌졸중의 병력 또는 존재 또는 지난 12개월 이내에 일과성 허혈 발작의 문서화된 병력.
- [0539] · 심각하고 임상적으로 유의미한(지속적인 신경학적 결손 또는 구조적 뇌 손상) 중추신경계 외상(예를 들어, 대뇌 타박상)의 병력.
- [0540] · MRI 증거:
 - [0541] ○ 2개 이상의 열공 경색;
 - [0542] ○ 임의의 영역 경색 > 1 cm³; 또는
 - [0543] ○ 인지 기능장애에 기여할 수 있는 대뇌 백질의 심각한 FLAIR 고강도 병변.
- [0544] · 하기 약제는 선별 1개월 전부터 연구가 종료될 때까지 매일 치료로 금지된다. 그러나, 신경인지 평가 전 2일 이내에 복용량이 없는 경우 연구 중 어느 시점에서든 필요에 따라 간헐적으로 허용된다:
 - [0545] ○ 전형적인 항정신병 약물 또는 신경이완제.
 - [0546] ○ 마약성 진통제.
 - [0547] ○ 진정제, 최면제 또는 벤조디아제핀 약제.
 - [0548] ○ 삼환계 항우울제.
 - [0549] ○ 임의의 진정 항히스타민제(디펜히드라민 또는 기타 유사한 일반 항히스타민제 요법).
- [0550] · 남성 참가자의 경우, Fridericia 식(QTcF)을 사용하여 보정된 QT 간격 > 470 msec은 적어도 2 ECG > 30분 간격으로 입증됨; 여성 참가자의 경우, Fridericia 식(QTcF)을 사용하여 보정된 QT 간격 > 480 msec은 적어도 2 ECG > 30분 간격으로 입증됨.

[0551] **III. 연구 설계**

[0552] 본 연구는 단일 상승 용량(SAD) 단계 및 다중 용량(MD) 단계의 두 단계로 수행된다. 도 1은 이 연구의 설계에 대한 요약을 제공한다.

- [0553] 총 약 101명의 참가자가 연구에 등록되었다. 이들 중 약 65명의 건강한 성인 참가자가 최대 11개의 사전 정의된 단일 용량, 용량-증량 코호트에 등록되고, 최대 32명의 AD(28 활성 약물:4 위약) 참가자가 최대 3개의 사전 정의된 MD 코호트에 등록된다.
- [0554] A. 단일 상승 용량 단계
- [0555] SAD 단계에서, 최대 대략 65명의 건강한 성인 참가자가 코호트 A 내지 I, 코호트 K 및 코호트 N으로 사전 정의된 최대 11개의 코호트에 순차적으로 등록된다. SAD 코호트 A 내지 C는 코호트 당 활성 약물(AT.1FM)에 대한 1 내지 3명의 참가자를 포함하고, SAD 코호트 D 내지 I는 코호트 당 8명의 참가자를 포함한다(6 활성 약물:2 위약). 오픈-라벨 SAD 코호트 K는 45 mg/kg의 용량으로 치료된 6명의 참가자를 포함한다. 오픈-라벨 SAD 코호트 N은 60 mg/kg의 용량으로 치료된 8명의 참가자를 포함한다.
- [0556] 연구의 단일 용량 건강한 지원자 단계는 선별 기간, 연구(치료) 기간, 추적 방문 및 최종 추적/연구 종료(EOS) 안전성 평가 방문으로 구성된다. SAD 코호트의 각 참가자에 대한 연구 참여 기간은 약 16주이다.
- [0557] (i) 선별(-28일 내지 -2일)
- [0558] 선별은 등록 전 4주 이내에 그리고 제1일에 연구 약물의 첫 투여 용량 전에 발생한다. 선별 평가는 연구 포함/제외 기준, 완전한 신체 검사, 신경학적 검사, 안전성 평가(안전성 실험실 조사, 바이탈 징후 측정 포함), 및 12-리드 3중 ECG의 검토를 포함한다. CSF 기준선 샘플을 얻기 위한 요추 천자는 지정된 CSF 코호트(SAD 코호트 F, G, H 및 I)에서만 수행된다.
- [0559] (ii) 입원 및 치료(-1일 및 1일)
- [0560] 연구 참가자는 정맥내(IV) 주입에 의해 AT.1FM 또는 위약을 받기 위해 코호트당 무작위화된다(해당되는 경우). 코호트 A 내지 C의 모든 참가자들은 AT.1FM을 받는다. 코호트 D 내지 I에서, 코호트당 총 6명의 참가자는 AT.1FM을 받고, 코호트당 2명의 참가자는 위약을 받는다.
- [0561] 치료 당일(1일차), 주입전 평가는 유해 사례(AE) 및 수반되는 약제, 바이탈 징후, 12-리드 3중 ECG, 및 신경학적 검사의 검토를 포함한다. 혈청 PK, 항-약물 항체(ADA), 및 혈장 PD 바이오마커의 평가에 대한 기준선 샘플의 수집은 투여 전에 발생한다.
- [0562] 1일차에, 참가자는 할당된 코호트에 대한 관련 용량 수준으로 AT.1FM 또는 위약의 IV 주입을 받는다.
- [0563] SAD 코호트에 대한 치료 스케줄의 요약이 표 1에 제공된다.

표 1

SAD 단계의 치료 일정

SAD 코호트	용량 (mg/kg)	참가자 수	
		활성	위약
A	0.003	1 내지 3	0
B	0.03	1 내지 3	0
C	0.2	1 내지 3	0
D	0.6	6	2
E	2	6	2
F	6	6	2
G	15	6	2
H	30	6	2
I	60	6	2
K	45	6	0
N	60	8	0

[0564]

- [0565] 1일째 주입 후, 평가에는 AE 및 수반되는 약물, 활력 징후 및 12-리드 삼중 ECG의 검토가 포함된다. 혈청 PK 및 혈장 PD에 대한 샘플 수집은 주입 종료 시(15분 이내), 및 주입 종료 후 4, 8 및 12시간(± 15 분)에 발생한다. ADA 평가를 위한 샘플은 주입-관련 반응의 징후 및 증상이 있는 참가자에서 수집된다. 이러한 경우, 관찰된 주입-관련 반응과 동일한 시점에 해당하는 추가 PK 샘플을 얻는다. 연구 약물 주입을 시작한 후 모든 AE는 마지막 주입 후 12주까지 보고된다.
- [0566] (iii) 용량 증량
- [0567] 코호트 A 내지 C의 모든 참가자는 AT.1FM을 받는다. 코호트 A 내지 C는 처음에 코호트당 1명의 참가자를 포함한다. 48-시간의 안전성 관찰 기간 동안 첫 번째 코호트 A 참가자에서 임상적으로 유의한 안전성 신호가 없으면, 코호트 B가 시작된다. 48-시간의 안전성 관찰 기간 동안 주입 후 코호트 B 참가자에서 임상적으로 유의한 안전성 신호가 없으면, 코호트 C가 시작된다.
- [0568] 코호트 A 내지 C의 첫 번째 참가자가 임상적으로 유의한 안전성 신호를 경험하는 경우, 동일한 코호트에 2명의 참가자를 더 등록해야 하는지(참가자 사이에 48시간 간격으로) 또는 다음 코호트로 진행하는 것이 안전한지 여부를 평가한다. 48-시간 동안 코호트 C 참가자에서 임상적으로 유의한 안전성 신호가 없으면, 코호트 D가 시작된다. 단일 용량 코호트 D 내지 I의 처음 2명의 참가자는 센티넬(Sentinel)(활성 1명, 위약 1명)이다. 센티넬 참가자는 코호트의 나머지 참가자보다 약 48시간 전에 연구 약물을 받는다. 이 기간 동안 센티넬 참가자에게 임상적으로 유의한 안전성 신호가 없으면, 코호트의 나머지 참가자는 투여 후 급성 안전 사건을 모니터링할 수 있도록 참가자 사이에 충분한 최소 간격(≥ 1 시간)을 두고 투여받는다.
- [0569] (iv) 2-3일 차에 대한 추적
- [0570] 1일차에 연구 약물 또는 위약을 IV 주입한 후, AE, 수반되는 약제, 및 12-리드 3중 ECG(3일째 주입 종료 후 48시간 ± 60 분)의 검토를 포함하여 참가자를 모니터링한다. PK 및 PD 바이오마커 분석을 위한 혈액 샘플 수집은 주입 종료 후 2일(24시간 ± 60 분) 및 3일(48시간 ± 60 분)에 발생한다. CSF를 얻기 위한 요추 천자는 3일째 또는 CSF 코호트(즉, SAD 코호트 F, G, H 및 I) 내의 모든 참가자에 대해 적용 가능한 경우 이전 단일 용량 코호트의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 수행된다.
- [0571] (v) 5, 8, 13, 30, 43, 및 57일 차에 대한 추적
- [0572] 참가자는 5일, 8일 및 13일(± 1 일), 30일 및 43일(± 2 일), 및 57일(± 3 일)에 안전성에 대해 평가된다. PK 및 PD 바이오마커 측정을 위한 샘플링은 방문할 때마다 발생한다. 면역원성 평가를 위한 샘플링은 30일(± 2 일) 및 57일(± 3 일)에 발생한다.
- [0573] 지정된 CSF 코호트(즉, SAD 코호트 F, G, H 및 I)의 참가자는 13일(± 1 일)에 또는 적용 가능한 경우 이전 단일 용량 코호트의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 요추 천자를 받아 CSF를 얻는다.
- [0574] (vi) 연구 종료(85일차)
- [0575] 참가자는 85일(± 5 일)에 연구 종료(EOS)에 평가된다. AE, 수반되는 약제, 및 모든 안전성 절차들에 대한 검토 외에도, 참가자는 12-리드 3중 ECG를 받고 PK, PD 바이오마커, 면역원성에 대한 샘플을 제공한다.
- [0576] (vii) 오픈 라벨 단일 용량 코호트 K 및 N
- [0577] 코호트 K는 45 mg/kg의 용량으로 6명의 참가자의 오픈-라벨 코호트로서 AT.1FM을 투여받는다. 코호트 N은 60 mg/kg의 용량으로 8명의 참가자의 오픈-라벨 코호트로서 AT.1FM을 투여받는다.
- [0578] 코호트 K의 참가자는 선별(연구 약물 주입 적어도 4일 전)시에, 3일 및 13일(± 1 일), 또는 적용 가능한 경우 이전 단일 용량 코호트로부터의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 요추 천자를 받는다.
- [0579] 코호트 N의 참가자는 선별(연구 약물 주입 적어도 4일 전)시에 요추 천자를 받고, 18일, 30일 또는 43일(± 1 일), 또는 이전 코호트로부터의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 추가로 2회의 요추 천자를 받는다. 코호트 N의 각 참가자는 총 3회 이하의 요추 천자를 받는다.
- [0580] B. 다중 용량 단계
- [0581] MD 단계에서, 경증 내지 중등도 AD를 갖는 최대 32명의 참가자가 코호트 J, L 및 M으로 사전 정의된 최대 3개의 코호트에 등록된다. 코호트 J는 최대 10명의 참가자를 포함한다(8 활성 약물:2 위약). 코호트 L은 12명의 참가자를 포함한다(10 활성 약물:2 위약). 코호트 M은 10명의 참가자를 포함하며, 모두 R47H 또는 R62H의 TREM2 돌

연변이를 갖고 있으며, 모두 활성 약물(오픈-라벨)로 치료된다.

- [0582] 연구의 MD 단계는 선별 기간, 연구(치료) 기간, 추적 방문 및 최종 추적/EOS 안전성 평가 방문으로 구성된다. 코호트 J의 경우, 각 참가자의 연구 참여 기간은 약 25주이다. 코호트 L 및 M의 경우, 각 참가자의 연구 참여 기간은 약 26주이다.
- [0583] MD 코호트 J의 참가자는 AT.1FM 또는 위약을 4주에 걸쳐 주 1회(1일, 8일, 15일 및 22일) 투여받는다.
- [0584] 오픈-라벨 MD 코호트 L 및 M의 참가자는 4주 간격으로 2회(1일 및 29일) 용량의 AT.1FM을 투여받는다.
- [0585] 코호트 J는 13일째 방문까지를 포함하는 안전성 및 내약성 데이터에 기초하여 SAD 코호트에서 허용 가능한 안전 및 내약성 용량 수준이 확인되면 시작된다. SAD 코호트의 예비 PK 데이터는 용량 수준 및 투여 빈도의 최종 선택을 알리기 위해 MD PK 예측에 사용된다.
- [0586] (i) 사전 선별(-1일 전)
- [0587] 사전-선별 절차는 코호트 M(TREM2 돌연변이 코호트)에 대한 잠재적인 AD 참가자에서 발생한다. 사전-선별은 선별 전, 또는 선별 기간 중 어느 때나 일어난다. 사전-선별은 TREM2 돌연변이(R47H 및 R62H)에 대한 타액-기반 선별로 구성된다.
- [0588] (ii) 선별(-42일차부터 -1일차)
- [0589] 모든 MD 코호트에 대한 선별 절차는 등록 전 6주 이내에 그리고 1일차에 연구 약물의 첫 번째 투여 용량 전에 발생한다.
- [0590] 모든 MD 코호트에 대한 AD 참가자의 전체 선별 평가에는 연구 포함/제외 기준, 완전한 신체 검사, 신경학적 검사, 안과 검사, 안전성 실험실 조사를 포함한 안전성 평가, 바이탈 징후의 측정, 및 12-리드 3중 ECG의 검토가 포함된다.
- [0591] 참가자는 간이-정신 상태 검사(MMSE), 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS), 임상 치매 척도(CDR), 및 뇌 자기 공명 영상(MRI)(FLAIR 및 T2* 가중 GRE 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않음) 평가를 받는다. 선별 MRI는 가능한 한 선별 범위의 시작에 가깝게 그리고 1일째 무작위화 최소 10일 전에 발생한다. CSF 기준선 샘플을 얻기 위한 요추 천자가 수행된다. 아밀로이드-PET 영상화는 MD 코호트의 모든 참가자에서 수행된다.
- [0592] (iii) 치료(1일차)
- [0593] 연구 참가자는 AT.1FM 또는 위약을 하기와 같이 IV 주입하도록 무작위화(해당되는 경우)되었다: 코호트 J: 8 활성 약물 및 2 위약; 코호트 L: 10 활성 약물 및 2 위약; 코호트 M: 10 활성 약물. 본 연구의 다중 용량 단계에 대한 치료 일정 요약은 표 2에 제공된다.

표 2

다중 용량 코호트에 대한 치료 일정

MD 코호트	용량 (mg/kg) (치료 단독)	참가자 수	
		활성	위약
J	15 mg/kg (1, 8, 15 및 22 일)	8	2
L	60 mg/kg (1 및 29 일)	10	2
M*	60 mg/kg (1 및 29 일)	10	0
*MD 코호트 M은 오픈-라벨이고, 2개의 TREM2 돌연변이: R47H 또는 R62H 중 적어도 1개를 보유하는 AD 참가자만 포함한다.			

- [0594]
- [0595] 1일차의 주입 전 평가에는 AE 및 수반되는 약제의 검토, 체중 평가, 바이탈 징후, 안전성 실험실 조사, 12-리드 3중 ECG, 제한적이고 증상 지향적 신체 검사, 및 신경학적 검사가 포함된다. 참가자는 Sheehan-STS 평가를 완료한다. 혈청 PK, ADA, 혈장 PD 바이오마커, 및 WGS에 대한 전혈 평가를 위한 기준선 샘플의 수집은 투여 전에 받

생한다. mRNA 발현 및 기타 바이오마커에 대한 전혈 수집은 1일째에 사전 주입을 수행한다.

- [0596] 1일차에 주입 종료 후 안전성 평가는 AE 및 수반되는 약제의 검토, 바이탈 징후, 및 12-리드 3중 ECG를 포함한다. 연구 약물 주입을 시작한 후, 모든 AE는 마지막 주입 후 16주까지 보고된다.
- [0597] 혈청 PK 및 혈장 PD 바이오마커에 대한 샘플 수집은 주입 종료 시(15분 이내), 4, 8 및 12시간(± 15분) 및 주입 후 24시간(± 60분)에 발생한다. ADA 평가를 위한 샘플은 주입-관련 반응의 징후 및 증상이 있는 참가자에서 수집된다. 이러한 경우, 관찰된 주입-관련 반응과 동일한 시점에 해당하는 추가 PK 샘플을 얻는다. mRNA 발현 및 기타 바이오마커에 대한 전혈 수집은 주입 후 24시간(±60분)에 수행된다.
- [0598] (iv) 8일, 15일 및 22일(코호트 J) 또는 29일(코호트 L 및 M)에 치료
- [0599] 코호트 J: 1일차에 연구 약물의 첫 번째 IV 주입 후, 참가자는 8, 15 및 22일(± 1일)에 연구 약물을 투여받는다.
- [0600] 코호트 L 및 M: 1일차에 연구 약물의 첫 번째 IV 주입 후, 참가자는 29일(±1일)에 연구 약물의 두 번째 용량을 투여받는다.
- [0601] 안전성 평가는 AE의 평가, 수반되는 약제의 검토, 체중 평가 및 12-리드 3중 ECG를 포함한다.
- [0602] 참가자는 코호트 J의 경우 8일, 15일 및 22일, 코호트 L 및 M의 경우 29일에 주입 전 Sheehan-STS 평가를 완료한다. mRNA 발현 및 기타 바이오마커의 분석을 위한 전혈 수집은 코호트 J의 경우 8일째 주입 전에 수행된다. 코호트 L 및 M의 경우, mRNA 발현 및 기타 바이오마커의 분석을 위한 전혈 수집이 29일째(± 2일)에 주입 전에 수행된다.
- [0603] PK 및 PD 바이오마커 분석을 위한 혈액 샘플의 수집은 코호트 J의 경우 8일, 15일 및 22일(주입 전 및 다시 주입 종료 시 [15분 이내] 및 주입 종료 후 4시간 [±15분])에 발생한다. 코호트 L 및 M의 경우, PK 및 PD 바이오마커 분석을 위한 혈액 샘플을 8일, 15일, 22일 및 29일(주입 전 및 주입 종료 시 [15분 이내] 및 주입 종료 후 4시간 [±15분])에 수집한다.
- [0604] ADA 평가를 위한 샘플링은 22일(코호트 J) 및 29일(코호트 L 및 M)에 주입 전에 발생한다. 또한, 주-관련 반응의 징후 및 증상이 있는 참가자에서 ADA 샘플을 수집한다. 이러한 경우, 관찰된 주입-관련 반응과 동일한 시점에 해당하는 추가 PK 샘플을 얻는다.
- [0605] CSF를 얻기 위한 투여 후 요추 천자는 코호트 J의 경우 29일(±2일) 및 50일(±2일)에 수행된다. CSF를 얻기 위한 투여 후 요추 천자는 코호트 L 및 M의 경우 31일(±2일) 및 57일(± 2일), 또는 이전 단일 용량 코호트의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 수행된다.
- [0606] 투여 후 아밀로이드-PET 영상화는 코호트 J의 경우 106일(-2/+14일)에, 코호트 L 및 M의 경우 113일(-2/+14일)에 수행된다. 뇌 MRI는 코호트 J의 경우 36일(± 2일) 및 코호트 L 및 M의 경우 43일(± 2일)에 수행된다. 참가자는 마지막 주입일 후 16주 동안 추적된다.
- [0607] (v) 추적
- [0608] 치료 기간 완료 후, 추적 안전성 모니터링 평가는 코호트 J의 경우 29, 36, 50, 64, 78 및 106일(±2일)에, 그리고 코호트 L 및 M의 경우 31, 36, 43, 57, 71, 85, 및 113일(±2일)에 수행된다. 안전성 평가는 모든 참가자에 대한 AE 평가, 수반되는 약제의 검토, 및 12-리드 3중 ECG를 포함한다. 참가자는 후속 방문 시마다 Sheehan-STS 평가를 완료한다.
- [0609] 아밀로이드-PET 영상화는 코호트 J의 경우 106일(-2/+14일)에, 코호트 L 및 M의 경우 113일(-2/+14일)에 수행된다.
- [0610] 뇌 MRI는 코호트 J의 경우 36일(±2일)에, 코호트 L 및 M의 경우 43일(± 2일)에 수행된다.
- [0611] 안과 검사는 코호트 L 및 M의 경우 57일(±6일)에 수행된다. 임상적으로 유의미한 발견의 경우, 후속 안과 검사를 월 단위로 또는 임상적으로 지시된 대로 해결될 때까지 수행한다.
- [0612] PK 및 PD 바이오마커 측정을 위한 샘플링은 모든 MD 코호트에 대한 각 후속 방문에서 발생한다. ADA에 대한 샘플링은 코호트 J의 경우 50, 78 및 106일(± 2일)에, 코호트 L 및 M의 경우 57, 85 및 113일(± 2일)에 발생한다.

- [0613] mRNA 발현 및 기타 바이오마커의 분석을 위한 전혈 수집은 코호트 J의 경우 29일(±2일) 및 50일(±2일)에, 그리고 코호트 L 및 M의 경우 57일에 수행된다.
- [0614] CSF를 얻기 위한 요추 천자는 코호트 J의 경우 29일 및 50일(±2일)에, 코호트 L 및 M의 경우 31일 및 57일(±2일)에, 또는 이전 단일 용량 코호트의 예비 PK 및 PD 데이터에 의해 결정된 날짜에 수행된다. 코호트 L 및 M의 경우 31일차 요추 천자는 29일차 주입 종료 후 24시간에서 48시간 사이에 발생한다.
- [0615] (vi) 연구 종료(코호트 J의 경우 134일째 및 코호트 L 및 M의 경우 141일째)
- [0616] 연구 종료 평가는 코호트 J의 경우 134일(± 5일)에, 코호트 L 및 M의 경우 141일(± 5일)에 발생한다. AE 검토, 수반되는 약제, 및 안전성 절차 외에도, 참가자는 12-리드 3중 ECG를 받고, PK, PD 바이오마커, 및 면역원성 분석을 위한 샘플을 제공한다. 참가자는 또한 Sheehan-STs 평가를 완료하고, MMSE, RBANS, CDR, 및 뇌 MRI 평가를 받는다.
- [0617] **IV. 연구 약물 및 위약**
- [0618] AT.1FM은 재조합 인간화 작용성 항-TREM2 모노클로날 항체이다. IV 주입을 위한 위약은 생리식염수이다. 연구 약물 또는 위약은 약 60분에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다.
- [0619] **V. 연구 평가변수**
- [0620] A. 안전성 평가변수
- [0621] 본 연구의 안전성 평가변수는 하기를 포함한다:
- [0622] · 중증 유해 사례(SAE) 및 특별 관심 유해 사례(AESI)의 발생, 특성 및 중증도. AESI는 아밀로이드 관련 영상 이상-부종(ARIA-E); 혈관성 뇌부종; 아밀로이드 관련 영상 이상-헤모시테린(ARIA-H); 새로운 뇌 미세 출혈; 및 AE 등급 2 이상의 포도막염을 포함한다.
- [0623] · 용량 제한 유해 사례(DLAE)의 발생.
- [0624] · AE로 인한 치료 중단 발생.
- [0625] · AE로 인한 용량 감소 발생.
- [0626] · 시간 경과에 따른 기준선에서의 임상 실험실 테스트의 평균 변화; AE로 보고된 치료-발생 비정상 실험실 값 및 비정상 실험실 값의 발생.
- [0627] · 신체 및 신경학적 검사 이상.
- [0628] · 안과 검사 이상.
- [0629] · 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 평균 바이탈 징후 및 비정상적인 바이탈 징후 측정의 발생.
- [0630] · Sheehan-STs 평가를 사용하여 결정된 바와 같은, 자살 생각, 자살 행동 및 자살 의도가 없는 자해 행동(MD 코호트만 해당).
- [0631] · 기준선(SAD 및 MD 코호트)에서 ADA의 유병률과 관련된 연구 중 ADA의 발생.
- [0632] B. 약동학, 약력학 및 바이오마커 평가변수
- [0633] 본 연구에 대한 약동학적 평가변수는 하기를 포함한다:
- [0634] · AT.1FM의 혈청 농도.
- [0635] · AT.1FM에 대한 혈청 농도 또는 PK 매개변수와 안전성 평가변수 간의 관계.
- [0636] · AT.1FM에 대한 혈청 농도, CSF 농도 또는 PK 매개변수와 활성 또는 PD 평가변수 간의 관계(활성과의 관계는 MD 코호트에 대한 평가변수일 뿐임).
- [0637] 또한, 본 연구를 위한 탐색적 PD 바이오마커는 하기를 포함한다:
- [0638] · 혈액-기반 바이오마커: 혈장 내 sTREM2, 혈액 내 신경염증 마커, 관련 바이오마커 및 항원의 세포 표면 발현.

- [0639] · CSF-기반 바이오마커: sTREM2, AD와 관련된 CSF 바이오마커 및 기타 신경염증 관련 마커.
- [0640] · 질화 징후와 관련된 유전적 마커: 아포지단백질 E4 (ApoE4); TREM2 변이체, CD33 변이체, TMEM106b 변이체, 및 CFUSTERIN 변이체.
- [0641] · 영상화 바이오마커(MD 코호트의 경우): MRI 및 아밀로이드-PET.
- [0642] 탐색적 바이오마커 평가변수의 분석은 하기를 포함한다:
- [0643] · 기준선에 비해 투여 후 혈장 및 CSF에서 sTREM2 수준의 변화.
- [0644] · 혈액에서 추출한 데옥시리보핵산에 대해 수행된 전체 게놈 시퀀싱(WGS)을 통해 확인된 공통 및 희귀 유전자 변이를 포함한 기준선에서의 바이오마커와 안전성, PK 활성, 면역원성, 또는 기타 바이오마커 평가변수 간의 관계(활성과의 관계는 MD 코호트에만 해당하는 평가변수임)
- [0645] · MD 코호트에서만 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영(PET)으로 평가한 뇌 아밀로이드 부하의 변화.
- [0646] · CSF 및 혈장의 신경염증 및 질환 진행 마커의 변화.
- [0647] · 세포 표면 항원의 발현 변화.
- [0648] C. 탐색적 임상 결과 평가변수
- [0649] 본 연구에 대한 탐색적 임상 결과 평가변수는 하기를 포함한다(MD 코호트에만 해당):
- [0650] · 임상 치매 평가 상자의 합(CDR-SB) 점수(기준선과 비교하여 투여 후 변화).
- [0651] · 간이 정신 상태 검사(MMSE) 점수(기준선에 비해 투여 후 변화).
- [0652] · 신경심리학적 상태 평가(RBANS) 점수를 위한 반복 가능한 종합테스트(기준선에 비해 투여 후 변화).
- [0653] **VI. 연구 평가**
- [0654] A 안전성 평가
- [0655] 안전성은 바이탈 징후 평가, 3중 12-리드 ECG, 참가자 체중 모니터링, 임상 실험실 테스트, 신체 검사, 신경학적 검사, 안과 검사, AE 평가, 및 수반되는 약제의 검토에 의해 결정된다. ADA의 발달을 평가하기 위한 샘플은 치료 및 추적 기간 전 및 전체에 걸쳐 수집된다. AD 참가자에서, Sheehan-STS는 장래의 자살성 평가에 사용된다. 뇌 MRI 평가는 무증상 뇌 이상을 감지하기 위해 수행된다(FLAIR 및 T2* 가중 GRE 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않음).
- [0656] (i) 완전한 신경학적 검사
- [0657] 완전한 신경학적 검사는 의식, 방향, 뇌신경, 운동 및 감각 시스템, 협응 및 보행, 반사의 평가를 포함한다.
- [0658] (ii) 안과적 평가
- [0659] 안과적 평가는 시력 검사(예를 들어, 스넬렌 차트 사용), 확장 전후의 세극등 검사, 간접 검안경검사에 의한 안저 확장 검사, 및 맥락막 검사를 위한 강화된 깊이 영상화 OCT를 포함하는 광간섭 단층촬영(OCT) 검사를 포함한다.
- [0660] (iii) Sheehan-STS
- [0661] MD 코호트의 AD 환자에서, Sheehan STS를 사용하여 연구 전반에 걸쳐 장래의 자살 가능성을 정기적으로 평가한다. Sheehan-STS는 치료 유발 자살 생각과 행동을 평가하는 전향적 척도이다. Sheehan-STS의 각 항목은 5-점 Likert 척도(0 = 전혀 그렇지 않다, 1 = 약간, 2 = 보통, 3 = 매우, 4 = 아주 매우)로 채점된다. 최초 방문의 경우 기준 기간은 '최근 1년'이다. 이후의 모든 방문의 경우 기간은 '마지막 평가 이후'이다.
- [0662] (iv) 자기 공명 영상
- [0663] FLAIR 및 T2* 가중 GRE 서열을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌 MRI 평가는, MD 코호트의 AD 연구 참가자에서 선별 시, 추적 기간 및 연구 방문 종료 시 수행되어, 대뇌 혈관성 부종, 중추신경계의 표재성 철폐증, 대뇌 미세출혈 또는 거대출혈과 같은 증상이 있는 뇌 이상을 검출한다. 선별 MRI는 가능한 한 선별 범위의 시작에 가깝게, 그리고 1일차 무작위화 적어도 10일 전에 발생한다.

- [0664] (v) 아밀로이드-양전자 방출 단층촬영
- [0665] 아밀로이드-PET 영상화는 AD가 있는 모든 참가자에서 수행된다.
- [0666] (vi) TREM2 돌연변이에 대한 선별
- [0667] 타액 샘플은 사전 선별에서 MD 코호트 M(TREM2 돌연변이 코호트)의 모든 잠재적 참가자로부터 수집되어 이들이 R47H 또는 R62H TREM2 돌연변이의 보인자인지 결정한다. 이 2개의 돌연변이 중 적어도 1개의 보인자로 결정된 참가자는 연구의 코호트 M에 포함된다.
- [0668] (vii) 항-약물 항체
- [0669] 혈액 샘플을 수집하고 검증된 가교 면역분석을 사용하여 AT.1FM 항-약물 항체(ADA)의 존재에 대해 분석한다. 주입-관련 반응의 징후 및 증상이 있는 참가자에서 ADA 평가를 위한 추가 샘플을 수집한다. 이러한 경우, 관찰된 주입-관련 반응과 동일한 시점에 해당하는 추가 PK 샘플을 얻는다.
- [0670] B. 임상 평가
- [0671] MD 코호트의 알츠하이머병 참가자는 MMSE, RBANS, 및 CDR 평가를 받는다. 결과는 시점 및 치료군(활성 또는 위약)별로 요약된다.
- [0672] (i) 간이-정신 상태 검사(MMSE)
- [0673] MMSE는 인지 장애를 스크리닝하는 데 사용되는 간단한 테스트이다. 인지 장애의 중증도를 평가하고 시간이 지남에 따라 개체의 인지 변화를 추적하는 데 일상적으로 사용한다. MMSE는 방향(시간 및 장소), 등록, 주의 및 계산, 최근 기억, 언어(명칭 지정, 이해 및 반복), 구성적 실천(도면 복사)을 평가한다. 최대 총점은 30점이며, 점수가 높을수록 인지 능력이 우수함을 나타낸다.
- [0674] (ii) 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)
- [0675] RBANS는 즉시 기억, 시공간/구성, 언어, 주의력 및 지연된 기억과 같은 5개의 신경인지 도메인을 나타내는 12개의 하위 검사 모음이다. 도메인 내 각 하위 테스트의 원점수는 규범 데이터 표를 참조하여 도메인에 대한 요약 점수 또는 인덱스 점수로 변환된다. RBANS는 또한 이 측정에 대한 환자의 전반적인 수행 수준을 요약한 전체 지수 점수를 제공한다.
- [0676] (iii) 임상 치매 척도(CDR)
- [0677] 워싱턴 대학의 CDR은 종합 점수(즉, CDR-GS)를 산출하는 종합 평가 도구이다. 박스 총합(즉, CDR-SB) 점수는 경도 치매 환자에서 CDR-GS보다 더 많은 정보를 제공하는 상세한 정량적 일반 지수이다(O'Bryant 등 (2010) Arch Neurol, 67(6):746-49). CDR은 AD 및 관련 치매에 적용할 수 있는 인지 및 기능 수행의 6개 영역: 기억, 방향성, 판단 및 문제 해결, 지역사회 문제, 가정 및 취미, 개인 관리를 특징짓는다. 각 평가에 필요한 정보는 환자와 신뢰할 수 있는 정보 제공자 또는 보조 출처(예를 들어, 간병인)의 반구조화된 인터뷰를 통해 얻는다.
- [0678] C. 약동학 평가
- [0679] 혈청 PK 분석을 위한 혈액 샘플은 다음 시간 동안 얻는다:
- [0680] · 투여 전, 실제 투여 후 60분 이내.
- [0681] · 주입 종료(±15분).
- [0682] · 주입 종료 후 4-12시간 사이(±15분).
- [0683] · 주입 종료 후 24-48시간 사이(±60분).
- [0684] · 주입 종료 후 48시간에서 12일(13일)(±1일).
- [0685] · 13일 이후(주입 종료 후 12일 초과)(±2-5일).
- [0686] 혈청 PK 분석은 검증된 절차 및 방법을 사용하여 수행된다.
- [0687] 개별 및 평균 혈청 AT.1FM 농도-시간 데이터를 표로 작성하고, 코호트/용량 수준으로 플롯팅하였다. PK 매개변수는 비-구획 접근법을 사용하여 개별 혈청 AT.1FM 농도로부터 계산된다. 하기 PK 매개변수가 추정된다:

- [0688] · 최대 약물 농도(C_{max}).
- [0689] · $C_{max}(T_{max})$ 에 도달하는 시간.
- [0690] · 시간 0에서 마지막으로 정량화 가능한 농도까지의 약물 농도-시간 곡선 아래 면적($AUC_{(0-last)}$).
- [0691] · 시간 0에서 무한대까지의 약물 농도-시간 곡선 아래 면적($AUC_{(0-inf)}$), $AUC_{(0-last)}$ 와 마지막 측정 가능한 혈장 농도를 제거율 상수 $[k_{el}]$ 로 나눈 합계로 계산됨.
- [0692] · 투여간 간격에 대한 약물 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{tau}), 여기서 tau 는 투여간 간격에 대한 시간임(MD 코호트에 대해서만 계산됨).
- [0693] · 로그 농도 대 시간 곡선의 말단 선형 부분의 선형 회귀에 의해 계산된 겉보기 말단 제거율 상수(k_{el}).
- [0694] · 겉보기 최종 반감기($t_{1/2}$).
- [0695] · 혈관의 투여 후 겉보기 전신 청소율(SAD 코호트: 혈관의 투여 후 겉보기 전신 청소율[CL]; MD 코호트 CL_{ss}), 단일/첫 번째 용량에 대한 용량/ AUC_{0-inf} , 및 MD 투여 후 용량/ AUC_{tau} 로 계산됨.
- [0696] · MD 투여 후, 단일/첫 번째 투여 후 용량/($k_{el} \times AUC_{0-inf}$) 및 용량/($k_{el} \times AUC_{tau}$)로 계산된, 혈관의 투여 후 말기 단계의 겉보기 총 분포 부피(SAD 코호트: V_z ; MD 코호트: V_{zss}).
- [0697] k_{el} , $t_{1/2}$, AUC_{0-inf} , CL, 또는 V_z 에 대한 값은 농도 대 시간 프로파일에서 최종 로그 선형 위상을 나타내지 못한 경우에 대해 보고된다.
- [0698] PK 매개변수에 대한 추정치는 기술 통계(평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 최대값, 변동 계수(CV%), 기하 평균, 90% 신뢰 구간 및 기하 CV%). 개별 및 평균 AT.1FM CSF 농도-시간 데이터는 코호트/용량 수준에 따라 표로 작성된다.
- [0699] 용량, 인구 통계, 안전성(QT 변화 포함) 및 PD 측정과 관련된 PK 매개변수의 잠재적인 상관관계를 조사한다. 이러한 상관 관계를 특성화하기 위해 모집단 PK 분석을 포함한 추가 모델링이 수행된다.
- [0700] D. 약력학 평가
- [0701] PD 탐색적 바이오마커 평가를 위한 샘플을 수집하고 검증된 분석 방법을 사용하여 분석한다.
- [0702] 모든 PD 바이오마커 데이터는 기술 통계(예를 들어, 누락되지 않은 관찰의 수, 산술 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값, 최대값 및 CV%)와 함께 시점, 치료군, 및 코호트에 의해 요약된다. 정량 한계 미만의 값 수도 표시된다. PD 바이오마커 매개변수에 대한 기준선으로부터의 관찰된 변화 및 기준선으로부터의 변화 퍼센트는 적용 가능한 경우 단일 투여 코호트 및 다중 투여 코호트에 대해 별도로 요약된다.
- [0703] 탐색적 바이오마커에 대한 AT.1FM의 효과를 평가하기 위해 탐색적 분석이 수행된다. 또한, 탐색적 바이오마커는 PK 노출과 바이오마커 수준 사이의 관계를 결정하기 위해 AT.1FM 투여 전후에 분석된다.
- [0704] (i) 혈액 바이오마커
- [0705] PD 측정을 위한 혈액 샘플은 PK 분석을 위한 샘플과 동일한 수집 시간에 수집된다. 혈액-기반 바이오마커는 혈장 내 가용성 TREM2(sTREM2), 혈액 내 신경염증 마커, mRNA, 및 기타 바이오마커를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0706] MD 코호트에 대해서만, mRNA 발현 및 기타 바이오마커 연구를 위한 전혈 샘플도 수집된다.
- [0707] (ii) 요추 천자
- [0708] CSF 샘플을 얻기 위한 요추 천자는 위에서 설명된 바와 같이 선택된 코호트에 대해 수행된다.
- [0709] 하기 CSF 바이오마커가 평가된다:
- [0710] · 가용성 TREM2.
- [0711] · 가용성 CSF1R.

- [0712] · AD와 관련된 CSF 바이오마커(Abeta, Tau, pTau, 신경섬유 경색, 뉴로그라닌 및 YKL40을 포함하지만 이에 제한되지 않음).
- [0713] · 신경염증의 기타 관련 마커.
- [0714] (iii) 전체 게놈 시퀀싱
- [0715] MD 코호트에 대해서만, 전체 게놈 시퀀싱(WGS)을 위한 기준선 혈액 샘플의 수집은 1일째 투여 전에 발생한다. ApoE4, TREM2 변이체, CD33 변이체, TMEM106b 변이체, 및 CLUSTERIN 변이체를 비롯한 질환 징후와 관련된 유전자 마커가 평가된다.
- [0716] E. 통계
- [0717] 데이터는 SAD 및 MD 코호트에 대해 별도로 분석 및 제공된다. 모든 연속 데이터는 기술 요약 통계(결측되지 않은 관찰의 수, 평균, 표준 편차, 최소값 및 최대값)를 사용하여 요약된다. 범주형 데이터는 빈도 수 및 백분율로 요약된다. 기준선은 첫 번째 연구 약물 투여 이전에 사용 가능한 마지막으로 누락되지 않은 관찰을 나타낸다. 달리 지정하지 않는 한 누락된 데이터는 전가되지 않는다.
- [0718] 연구를 위해 하기와 같은 분석 집단이 정의된다:
- [0719] 치료-받은 집단: 치료-받은 집단은 모든 무작위 참가자를 포함하고 받은 치료/용량 수준에 기초한다.
- [0720] 안전성 모집단: 안전성 모집단은 임의의 양의 AT.1FM 또는 위약을 받은 모든 무작위화된 참가자를 포함하며, 이것이 참가자가 무작위로 배정된 것과 다른 경우, 받은 실제 치료/용량 수준을 기반으로 한다.
- [0721] PK 집단: PK 집단은 적어도 1개의 PK 매개변수를 결정하기에 충분한 혈장 농도-시간 데이터와 함께 임의의 양의 활성 연구 약물(AT.1FM)을 받는 모든 무작위 참가자를 포함한다. 위약만 받은 참가자는 PK 집단에서 제외된다. MD 코호트의 경우 모든 용량의 AT.1FM을 받는 참가자만 PK 집단에 포함된다.
- [0722] PD 집단: PD 집단은 임의의 양의 AT.1FM 또는 위약을 받고 기준선 및 ≥ 1 기준선 후 PD 평가로부터의 결과를 갖는 모든 무작위화된 참가자를 포함한다. PD 집단은 실제 치료/용량 수준이 참가자가 무작위 배정된 것과 다른 경우 받은 실제 치료/용량 수준을 기반으로 한다. MD 코호트의 경우, 모든 용량의 AT.1FM을 받는 참가자만 PD 집단에 포함된다.
- [0723] **실시예 2: 건강한 참가자에서 AT.1FM의 단일 용량의 안전성, 내약성, 약동학, 약력학 및 면역원성을 평가하는 I 상 연구의 결과.**
- [0724] 본 실시예는 실시예 1에 기재된 연구의 단일 상승 용량(SAD) 단계의 결과를 설명한다.
- [0725] 재료 및 방법
- [0726] I 상 연구(단일 상승 용량 단계)
- [0727] 실시예 1에 상세히 기재된 바와 같이, 56명의 건강한 성인 참가자가 10개의 코호트(A-H, K 및 I)에 순차적으로 등록되었고, 0.003 mg/kg 내지 60 mg/kg 1 범위의 AT.1FM의 단일 정맥내(IV) 용량을 받았다(표 1 참조). SAD 코호트 A 내지 C는 코호트당 활성 약물에 대한 참가자 1명; 코호트당 8명의 참가자가 포함된 코호트 D부터 H까지(6 활성:2 위약); 및 7명의 참가자 중 코호트 I이 포함되었다(6 활성:1 위약). 오픈-라벨 코호트 K에서, 6명의 참가자는 45 mg/kg의 활성 약물로 치료를 받았다. 코호트 F 내지 K의 경우, 요추 천자는 투여 전, 투여 후 2일, 투여 후 12일에 수행하여 뇌척수액(CSF) 샘플을 얻었다. 모든 대상체는 85일까지 추적되었다.
- [0728] 인간 CSF의 sTREM2 분석
- [0729] 면역분석법은 전기화학발광 방법론을 사용하여 인간 CSF에서 sTREM2의 결정을 위해 적격화되었다. 제1 항-인간 TREM2 항체를 코팅 완충액에 희석하고 96-웰 미세역가 샘플 플레이트에 고정화하였다. 플레이트를 차단하고 세척한 후, 내인성 품질 관리 및 연구 샘플을 분석 완충액으로 희석하고 샘플 플레이트에 분배하고 인큐베이션했다. 제1 항체와 상이한 에피토프에 결합하는 제2 항-인간 TREM2 항체를 포획 항체로서 첨가하였다. 이어서 플레이트를 세척하고 Sulfo-Tag 스트렙타비딘을 첨가하고 인큐베이션한 다음 MSD 판독 완충액 T를 첨가하였다. 농도는 상대 광도 대 농도에 의해 얻어진 표준 곡선에서 결정하였다. 보정 곡선은 $1/y^2$ 가중치로 4개 매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 생성되었다. 인간 CSF에서 이 방법의 적격 범위는 0.400 ng/mL 내지 50.0 ng/mL이다.

- [0730] *인간 CSF의 sCSF1R 분석*
- [0731] R&D Systems에 의한 상업적 ELISA 분석은 인간 CSF에서 CSF1R의 결정을 위해 적격화되었다. 인간 M-CSF R 포획 항체를 코팅 완충액에 희석하고, 96-웰 미세역가 샘플 플레이트에 고정화시켰다. 플레이트를 차단하고 세척한 후 내인성 품질 관리 및 연구 샘플을 희석하고 샘플 플레이트에 분배하고 인큐베이션했다. 인간 M-CSF R 검출 항체를 첨가하고 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척하고, 스트렙타비딘-HRP 시약을 후속적으로 첨가한 다음, 작업 기질 용액을 첨가했다. 플레이트를 주위 온도에서 인큐베이션하고 황산 정지 용액을 첨가하여 정지시켰다. 플레이트는 2개의 필터를 사용하여 플레이트 판독기에서 판독하였다: 검출용 450 nm 및 배경용 570 nm. 농도 대 농도를 플롯팅하여 얻은 표준 곡선에서 농도를 결정했다. 보정 곡선은 $1/y^2$ 가중치로 4-매개변수 곡선 맞춤을 사용하여 생성되었다. 100% 인간 CSF에서 이 방법의 적격 범위는 125 pg/mL 내지 4000 pg/mL이다.
- [0732] *결과*
- [0733] **도 2**에 도시된 바와 같이, AT.1FM은 일반적으로 안전하고 잘 용인된다. 최고 용량의 항체까지 약물과 관련된 중증 유해 사례 또는 용량-제한 독성이 관찰되지 않았다.
- [0734] 다음으로, CSF 바이오마커에 대한 AT.1FM의 효과를 평가하였다. **도 3a**에 도시된 바와 같이, AT.1FM의 단일 용량의 투여는 항체 투여 후 2일에 평가될 때 기준선으로부터 가용성 TREM2(sTREM2)의 용량 의존적 감소를 야기하였다. sTREM2는 메탈로프로테아제에 의한 세포 표면 TREM2 절단의 산물이다(Feuerbach 등 (2017) Neurosci Lett, 660:109-114.)
- [0735] **도 3b**에 도시된 바와 같이, sTREM2 수준의 감소는 항체 투여 후 2일째에 평가될 때 가용성 CSF1R(sCSF1R) 수준의 증가와 병행되었다. sCSF1R은 뇌의 미세아교세포에서만 발현되는 막횡단 단백질 CSF1R의 절단 산물이다.
- [0736] CSF에서 추가 바이오마커의 농도 변화는 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 및 60 mg/kg으로 항-TREM2 항체 AT.1FM을 투여받은 건강한 인간 지원자에서 투여 전 및 투여 후 2일 및 12일에 결정되었다.
- [0737] **실시예 3: 건강한 인간 지원자에서 다양한 약력학적 마커에 대한 항-TREM2 항체의 효과.**
- [0738] 본 실시예는 실시예 2에 기재된 바와 같이 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 및 60 mg/kg의 용량으로 항-TREM2 항체 AT.1FM을 투여받은 건강한 인간 지원자의 CSF에서 바이오마커의 농도를 평가한 실험 결과를 설명한다. 항-TREM2 항체 AT.1FM의 투여 전 및 투여 후 2일 및 12일에 건강한 인간 지원자로부터 CSF 샘플을 얻었다. CSF에서 sTREM2, sCSF1R, YKL40, IL-1RA, 및 오스테오펀틴의 바이오마커 농도의 변화가 결정되었다.
- [0739] **도 4**에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 기준선과 비교하여 건강한 인간 지원자의 CSF에서 sTREM2 수준을 용량 의존적 방식으로 감소시켰으며, 이는 항체의 표적 결합을 나타낸다. CSF에서 sTREM2 수준의 감소는 투여 후 12일까지 대체로 유지되었다.
- [0740] **도 5**에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 기준선과 비교하여 건강한 인간 지원자의 CSF에서 sCSF1R의 수준을 증가시켰다.
- [0741] **도 6**에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 기준선과 비교하여 건강한 인간 지원자의 CSF에서 YKL40의 수준을 증가시켰다. YKL40 수준은 Roche의 면역분석을 사용하여 결정되었다.
- [0742] **도 7**에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 기준선과 비교하여 건강한 인간 지원자의 CSF에서 IL-1RA(IL1RN)의 수준을 증가시켰다. IL-1RA 수준은 Meso Scale Discovery 시스템을 사용하여 ECL 면역분석에 의해 결정되었다.
- [0743] **도 8**에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 기준선과 비교하여 건강한 인간 지원자의 CSF에서 오스테오펀틴(OPN)의 수준을 증가시켰다. 오스테오펀틴 수준은 Meso Scale Discovery 시스템을 사용하여 ECL 면역분석에 의해 결정되었다.
- [0744] 항-TREM2 항체 AT.1FM에 의한 sCSF1R, YKL40(CHI3L1), IL-1RA(IL1RN), 및 오스테오펀틴(SPP1)의 CSF 수준에서 관찰된 조절은 표적 결합 후 미세아교세포의 활성화를 나타내었다.
- [0745] MD 코호트로부터 2명의 AD 참가자에 대한 예비 데이터를 이용할 수 있었다. AD 참가자 모두 AT.1FM 치료에 대한 반응으로 CSF sTREM2를 감소시켰으며, 이는 건강한 지원자 참가자에게서 나타나는 경향과 일치하는 표적 참여를 시사한다.

[0746] **실시예 4: 건강한 인간 지원자의 혈청에서 항-TREM2 항체의 약동학.**

[0747] 이 실시예는 건강한 인간에서 정맥내 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM의 말초 약동학(PK)을 조사한 실시예 1에 기재된 프로토콜에 따른 1상 연구를 설명한다.

[0748] 건강한 인간 지원자 대상체에게 약 1시간에 걸쳐 정맥내 주입으로서 항체 AT.1FM(또는 위약 대조군)의 단일 용량을 투여하였다. 이 연구에 사용된 항-TREM2 항체 AT.1FM 용량은 0.003 mg/kg, 0.03 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.6 mg/kg, 2 mg/kg, 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 및 60 mg/kg이었다. 0.003 mg/kg, 0.03 mg/kg, 및 0.2 mg/kg 코호트는 각각 항체 AT.1FM이 투여된 단일 대상체를 포함했다. 0.6 mg/kg, 2 mg/kg, 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg 및 45 mg/kg 코호트는 각각 8명의 대상체를 포함했으며, 그 중 6명은 항체 AT.1FM을 투여받았고 2명은 위약 대조군을 투여받았다. 60 mg/kg 코호트는 7명의 대상체를 포함했으며, 그 중 6명은 항체 AT.1FM을 투여받았고 1명은 위약 대조군을 투여받았다.

[0749] 약동학 측정을 위한 혈청 내 항-TREM2 항체 농도를 얻기 위해 여러 시점에서 인간 대상체로부터 혈액을 채취하였다. 항-TREM2 항체 농도는 모든 코호트에 대해 투여 후 84일까지 이용가능하였다. 항-TREM2 항체 혈청 농도는 ELISA 분석을 사용하여 분석되었다.

[0750] 각각의 용량 코호트로부터의 건강한 지원자에서 항-TREM2 항체 AT.1FM에 대한 혈청 PK 데이터가 표 3에 제공된다.

표 3

인간 지원자에서 AT.1FM 의 혈청 약동학 측정

용량 수준	C _{max} (µg/mL) (CV%)	AUC _{inf} (hr ² µg/mL) (CV%)	T _{1/2} (hr) (CV%)
0.003 mg/kg	0.06 (N/A)	3.85 (N/A)	43.5 (N/A)
0.03 mg/kg	0.88 (N/A)	94.3 (N/A)	101.3 (N/A)
0.2 mg/kg	4.32 (N/A)	432 (N/A)	116.1 (N/A)
0.6 mg/kg	15.4 (22.9)	1280 (27.6)	123.9 (13.8)
2 mg/kg	62.2 (23.0)	5369 (17.9)	188.1 (40.5)
6 mg/kg	147.7 (10.9)	15,990 (10.3)	196.7 (11.0)
15 mg/kg	439.6 (22.2)	48,090 (6.7)	207.1 (30.1)
30 mg/kg	725.0 (10.6)	81,860 (20.4)	178.5 (29.2)
45 mg/kg	1087.0 (49.8)	116,000 (48.1)	201.5 (37.4)
60 mg/kg	1413.4 (21.9)	129,800 (28.1)	238.2 (21.5)

C_{max} = 최대 항체 농도; AUC_{inf} = 시간 0 에서 무한대까지의 약물 농도-시간 곡선 아래 면적; T_{1/2} = 말단 반감기; hr = 시간; CV% = 변동 계수; N/A = 이용 불가능.

[0751]

[0752] 표 3에 나타난 바와 같이, 건강한 인간 지원자에게 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM은 대략적인 용량 비례 C_{max}를 나타냈다. 데이터는 또한 항-TREM2 항체 AT.1FM의 혈장 최종 반감기가 0.6 mg/kg 용량에서 123.9시간(5.16일)에서 60 mg/kg 용량에서 238.2시간(9.93일) 범위로 시험된 모든 용량에서 짧음을 보여주었다.

[0753] 전반적으로, 이 실시예에 제시된 결과는 시험된 용량에서 항-TREM2 항체 AT.1FM이 유사한 부류의 다른 치료 항체보다 더 빠르게 제거되었음을 나타내었다. 예를 들어, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 예기치 않게 유사한 부류의 다른 항체와 비교하여 혈청에서 짧은 최종 반감기를 나타냈다(Ovacik, M 및 Lin, L, (2018) *Clin Transl Sci* 11, 540-552). 항-TREM2 항체 AT.1FM 비교적 짧은 최종 반감기는 항체가 충분히 강력한 치료 효능을 갖지 않을 수

있음을 시사했다. 그러나, 상기 실시예에 나타낸 바와 같이, 건강한 인간 지원자에게 항-TREM2 항체 AT.1FM의 단일 용량 투여는 항체 투여 후 2일 및 일부 경우에는 항체 투여 후 최대 12일까지 존재하는 표적 결합 및/또는 미세아교세포 활성화의 특정 바이오마커(예를 들어, CSF1R, YKL40, IL-1RA, 오스테오폰틴, 또는 TREM2)의 CSF내 단백질 수준을 변화시켰다(예를 들어, 실시예 2 및 3 참고). 유사하게, 후속 실시예에 기재된 바와 같이, 비-인간 영장류에 대한 항-TREM2 항체 AT.1FM(또는 항체 AT.1FM의 변이체)의 다중 용량 투여는 또한 전두엽 피질 또는 해마와 같은 조직내, 및/또는 CSF내에서 표적 결합 및/또는 미세아교세포 활성화의 특정 바이오마커(예를 들어, TREM2, 오스테오폰틴, 또는 CSF1R)의 지속적인 조절을 초래하였다(예를 들어, 실시예 6, 7 및 8 참고). 따라서, 항-TREM2 항체 AT.1FM의 비교적 짧은 최종 반감기에도 불구하고, 본원에 기재된 결과는 항-TREM2 항체 AT.1FM이 항체의 치료 활성을 나타내는 약력학적 효과를 갖는다는 것을 보여준다.

[0754] 실시예 5: 건강한 인간 지원자의 뇌척수액(CSF)에서 항-TREM2 항체의 약동학.

[0755] 뇌척수액(CSF)은 실시예 1에서 상기 기재된 바와 같이 정맥내 주입으로서 단일 용량의 항-TREM2 항체 AT.1FM(또는 위약 대조군)을 투여받은 건강한 인간 지원자로부터 요추 천자에 의해 획득하였다. 항-TREM2 항체 CSF 농도는 6 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, 45 mg/kg, 및 60 mg/kg 코호트에 대해 투여 후 2일 및 12일에 테스트되었다. 항-TREM2 항체 CSF 농도는 ELISA 분석을 사용하여 분석되었다.

[0756] 도 9에 도시된 바와 같이, CSF에서 항-TREM2 항체 AT.1FM 농도는 투여 후 2일째 및 12일째에 투여량 의존적 증가를 나타냈다. 도 9에서, 데이터는 항-TREM2 항체 AT.1FM의 CSF 농도의 평균(+ 표준편차)(ng/ml)으로 제시된다. 투여 후 12일째에, 항-TREM2 항체 AT.1FM의 혈청 농도에 대한 CSF의 비율은 약 0.2%-0.3%였다.

[0757] 실시예 6: 항-TREM2 항체는 비인간 영장류에서 실질 TREM2 수준을 감소시킨다.

[0758] 이 실시예는 비-인간 영장류(사이노몰구스 원숭이)에서 정맥내 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM의 약력학(PD)을 평가하는 연구의 결과를 설명한다.

[0759] 이 연구를 위해, 비인간 영장류에게 총 5회 용량에 대해 매주 1회 20 mg/kg, 80 mg/kg, 또는 250 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 항-TREM2 항체 AT.1FM을 투여하였다(용량 그룹당 N=6). 5차 투여 후 48시간 후에 동물에서 조직을 채취하고 전두엽 피질과 해마에서 TREM2 단백질의 양을 측정했다. 조직 샘플에서 측정된 TREM2 단백질(ng)의 수준은 각 샘플의 총 단백질(mg)로 정규화되었다.

[0760] 도 10a-10b에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체 AT.1FM은 용량 의존적 방식으로 비인간 영장류에서 실질 TREM2 수준을 감소시켰다. 특히, 20 mg/kg, 80 mg/kg, 및 250 mg/kg의 용량으로 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM은 위약-대조군 처리 동물과 비교하여 비인간 영장류의 전두엽 피질에서 TREM2 단백질 수준을 감소시켰다(도 10a). 또한, 20 mg/kg, 80 mg/kg, 및 250 mg/kg의 용량으로 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM은 위약-대조군 처리 동물과 비교하여 비인간 영장류의 해마에서 TREM2 단백질 수준을 감소시켰다(도 10b).

[0761] 실시예 7: 항-TREM2 항체는 비-인간 영장류의 뇌척수액에서 sTREM2를 감소시킨다.

[0762] 이 실시예는 항-TREM2 항체 AT.1FM이 투여된 비-인간 영장류(사이노몰구스 원숭이)의 뇌척수액(CSF)에서 가용성 TREM2(sTREM2) 수준을 평가한 연구 결과를 설명한다.

[0763] 비-인간 영장류에게 항-TREM2 항체 AT.1FM을 3주 동안 20 mg/kg, 80 mg/kg, 또는 250 mg/kg의 용량으로 매주 1회(q1w) 정맥내 주사하여 투여하였다(3x q1w; 용량 그룹당 N=4). 각 항체 투여 후 다양한 시간에 각 동물로부터 CSF를 얻었다. sTREM2 수준은 CSF에서 측정되었다.

[0764] 도 11에 도시된 바와 같이, 항-TREM2 항체는 기준선과 비교하여 비-인간 영장류에서 용량-의존적 방식으로 CSF에서 sTREM2 수준을 감소시켰다. 도 11의 화살표는 3x q1w 투여 요법에 따른 항-TREM2 항체 용량 투여 시간을 나타낸다. CSF sTREM2 수준은 초기 투여 후 감소했다. 특히, CSF의 sTREM2 수준은 20 mg/kg으로 투여된 동물에서 기준선 sTREM2 수준의 약 50%-75%로 감소하고; 80 mg/kg 또는 250 mg/kg으로 투여된 동물에서 기준선 sTREM2 수준의 약 20%-30%로 감소했다.

[0765] 실시예 8: 항-TREM2 항체는 비-인간 영장류에서 미세아교세포 활성화의 마커를 증가시킨다.

[0766] 본 실시예는 항-TREM2 항체 AT.1FM이 투여된 비-인간 영장류(사이노몰구스 원숭이)의 뇌척수액(CSF)에서 미세아교세포 활성화의 바이오마커 수준을 평가한 연구의 결과를 설명한다.

[0767] 비-인간 영장류에게 3x q1w 투여 요법을 사용하여 20 mg/kg, 80 mg/kg, 또는 250 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사에 의해 항-TREM2 항체 AT.1FM을 투여하였다(용량 그룹당 N=4). 각 항체 투여 후 다양한 시간에 각 동물로부터

터 CSF를 얻었고, 활성화된 미세아교세포의 표지자인 오스테오펀틴의 수준을 측정하였다.

- [0768] 다른 연구에서, 비-인간 영장류(사이노몰구스 원숭이)에게 대조군 또는 항-TREM2 항체 AT.1FM을 250 mg/kg(그룹당 N=4)의 용량으로 3개월 IV 주사로 투여하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, 기준선과 비교되는 오스테오펀틴 수준은 대조군과 비교할 때 AT.1FM을 투여한 동물의 CSF에서 유의하게 상승하였다.
- [0769] 다른 연구에서, 비-인간 영장류(사이노몰구스 원숭이)에게 총 5회 용량에 대해 80 mg/kg의 용량(용량 그룹당 N=5)으로 정맥내 주사에 의해 대조군 또는 항-TREM2 항체 AL2p-58 huIgG1(본원에서 "AT.1F"로 지칭됨)의 매주 용량을 투여받았다. AT.1F는 야생형 IgG1을 포함하는 Fc를 갖는 항-TREM2 항체 AT.1FM의 변이체이다. 5차 투여 48시간 후, 뇌 조직을 채취하고 상응하는 용해물을 CSF1R 단백질 발현에 대해 분석하였다.
- [0770] 도 13에 도시된 바와 같이, 전두엽 피질 및 비인간 영장류의 해마에서 CSF1R 단백질 수준은 대조군 처리된 동물과 비교하여 항-TREM2 항체 AT.1F의 투여 후 유의하게 증가하였다.
- [0771] **실시예 9: 초기 알츠하이머병이 있는 참가자에서 AT.1FM의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 2상 연구.**
- [0772] 이 실시예는 초기 알츠하이머병(AD)이 있는 참가자에게 정맥내 투여된 항-TREM2 항체 AT.1FM의 효능 및 안전성을 평가하는 2상 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 다기관 연구를 설명한다.
- [0773] **연구 설계**
- [0774] **참가자 포함 및 제외 기준**
- [0775] 하기 포함 기준을 충족하는 50세 내지 85세의 성인이 이 연구에 포함된다:
- [0776]
 - 2018년 국립 노화 및 알츠하이머 협회(NIA-AA) 연구 프레임워크의 알츠하이머병 연속체를 기반으로 CSF 또는 PET에 의한 뇌 아밀로이드증의 증거를 포함한 조기 AD 진단(Jack 등, *Alzheimers Dement*(2018)) 14(4):535-562).
- [0777]
 - 다음과 같이 뇌성 아밀로이드증(A+)의 증거가 필요하다:
- [0778]
 - o 참가자는 아밀로이드 베타(A β) 병리를 확인하기 위해 아밀로이드 PET 또는 CSF 연구를 진행하기 전에 PrecivityAD™-A β 혈액 검사에서 양성이어야 한다(즉, 높은 아밀로이드 확률 점수[APS]를 가짐). PrecivityAD™-A β 혈액 검사는 A β 동형 아밀로이드 베타(1-42)(A β 42), 아밀로이드 베타(1-40)(A β 40) 및 APOE 동형의 혈액 농도를 질량 분석법으로, 측정된 나이와 함께 조합한다(예를 들어, Schindler 등, *Neurology* (2019) 93(17):e1647-e1659 참고).
- [0779]
 - o 아밀로이드 PET 또는 CSF 인산화 타우(pTau)/아밀로이드 베타(1-42)(A β 42) 비율로 아밀로이드 병리를 아래에 요약된 대로 모든 참가자에게 입증해야 한다.
- [0780]
 - o 선별 시작 \leq 24개월 전에 수집된 과거 아밀로이드 PET 스캔이 양성이고 아래에 요약된 과거 아밀로이드 PET 스캔에 대한 허용 기준을 충족하는 참가자는 PrecivityAD™-A β 혈액 검사에 의해 테스트하지 않는다.
- [0781]
 - o 검증되고 양성인 과거 아밀로이드 PET 스캔이 있는 참가자는 추가 검사 없이 대뇌 A β 병리학에 대해 양성으로 간주된다.
- [0782]
 - o 중간 APS를 가진 참가자는 아밀로이드 PET 또는 CSF pTau/A β 42 비율로 확인을 진행한다. APS가 낮은 참가자는 자격이 없다.
- [0783]
 - PET 실험실에서 실시한 시각적 관독에 의한 양성 아밀로이드 PET 스캔 또는 Roche Elecsys 분석에 의해 측정된 CSF pTau/A β 42 비율이 0.024 이상으로 입증된 AD 아밀로이드 병리의 증거. 선별 시작 24개월 이전에 수집된 과거 아밀로이드 PET는 이 기준을 충족할 수 있다. 과거 CSF 측정은 이 기준을 충족할 수 없다.
- [0784]
 - 2018 NIA-AA 연구 프레임워크에서 정의된 2단계, 3단계 또는 4단계 초기와 일치하는 임상 중증도, 2018 NIA-AA 연구 프레임워크에서도 경도 인지 장애 및 경도 치매로 설명됨.
- [0785]
 - 참가자는 간어-정신 상태 검사(MMSE) 점수 \geq 22점으로 정의된 경증의 증상을 보인다.
- [0786]
 - 참가자의 CDR-Global Score(CDR-GS)는 0.5 - 1.0이다.
- [0787]
 - 참가자는 지연 기억 지수(DMI) \leq 85에서 신경심리 상태 평가를 위한 반복 가능한 종합테스트(RBANS)로 정의된 일시적 기억 손상의 증거를 갖는다.

- [0788] · 참가자가 증상이 있는 알츠하이머병 약물(기억 및/또는 행동 증상용)을 받고 있는 경우, 투여 요법은 선별 시작 전 90일 동안 안정적이어야 하며, 연구 참여 중에 변경될 것으로 예상되지 않아야 한다. 증상이 있는 알츠하이머병 약물은 선별 시작 전 90일 이내에 시작, 수정 또는 중단되지 않는다.
- [0789] 하기 기준 중 하나를 충족하는 개체는 이 연구에서 제외된다:
- [0790] · 전두측두엽 치매, 루이소체 치매, 혈관성 치매, 파킨슨병, 피질기저 변성, 크로이츠펠트-야콥병, 진행성 핵상 마비, 전두측두엽 변성, 헌팅턴병, 정상 압력 수두증, 저산소 손상, 발작 장애, 정적 뇌병증, 폐쇄성 뇌 손상 또는 발달 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 인지에 영향을 줄 수 있는 AD 이외의 병태에 대한 모든 증거.
- [0791] · 전측두엽 치매(FTD), 파킨슨병, 루이소체 치매, 헌팅턴병 또는 혈관성 치매를 포함하지만 이에 제한되지 않는 AD 이외의 상태로 인한 치매.
- [0792] · 키메라, 인간 또는 인간화 항체 또는 융합 단백질에 대한 심각한 알레르기, 아나필락시스 또는 기타 과민 반응의 알려진 병력.
- [0793] · 현재 조절되지 않는 고혈압, 당뇨병 또는 갑상선 질환.
- [0794] · 임상적으로 유의미한 심장 질환, 심혈관 질환 또는 장애, 간 질환 또는 장애, 또는 신장 질환 또는 장애.
- [0795] · AD 이외의 임상적으로 유의미한 뇌 질환의 병력 또는 증거.
- [0796] · 해결되지 않은 암의 병력.
- [0797] · 항응고제의 현재 사용.
- [0798] · 인지 기능에 영향을 미칠 가능성이 있는 혈관 질환의 병력 또는 존재(예를 들어, 임상적으로 유의한 경동맥, 척추 협착 또는 플라크; 대동맥류; 두개내 동맥류; 거대 출혈; 동정맥 기형).
- [0799] · 지난 2년 이내에 임상적 뇌졸중의 병력 또는 존재, 일시적인 허혈 발작과 일치하는 급성 사건의 선별 전 지난 180일 이내에 문서화된 병력, 또는 연령에 관계없이 모든 피질 뇌졸중의 MRI에서의 존재.
- [0800] · 중증의 임상적으로 유의미한(예를 들어, 지속적인 신경학적 결손 또는 구조적 뇌 손상) CNS 외상(예를 들어, 대뇌 타박상)의 병력.
- [0801] · 두개내 종양의 병력 또는 존재(예를 들어, 신경교종, 인지 증상을 일으키지 않는 양성 뇌종양 제외).
- [0802] · 뇌 기능에 영향을 미치는 감염의 존재 또는 신경학적 후유증을 초래한 감염의 병력(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스, 매독, 신경보렐리아증, 바이러스 또는 세균성 수막염/뇌염).
- [0803] · 참가자는 현재 첫 번째 연구 치료제 투여 전 30일 이내에 IV 항생제를 필요로 하는 급성 질환이 있거나 앓은 적이 있다.
- [0804] · 관련된 인지 장애(예를 들어, 다발성 경화증, 홍반성 루푸스, 항인지질 항체 증후군, 베체트병)와 함께 잠재적으로 진행성 신경 질환을 유발할 수 있는 전신 자가면역 질환의 병력 또는 존재.
- [0805] · 의료 개입이 필요한 포도막염, 눈의 만성 염증성 또는 퇴행성 상태, 현재 안구 감염, 주사 가능한 의료 요법(예를 들어, 황반 변성에 대한 라니비주맙 또는 에플리버셉트)이 필요한 진행 중인 모든 눈 장애(예를 들어, 변성, 백내장 또는 당뇨병성 망막병증), 또는 연구 기간 동안 계획된 침습적 안구 시술의 병력 또는 존재.
- [0806] · 정신분열증, 분열정동 장애, 주요 우울증 또는 양극성 장애의 모든 병력.
- [0807] · 자살의 위험.
- [0808] · 지난 2년 이내에 알코올 및/또는 중등도에서 중증 물질 사용 장애의 병력(정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼, 5판에 따름).
- [0809] · 2개 이상의 열공 경색, 1 cm³ 초과 영역의 경색, 또는 전체 Fazekas 점수 3에 해당하는 FLAIR 서열의 백색질 초강력 병변의 MRI 증거.
- [0810] · MRI에서 5개 초과 미세출혈 및/또는 연막혈색소증 부위의 존재.

- [0811] · MRI에 의해 평가된 상당한 뇌혈관 병리의 존재.
- [0812] · 참가자가 B형 간염 표면 항원, 총 B형 간염 코어 항체, HIV-1 또는 -2 항체 또는 항원, 또는 CNS의 스피로헨타 감염 병력(예를 들어, 매독, 보렐리아증 또는 라임병)에 대해 양성이다. C형 간염 바이러스 항체가 양성인 참가자는 C형 간염 리보핵산(RNA)이 음성인 경우 허용된다.
- [0813] · 활동성 또는 잠복성 결핵 질환이 있는 참가자.
- [0814] · 연구 등록 전 1년 이내에 전신 면역억제 요법이 필요한 임의의 만성 활성 면역 장애. 헤모글로빈 <10 g/dL, 절대 호중구 수 >1000/mm³ 또는 혈소판 수 <150000/mm³에 기반한 기저 골수 기능 장애. 연구 치료 전 최소 90일 동안 안정적인 요법을 받는 경우 프레드니손 ≤10 mg/일 또는 동등한 코르티코스테로이드의 지속적인 사용이 허용된다. 급성 병태를 치료하기 위해 프레드니손 또는 이에 상응하는 코르티코스테로이드의 간헐적 단기 사용이 허용된다.
- [0815] · 비정상 선별 갑상선 자극 호르몬(TSH) 또는 재검사에서 비정상적으로 남아 있거나 새로운 치료 또는 현재 치료의 조정이 필요한 검사.
- [0816] · 엽산 또는 비타민 B12 수치가 충분히 낮거나 재검사에서 낮은 상태를 유지하여 결핍이 인지 장애에 기여할 수 있는지 검사한다.
- [0817] · 헤모글로빈 A1c >8% 또는 잘 조절되지 않는 당뇨병(저혈당 에피소드 포함)을 선별한다.
- [0818] · 의식 또는 인지를 손상시키는 것으로 알려진 약물의 지속적인 사용(이러한 약물의 간헐적 또는 단기 사용[예를 들어, 1주 미만]은 의학적 병태의 치료에 필요한 경우 허용됨).
- [0819] · 선별 후 1년 이내에 파킨슨병 증상 또는 기타 신경퇴행성 장애를 치료하는 데 사용된 약물(알츠하이머병 치료 약물 제외)을 사용한 이전 치료. 참가자가 하지 불안 장애와 같은 비신경퇴행성 장애로 약을 복용하는 경우 특정 약물(예를 들어, 프라미펙솔)이 허용된다.
- [0820] · 비정신의학적 징후(예를 들어, 구토)에 대한 단기 치료를 제외하고 스크리닝 후 180일 이내의 전형적인 항정신병 약물 또는 신경이완제.
- [0821] · 간헐적 단기 사용(<1주)을 제외한 비정형 항정신병 약물은 신경인지 평가 전 2일 또는 5반감기(둘 중 더 긴 것) 이내를 제외하고 허용된다.
- [0822] · 선별 후 90일 이내의 항응고제; 항혈소판제(예를 들어, 아스피린, 클로피도그렐, 디피리다몰)는 허용된다.
- [0823] · 연구 동안 전신 면역억제 요법 사용 또는 예상되는 전신 면역억제 요법 사용. 연구 치료제 투여 전 최소 90일 동안 안정적인 요법을 받는 경우 프레드니손 ≤10 mg/일 또는 동등한 코르티코스테로이드의 지속적인 사용이 허용된다. 급성 병태를 치료하기 위해 프레드니손 또는 이에 상응하는 코르티코스테로이드의 간헐적 단기 사용이 허용된다.
- [0824] · 선별 후 90일 이내에 아편제 또는 아편유사제(지속형 아편유사제 약물 포함)의 만성 사용. 통증에 대한 속효성 아편유사제 약물의 간헐적 단기 사용(1주 미만)은 신경인지 평가 전 2일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것)를 제외하고 허용된다.
- [0825] · 선별 후 30일 이내 및 연구 전반에 걸쳐 각성제(암페타민, 메틸페니데이트 제제 또는 모다피닐).
- [0826] · 선별 90일 전부터 벤조디아제핀, 바르비투르산염 또는 최면제를 만성적으로 사용한 경우. 신경인지 평가 전 2일 또는 5반감기(둘 중 더 긴 것) 이내를 제외하고 벤조디아제핀, 부스피론 또는 수면 또는 불안에 대한 단기 작용 최면 약물의 간헐적 단기 사용(<1주)은 허용된다.
- [0827] **연구 치료**
- [0828] 이 연구는 3개의 실험군과 1개의 위약 비교군을 포함한다. 표 4는 이 연구에서 연구 암 및 치료의 개요를 제공한다.

표 4

연구 암(arm) 및 치료

연구 암	할당된 치료
AT.1FM 용량 1 (실험)	AT.1FM을 4 주마다 15 mg/kg의 정맥내 주입을 통해 투여한다.
AT.1FM 용량 2 (실험)	AT.1FM을 4 주마다 40 mg/kg의 정맥내 주입을 통해 투여한다.
AT.1FM 용량 3 (실험)	AT.1FM을 4 주마다 60 mg/kg의 정맥내 주입을 통해 투여한다.
위약 대조	위약을 4 주마다 정맥내 주입을 통해 투여한다.

[0829]

[0830] AT.1FM은 약 60분에 걸쳐 정맥내(IV) 주입으로 투여된다.

[0831] **연구 목표**

[0832] 이 연구의 1차 목적은 조기 AD를 갖는 참가자에서 위약과 비교하여 질환 진행을 지연시키는 AT.1FM의 효능을 평가하는 것이다.

[0833] 이 연구의 2차 목적은 예를 들어 하기에 기술된 바와 같이 임상 결과 평가의 변화율에 의해 측정된 조기 AD를 갖는 참가자에서 AT.1FM의 효능을 평가하는 것이다.

[0834] 이 연구의 약동학 목적은 혈청 및 CSF에서 조기 AD를 갖는 참가자에서 AT.1FM의 농도를 추정하는 것이다.

[0835] 이 연구의 안전성 목적은 조기 AD를 갖는 참가자에서 AT.1FM의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

[0836] 이 연구의 탐색적 목적은 탐색적 약력학 바이오마커(예를 들어, 아래에 기술된 바와 같음)에 대한 조기 AD를 갖는 참가자에서 AT.1FM의 효과를 평가하는 것이다.

[0837] **결과 조치**

[0838] 이 연구에 대한 1차 결과 측정은 임상 치매 척도 박스 총합(CDR-SB) 평가에 의해 측정된 질환 진행이다. 질환 진행은 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된다.

[0839] 이 연구의 2차 결과 측정은 하기를 포함한다:

[0840] · 최대 48주 또는 96주까지 연구 시작부터 연구 완료까지 평가된 MMSE 점수의 변화.

[0841] · 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된 RBANS 점수의 변화.

[0842] · 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된 알츠하이머병 평가 척도-인지 하위 척도-13(ADAS-Cog13) 점수의 변화.

[0843] · 최대 48주 또는 96주까지 연구 시작부터 연구 완료까지 평가된 경도인지 장애(ADCS-ADL-MCI) 점수에 맞게 조정된 알츠하이머병 협동 연구-일상 생활 활동의 변화.

[0844] · 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된 알츠하이머병 종합 점수(ADCOMS)의 변화.

[0845] · 부작용 발생을 포함한 AT.1FM의 안전성 및 내약성 평가.

[0846] · 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된 유해 사례의 발생률.

[0847] · MMSE 점수의 변화율.

[0848] · RBANS 점수의 변화율.

[0849] · ADAS-Cog13 점수의 변화율.

- [0850] · ADCS-ADL-MCI 점수의 변화율.
- [0851] · ADCOMS 점수의 변화율.
- [0852] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 CDR-SB 평가의 변화.
- [0853] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 MMSE 점수의 변화.
- [0854] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 RBANS 점수의 변화.
- [0855] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 ADAS-Cog13 점수의 변화.
- [0856] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 ADCS-ADL-MCI 점수의 변화.
- [0857] · 기준선에서 48주, 72주, 및 96주까지 ADCOMS 점수의 변화.
- [0858] 이 연구의 추가 결과 측정은 자기 공명 영상(MRI), 혈액-기반 바이오마커, 타우 및 아밀로이드 양전자 방출 단층촬영(PET) 영상화, 언어 측정 및 뇌척수액(CSF) 바이오마커의 변화를 포함하는 약력학적 바이오마커의 평가를 포함한다. 약력학적 바이오마커는 연구 시작부터 연구 완료까지 최대 48주 또는 96주까지 평가된다.
- [0859] 이 연구의 약동학(PK) 결과 측정은 하기를 포함한다:
- [0860] · AT.1FM 및 기타 PK 매개변수의 혈청 PK 농도.
- [0861] · AT.1FM의 CSF PK 농도.
- [0862] · 항-약물 항체(ADA)의 발생.
- [0863] 이 연구의 안전성 결과 측정은 하기를 포함한다:
- [0864] · AESI(특별 관심 유해 사례) 및 SAE(중증 유해 사례)를 포함한 유해 사례(AE) 발생.
- [0865] · 바이탈 징후, 신체 소견, 신경학적 소견, 안과 소견, ECG 및 임상 실험실 결과의 기준선으로부터의 변화.
- [0866] · 콜롬비아 자살 심각도 등급(C-SSRS).
- [0867] · MRI 이상.
- [0868] 이 연구의 탐색적 약력학(PD) 바이오마커 결과 측정은 하기를 포함한다:
- [0869] · CSF 및/또는 혈장에서 가용성 TREM2(sTREM2) 수준의 기준선으로부터의 변화.
- [0870] · CSF 및/또는 혈장의 미세아교세포 기능과 관련된 바이오마커(예를 들어, CSF1R, IL1RN, 오스테오펀틴 및 YKL40) 수준의 기준선으로부터의 변화.
- [0871] · CSF 및/또는 혈장에서 AD 병리와 관련된 바이오마커(예를 들어, A β 40, A β 42, pTau 및 총 타우) 수준의 기준선으로부터의 변화
- [0872] · 혈장 및 CSF에서 신경변성 바이오마커(예를 들어, NfL) 수준의 기준선으로부터의 변화.
- [0873] · 용적 MRI에 의해 평가된 뇌 용적의 기준선으로부터의 변화.
- [0874] · 타우 양전자 방출 단층촬영(Tau-PET)에 의해 평가된 뇌 병리학적 타우 부하의 기준선으로부터의 변화.
- [0875] · 중형 아밀로이드 PET 스캐닝에 의해 평가된 뇌 아밀로이드 부하의 기준선으로부터의 변화.
- [0876] · Winterlight Labs 언어 평가(WLSA)를 통한 음성 측정의 기준선으로부터의 변화.
- [0877] **연구 평가**
- [0878] **효능 평가**
- [0879] 이 연구의 1차 목적은 조기 AD를 갖는 참가자에서 위약과 비교하여 질환 진행을 지연시키는 AT.1FM의 효능을 평가하는 것이다.
- [0880] 하기 신경인지 및 기능 시험이 수행된다: CDR, MMSE, RBANS, ADAS-Cog13, ADCS-ADL-MCI, 및 WLSA. 신경인지 및 기능 시험은 연구 치료제 투여 전 및 스트레스가 많은 절차(예를 들어, 혈액 수집, 요추 천자, 또는 영상화) 전에 수행된다. 참가자가 의식 또는 인지를 손상시키는 것으로 알려진 약물의 간헐적 또는 단기 요법을 복용하는

경우, 이러한 약물은 인지 또는 행동 평가 전에 2일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것)에 중단된다. 칸나비노이드(칸나비디올[*CBD*] 제외)의 사용은 인지 또는 행동 평가 전 72시간 이내에 금지된다.

[0881] **안전성 평가**

[0882] 안전성 평가는 유해 사례(AE) 모니터링, 신체, 안과 및 신경학적 검사, 바이탈 징후, ECG, 임상 실험실 분석물, 컬럼비아-자살 심각도 평가 척도 및 MRI를 포함한다.

[0883] **PK 평가**

[0884] PK 혈액, CSF, 및 ADA 샘플 수집이 수행되고, AT.1FM 농도를 측정한다. 연구 1주, 5주, 9주, 13주, 25주 및 49주에 대한 투약 방문에서, 혈청 PK 샘플은 투약 전, 주입 종료 후 15분 이내, 주입 종료 후 60 내지 90분 이내에 수집된다. 다른 모든 투여 방문에서 혈청 PK 샘플은 투여 전 및 주입 종료 후 15분 이내에 수집된다. 주입의 끝은 라인 플러시의 끝으로 정의된다. 비-투여 방문시, 혈청 PK 샘플은 연구 방문 동안 언제든지 수집된다.

[0885] ADA 모니터링을 위해 수집된 혈액 샘플은 검증된 가교 면역분석을 사용하여 AT.1FM ADA의 존재에 대해 분석한다. 주입-관련 반응의 징후 및 증상이 있는 참가자에서 ADA 평가를 위한 추가 샘플을 수집한다. 이러한 경우, 관찰된 주입-관련 반응과 동일한 시점에 해당하는 추가 PK 샘플을 얻는다.

[0886] **PD 바이오마커 평가**

[0887] 이 연구에서 평가된 혈액-기반 바이오마커는 하기를 포함한다:

[0888] · 혈장내 sTREM2.

[0889] · AD와 관련된 혈장 바이오마커(예를 들어, A β 42, A β 40, 전체 타우, pTau 및 신경섬유 경[NfL]).

[0890] · TREM2 발현, 및 기타 관심 유전자를 평가하기 위해 세포 RNA의 PAX 유전자 추출 후 전혈의 전사 분석과 같은 추가 PD 바이오마커.

[0891] 이 연구에서 평가된 CSF-기반 바이오마커는 하기를 포함한다:

[0892] · CSF내 sTREM2.

[0893] · AD(예를 들어, A β 42, A β 40, 전체 타우, pTau, NfL) 및 미세아교세포 기능(예: YKL40 및 오스테오폰틴)과 관련된 CSF 바이오마커

[0894] · 기타 탐색적 PD 바이오마커.

[0895] 이 연구에서 평가된 영상화 바이오마커는 하기를 포함한다:

[0896] · MRI 영상화 조치.

[0897] · 중형 아밀로이드 PET 영상화 측정, 예를 들어, [18 F]플로르베타벤(Nuraceq), [18 F]플로르베타피르(Amyvid), 또는 [18 F]플루타메타몰(Vizamyl)을 방사성추적자로 사용한다.

[0898] · 타우-PET 영상화 측정, 예를 들어, [18 F]MK-6240 타우-PET 방사성추적자를 사용하여 측정한다.

[0899] **계놈 평가**

[0900] 유전자형 APOE 변이체에 대한 DNA 추출에 대한 선별에서 혈액 샘플을 수집한다. 참가자는 APOE e4 상태(보인자 대 비보인자)를 기반으로 무작위화 중에 계층화된다.

[0901] 혈액 샘플은 표적화된 계놈 변이체의 분석을 가능하게 하는 DNA 추출을 위한 기준선에서 수집되고, AT.1FM에 대한 반응을 예측하는 공통 및 희귀 유전자 변이체를 식별하기 위한 전체 계놈 시퀀싱(WGS) 분석은 더 심각한 질병 상태, 안전성 발견과 관련되거나 질환 생물학에 대한 지식과 이해를 높일 수 있다.

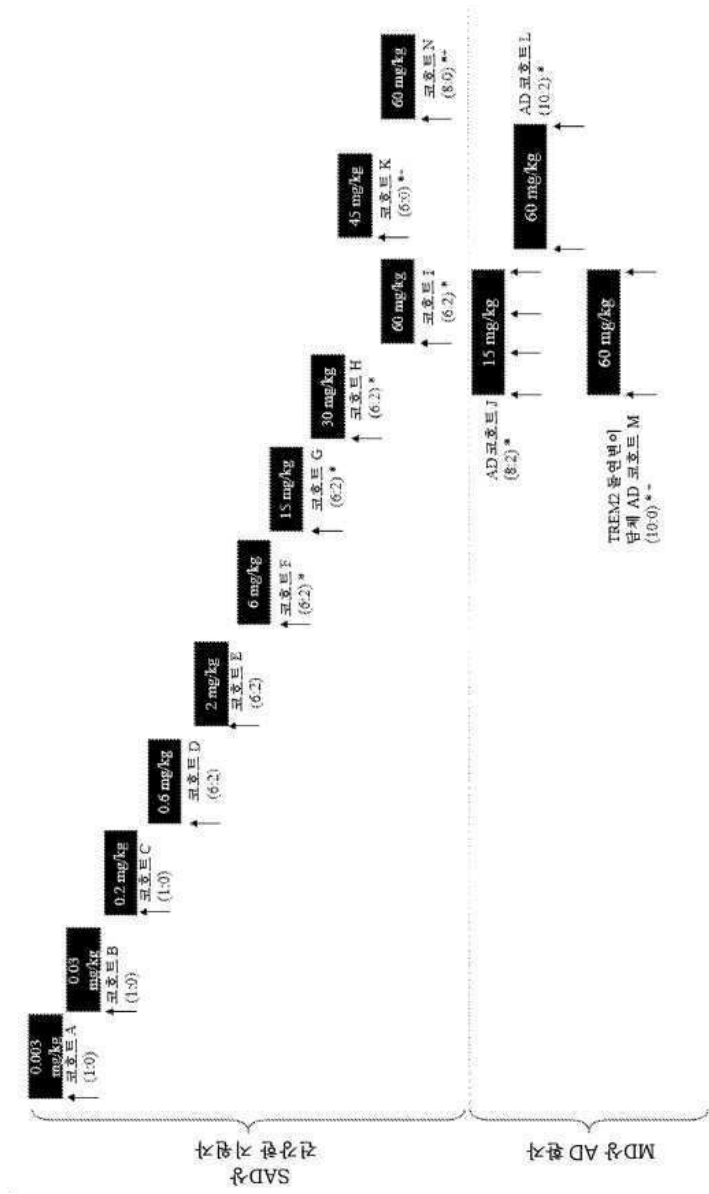
[0902] 본 연구의 표적화된 계놈 평가는 하기를 포함한다:

[0903] · APOE e4

[0904] · TREM2 변이체, 시알산 결합 Ig 유사 렉틴 3(CD33) 변이체, 막횡단 단백질 106b(TMEM106b) 변이체 및 CLUSTERIN 변이체.

도면

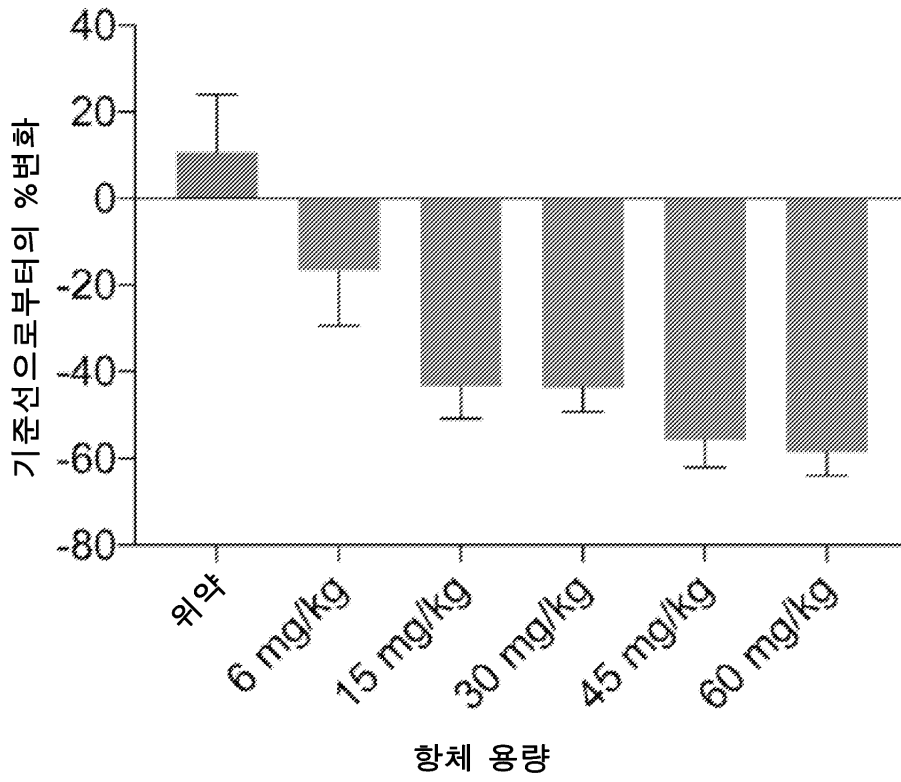
도면1



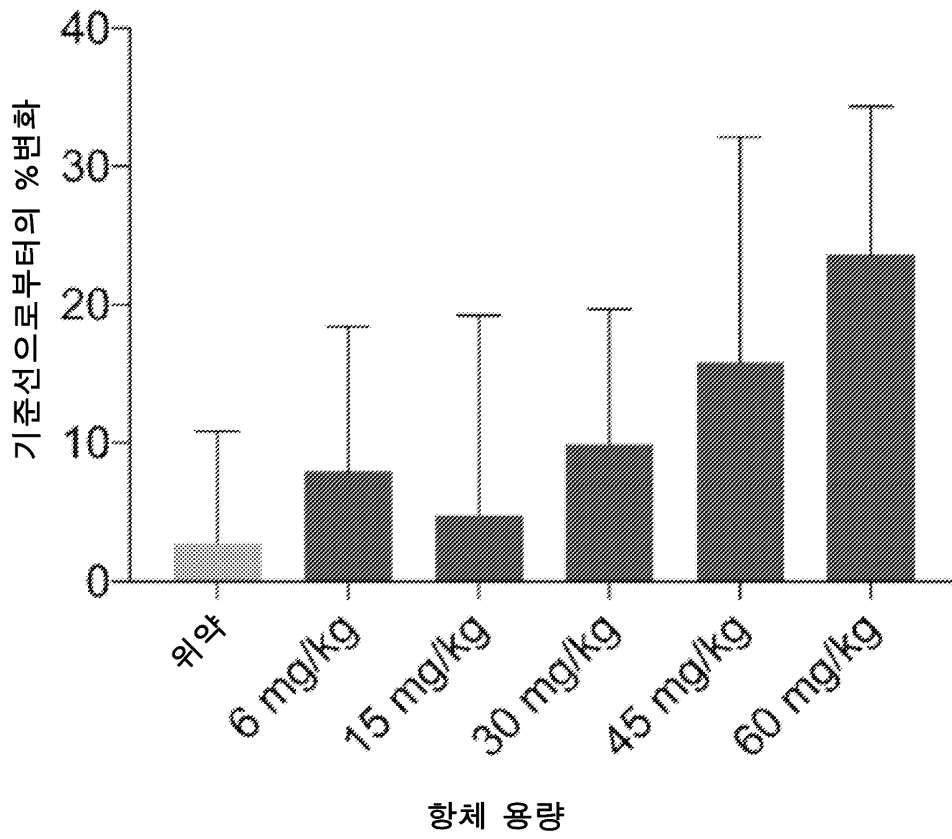
도면2

유래 사례	단일 상주 용량									
	표준군 A,B,C 0.003-0.2 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 D 0.6 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 E 2 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 F 6 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 G 15 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 H 30 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 K 45 mg/kg (N=3) n(%)	표준군 I 60 mg/kg (N=3) n(%)		
임의의 TEAE	2 (66.7)	4 (50.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (100.0)	6 (85.7)		
임의의 치료 관련 TEAE	2 (66.7)	2 (25.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	5 (83.3)	6 (85.7)		
임의의 SAE	0	0	0	1 (12.5)*	0	0	0	0		
임의의 치료 관련 SAE	0	0	0	0	0	0	0	0		
초기 중단으로 이어지는 임의의 TEAE	0	0	0	0	0	0	0	0		

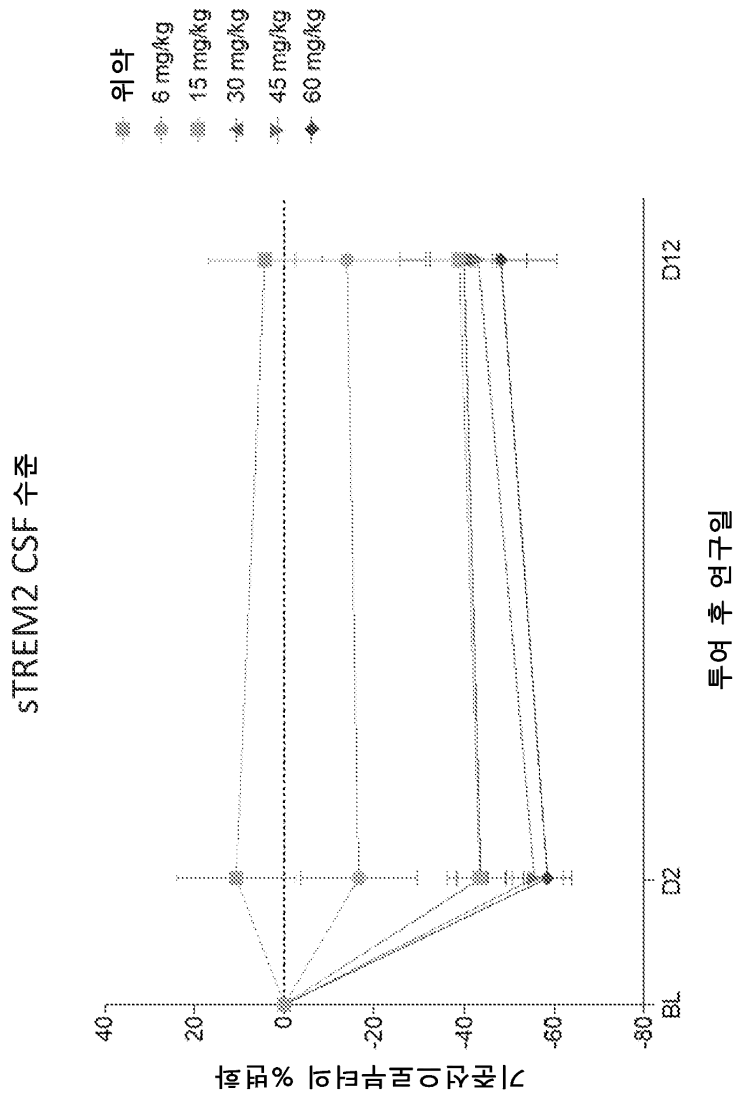
도면3a



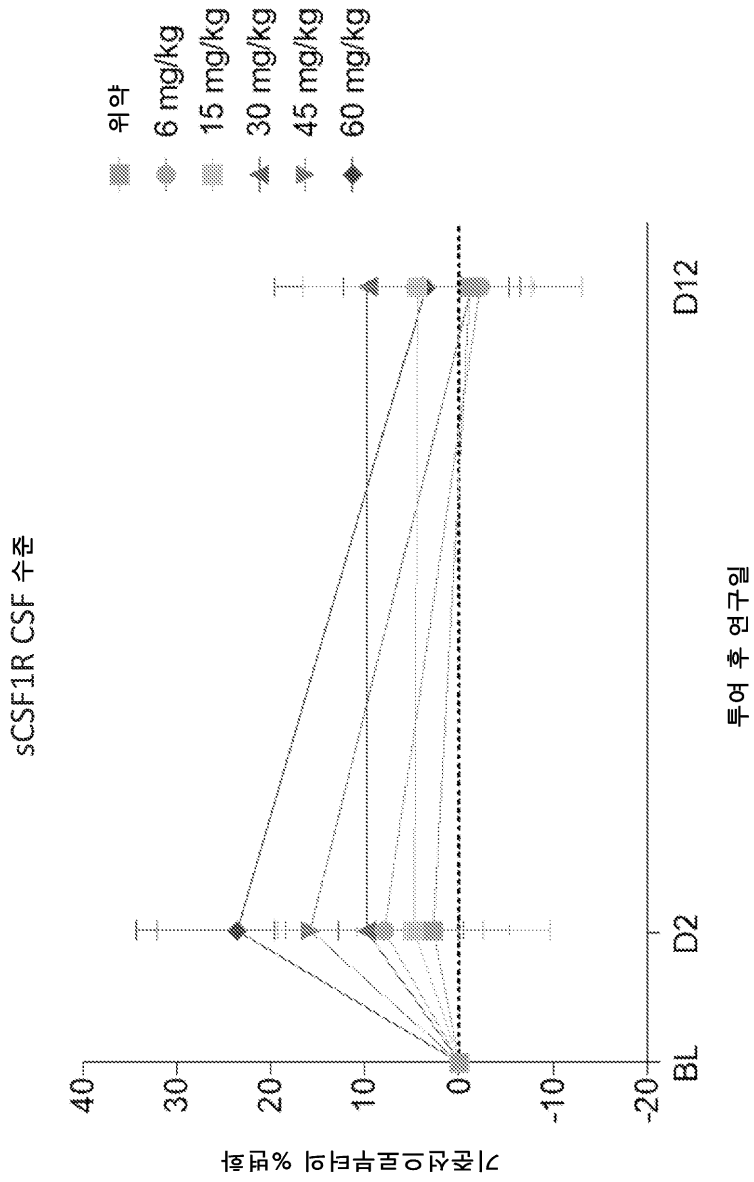
도면3b



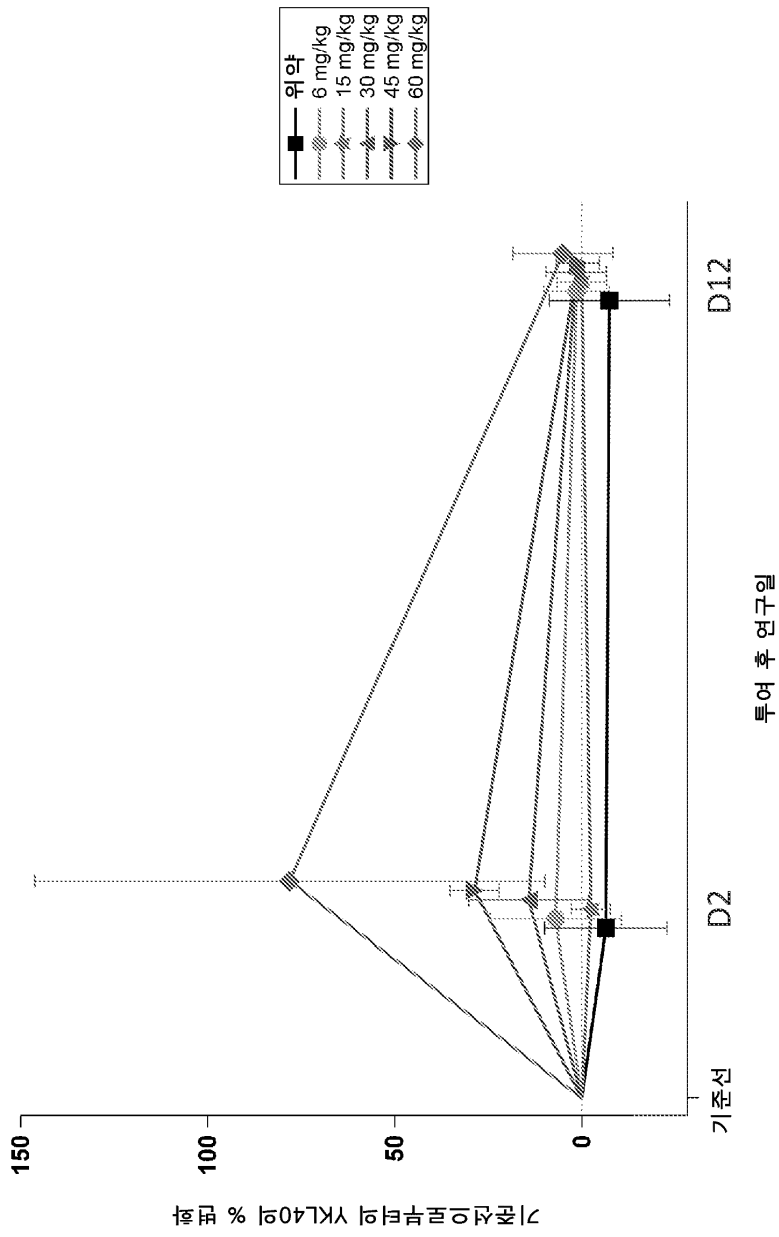
도면4



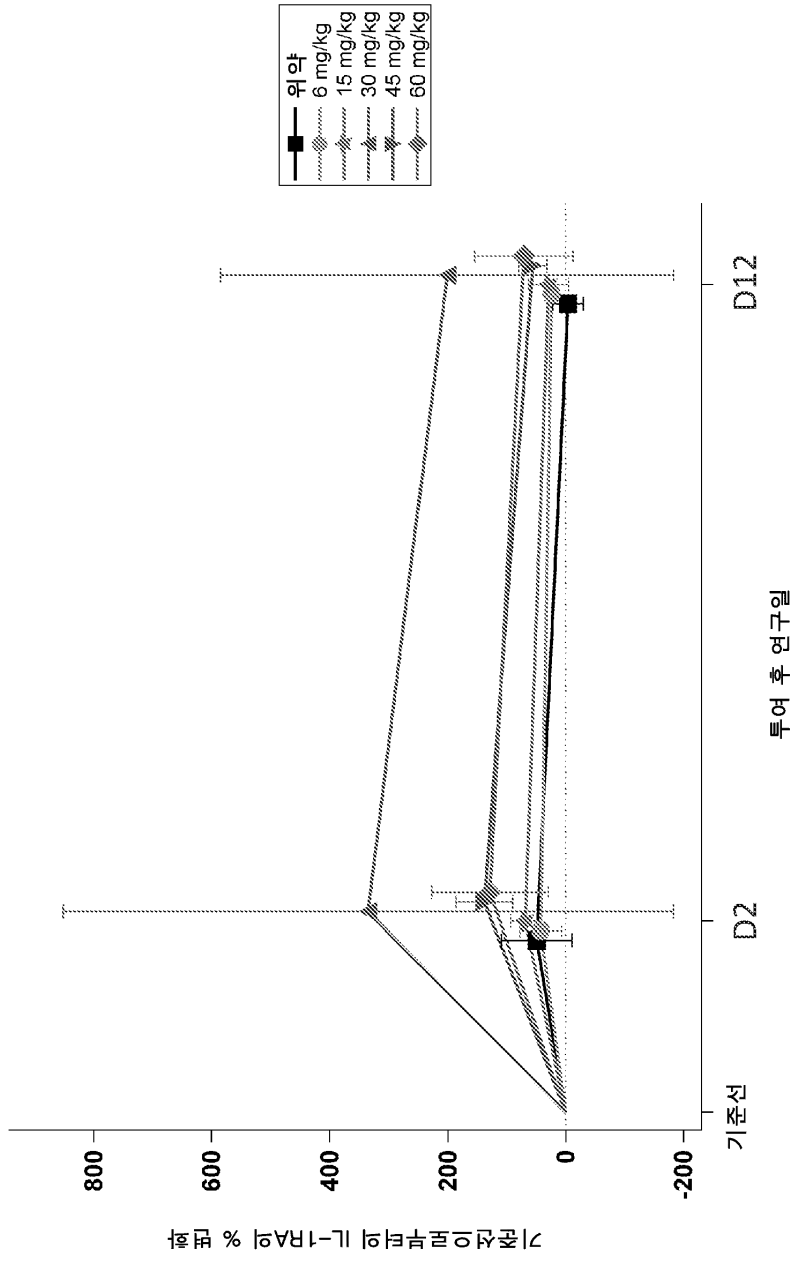
도면5



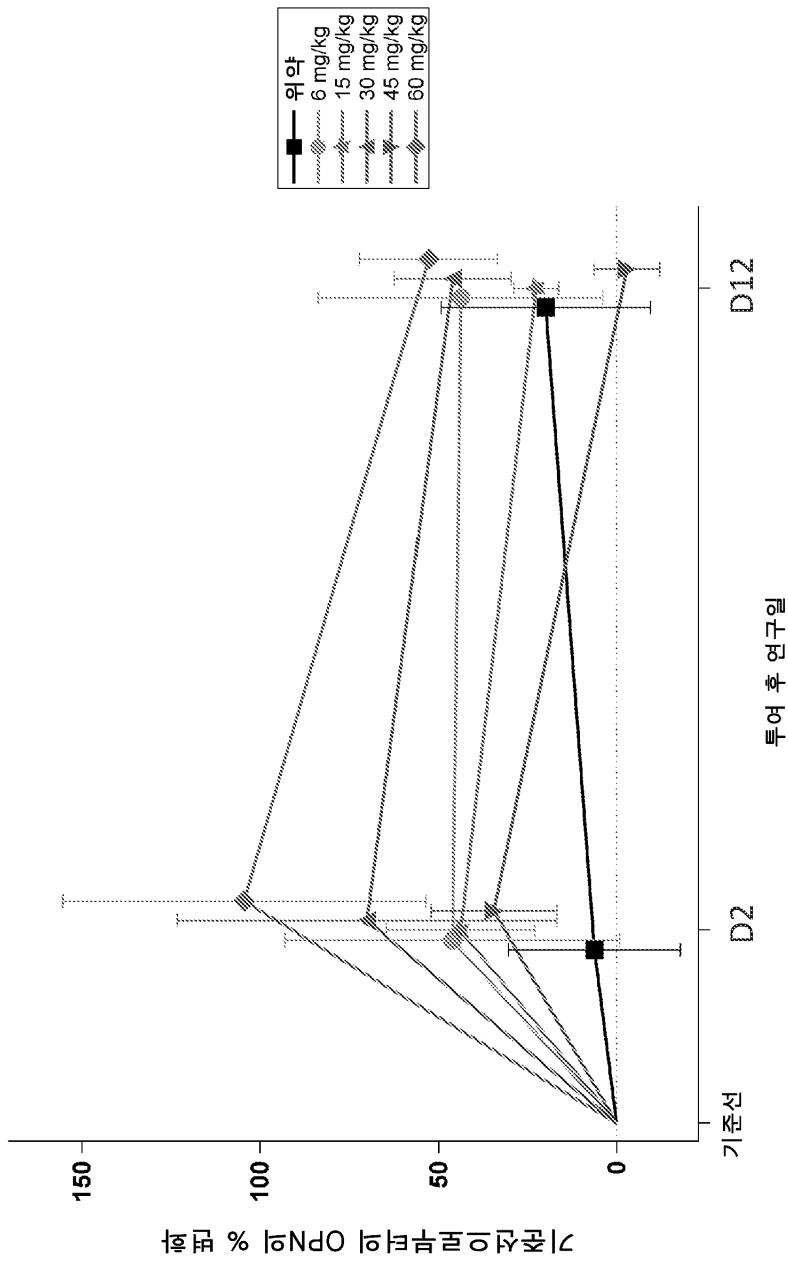
도면6



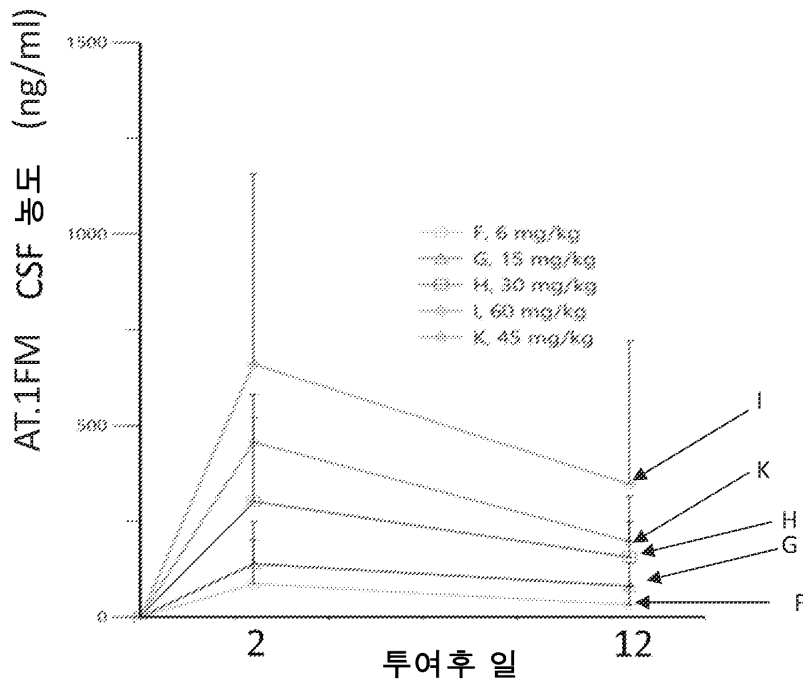
도면7



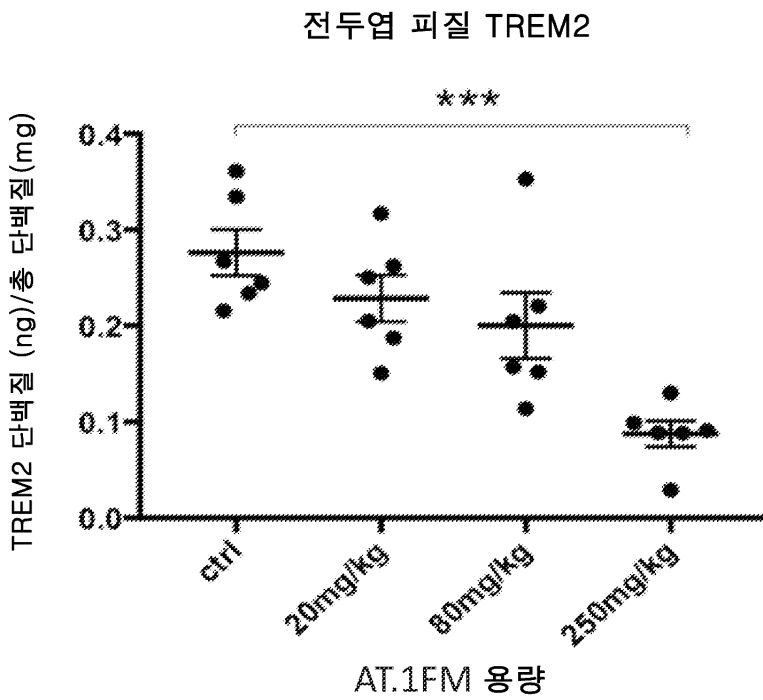
도면8



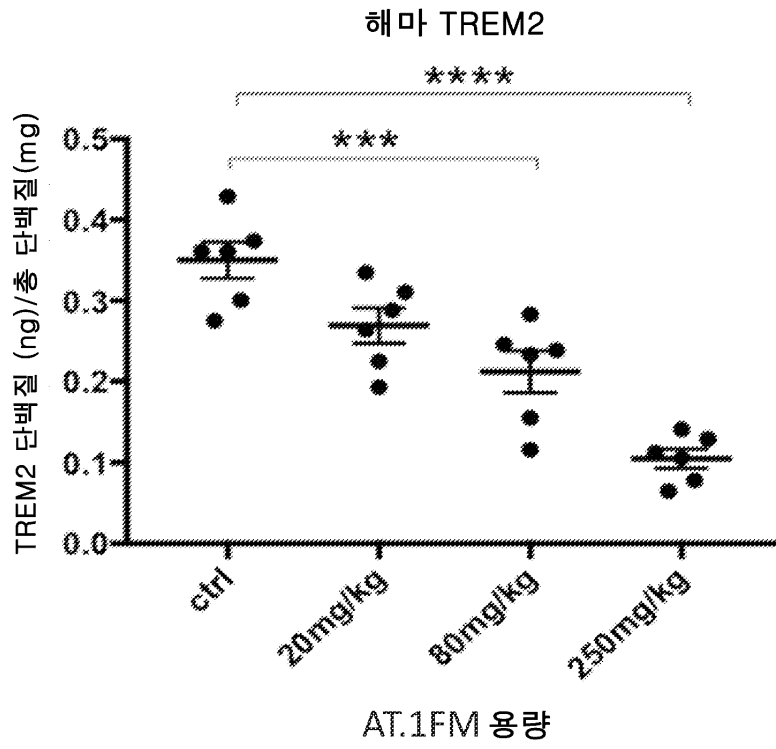
도면9



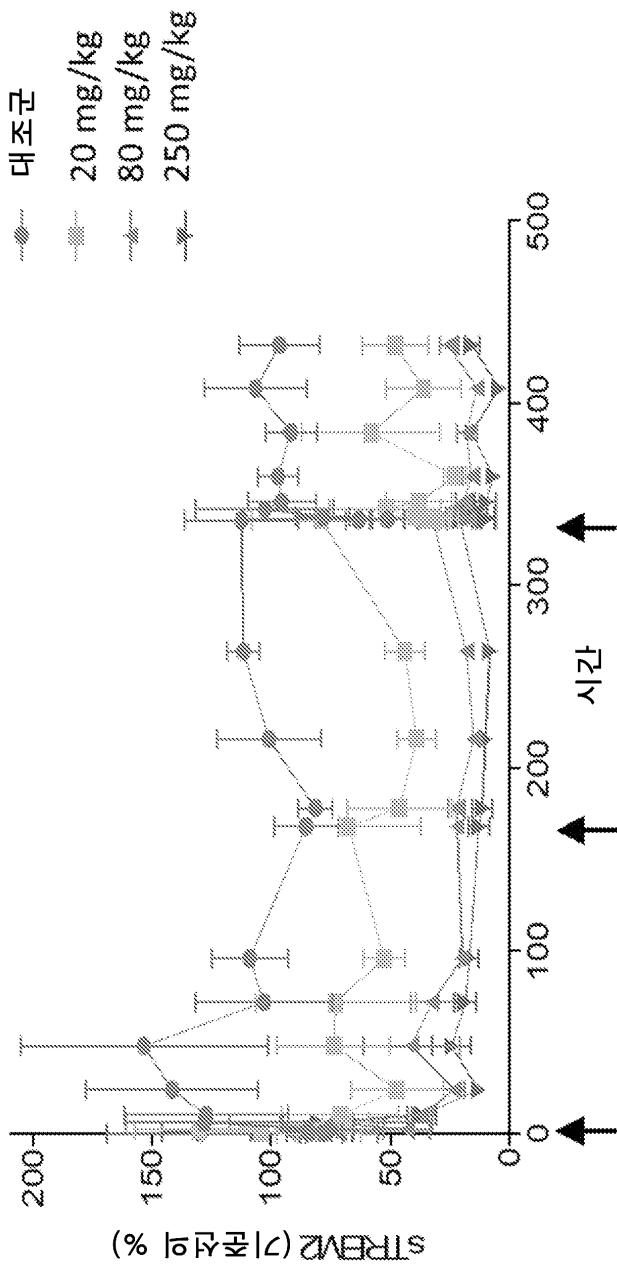
도면10a



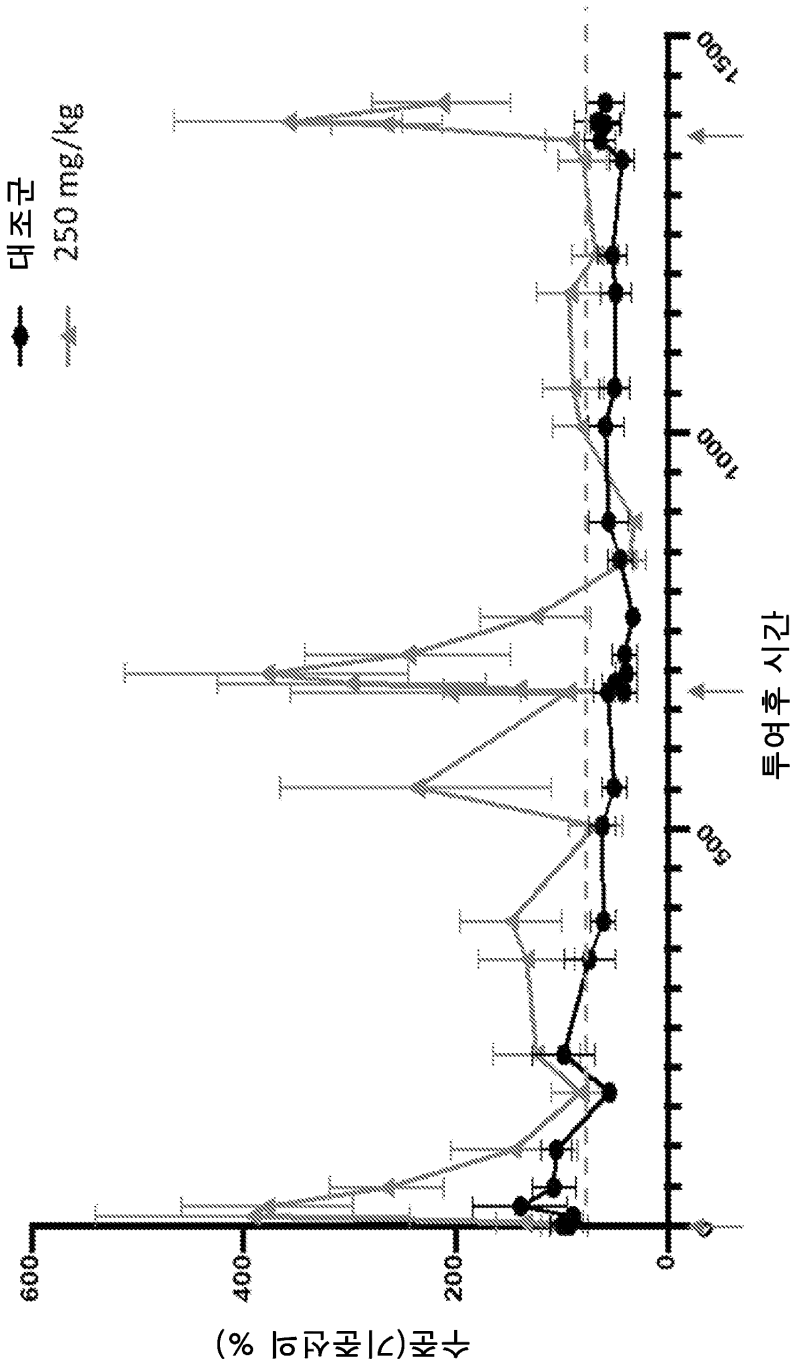
도면10b



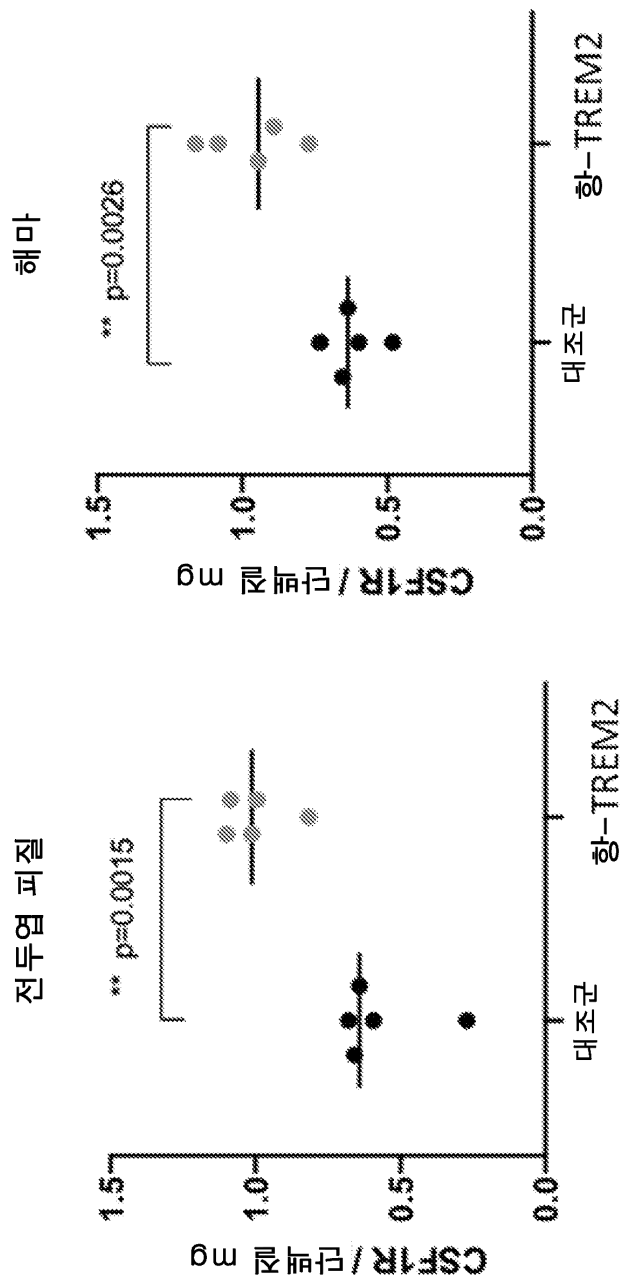
도면11



도면12



도면13



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALECTOR LLC

<120> METHODS OF USE OF ANTI-TREM2 ANTIBODIES

<130> 73502-20035.40

<140> Not Yet Assigned

<141> Concurrently Herewith

<150> US 63/079,810

<151> 2020-09-17

<150> US 63/005,130

<151> 2020-04-03

<160> 145

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 230

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Val Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu

20 25 30

Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys

35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val

50 55 60

Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Trp Asn Gly

65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr

85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser

100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val

115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro

130 135 140

Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser

145 150 155 160

Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu

165 170 175

Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala

Arg Asn Gln Glu Thr Ser Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu Leu Leu Leu
 165 170 175
 Ala Cys Val Leu Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ile Leu Trp Ala
 180 185 190
 Val Ala Arg Gly Arg Gln Lys Pro Gly Thr Pro Val Val Arg Gly Leu
 195 200 205
 Asp Cys Gly Gln Asp Ala Gly His Gln Leu Gln Ile Leu Thr Gly Pro
 210 215 220
 Gly Gly Thr
 225
 <210> 3
 <211> 228

 <212> PRT
 <213> Rattus rattus
 <400> 3
 Met Glu Pro Leu His Val Phe Val Leu Leu Leu Val Thr Glu Leu Ser
 1 5 10 15
 Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu
 20 25 30
 Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Arg His Trp Gly Arg Arg Lys
 35 40 45
 Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ala Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
 50 55 60

 Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Arg Lys Gln Asn Gly
 65 70 75 80
 Ser Thr Val Ile Thr Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr
 85 90 95
 Leu Arg Asn Leu Gln Ala Gly Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
 100 105 110
 Leu Arg Gly Arg Glu Ala Glu Val Leu Gln Lys Val Val Val Glu Val
 115 120 125

Leu Glu Asp Pro Leu Asp Asp Gln Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
 130 135 140
 Glu Glu Ser Glu Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser
 145 150 155 160
 Ser Gln Val Ser Ser Cys Gly Ser Pro Leu Thr Tyr His Leu Pro Pro
 165 170 175
 Lys Glu Pro Ile Arg Lys Asp Leu Leu Pro Thr His Phe His Ser Ser
 180 185 190

 Pro Pro Gly Leu Cys Pro Pro Glu Gln Ala Ser Tyr Ser Gln His Pro
 195 200 205
 Leu Gly Cys Gly Gln Gly Gln Ala Glu Ala Gly Asp Thr Cys Gly Gln
 210 215 220
 Trp Ala Arg Leu
 225
 <210> 4
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> *Macaca mulatta*
 <400> 4
 Met Pro Asp Pro Leu Phe Ser Ala Val Gln Gly Lys Asp Lys Ile Leu
 1 5 10 15
 His Lys Ala Leu Cys Ile Cys Pro Trp Pro Gly Lys Gly Gly Met Glu
 20 25 30
 Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser Gly Ala
 35 40 45
 His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu Gly Gln Ser Leu Gln Val
 50 55 60
 Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys Ala Trp
 65 70 75 80
 Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val Ser Thr
 85 90 95
 His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly Ser Thr

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
 50 55 60

Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Arg Asn Gly
 65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
 85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser
 100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
 115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser
 145 150 155 160

Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu
 165 170 175

Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala
 180 185 190

Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro
 195 200 205

Ser Glu Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu
 210 215 220

Pro Gly Leu Arg Asp Thr
 225 230

<210> 6
 <211> 230
 <212> PRT
 <213> Equus caballus
 <400> 6

Met Glu Pro Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu Ser Val Ala Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Arg Gly His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Arg Ser Leu

<400> 7

Met Glu Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala Glu Leu Ser
 1 5 10 15

Arg Ala His Asn Thr Ser Val Phe Gln Gly Thr Ala Gly Gln Ser Leu
 20 25 30

Arg Val Ser Cys Ser Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
 35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Leu Ser Glu Glu Gly Leu Cys Gln His Val Val
 50 55 60

Ser Thr His Pro Thr Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Arg Asn Gly
 65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
 85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
 100 105 110

Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Lys Lys Val Leu Val Glu Val
 115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Glu Ser Gln Ser Lys Ser Phe Gln Asp Val Gln
 130 135 140

Met Glu His Ser Ile Ser Arg Asn Leu Ser Glu Glu Ser Leu Phe Pro
 145 150 155 160

Pro Thr Ser Thr Leu Phe Leu Leu Ala Cys Val Phe Leu Ser Lys Leu
 165 170 175

Leu Val Ala Ser Ala Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly His Lys Gln
 180 185 190

Arg Thr Ser Pro Ala Gly Gly Leu Asp Cys Gly Arg Asp Pro Gly Asp
 195 200 205

Gln Asp Gln Thr Leu Thr Asp Glu Leu Gly Glu Ser Ser Asp Gln Asp
 210 215 220

Gln Thr Leu Thr Glu Leu Arg Asp Thr
 225 230

<210> 8

<211> 230

<212> PRT

<213>

> *Canis lupus familiaris*

<400> 8

Met Glu Pro Leu Trp Leu Leu Ile Leu Leu Ala Val Thr Glu Leu Ser

1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Met Ala Gly Arg Ser Leu

20 25 30

Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asn Ser Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys

35 40 45

Ala Trp Cys Arg Gln Val Asp Lys Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val

50 55 60

Ser Thr His Arg Ser Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Trp Asn Gly

65 70 75 80

Ser Thr Ala Ile Val Asp Asp Ala Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr

85 90 95

Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser

100 105 110

Leu Tyr Gly Asp Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val

115 120 125

Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Leu Asp Pro Gly Asp Leu Trp Ile Pro

130 135 140

Glu Glu Ser Lys Gly Phe Glu Asp Ala His Val Glu Pro Ser Val Ser

145 150 155 160

Arg Ser Leu Ser Glu Glu Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu

165 170 175

Phe Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ser Lys Phe Leu Ala Ala Ser Ala

180 185 190

Leu Trp Ala Ala Ala Trp Arg Gly Gln Lys Leu Gly Thr Pro Gln Ala

195 200 205

Ser Glu Leu Asp Cys Ser Cys Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly

1 5 10

<210> 14

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 15

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 20 25 30

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 17

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

 20

<210> 18

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

Gly Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 19

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 19

Gly Val Val Met Ala Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 20

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 20

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 21

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthetic Construct

<400> 22

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 23

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 23

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 24

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 24

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 25
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 25

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10
 <210> 26
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 26

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10
 <210> 27
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 29

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 29

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20

25

30

Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro

50

55

60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65

70

75

80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

85

90

95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 30

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 31

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210>

> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 32

Ser Gln Ser Thr Arg Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 33

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 34

Tyr Ala Phe Ser Ser Gln Trp Met Asn

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 35

Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 36

Tyr Ala Phe Ser Ser Asp Trp Met Asn

1 5
<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Synthetic Construct
<400> 37
Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe His
1 5 10 15
Gly

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 38
Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 39
Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 40
<211> 7
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 40

Lys Val Ser Asn Arg Val Ser

1 5

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 41

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 42

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 42

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430
 Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 44

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Gln
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430

Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445

Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 45

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
 20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60

His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 405 410 415

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly Lys
 450
 <210> 46
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 46
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Asp
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe
 50 55 60
 His Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Leu Arg Asn Lys Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 48

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 48

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser
 20 25 30

Asn Ala Tyr Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Val Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 49

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Asp or Glu

<220>

<221> VARIANT

<222> 2, 3

<223> Xaa = Any Amino Acid, and up to two can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 5, 6

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = Leu or Ile

<220>

<221> VARIANT

<222> 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15

<223> Xaa = Any Amino Acid, and up to two can be present or absent

<220>

<221> VARIANT

<222> 17, 18

<223> Xaa = Any Amino Acid

<220>

<221> VARIANT

<222> 19

<223> Xaa = Leu or Ile

<400> 49

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 50

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 51

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 51

Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 52

Ala Arg Trp Asn Gly Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 53

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 54

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 55

Ser Gln Thr Thr His Ala Leu Phe Thr

1 5

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 56

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Asn Tyr Ser Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn His Phe Phe

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ile Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Trp Asn Gly Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

1 5
<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 59

Ile Gly Arg Ser Asp Pro Thr Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu

1 5 10 15

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 60

Val Arg Thr Ser Gly Thr Gly Asp Tyr

1 5

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 61

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 62

Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 63

Ser Gln Thr Thr His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 64

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ser Asp Pro Thr Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Arg Thr Ser Gly Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu

100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr
 130 135 140

<210> 65

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 65

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Thr
 85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 115 120 125

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 130 135 140

<210> 66

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 67

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 68

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 69

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 70

Gly Ala Ser

1

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 71

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 72

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 72

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20

25

30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35

40

45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro

50

55

60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 74

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 75

Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 76

Ala Arg Ile Gly Val Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 77

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 78

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 78

Gly Ala Ser

1

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 79

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 80

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 80

Glu Val Lys Leu Leu Glu Phe Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20

25

30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Arg Ala Pro Glu Trp Leu

35

40

45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Arg

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 82

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 83

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 83

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 84

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 85

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 85

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Lys Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 86

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 86

Gly Ala Ser

1

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 87

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 88

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 88

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Val Tyr Asn Pro
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 89
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 89
 Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Thr Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Lys Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Phe Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gln
 85 90 95
 Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110
 Lys

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

> 90

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 91

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 92

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 93

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Lys Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 94

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 94

Gly Ala Ser

1

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 95

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 96

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 96

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Gln Tyr Asn Pro
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 97

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 97

Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Lys Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gln
 85 90 95
 Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110

Lys

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 98

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 99

Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 100

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 100

Ala Arg Ile Gly Val Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 101

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 102

Gly Ala Ser

1

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 103

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 104

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 104

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Thr

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Val Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 105

Asp Ile Leu Ile Ile Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Ala Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Phe Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gln

85 90 95

Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 106

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 107

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 108

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 109

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 109

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Lys Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> Synthetic Construct

<400> 110

Gly Ala Ser

1

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 111

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 112

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 112

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Gln Tyr Asn Pro
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 113
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic Construct
 <400> 113
 Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Lys Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Met Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Gln
85 90 95
Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
Lys

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 115

Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr

1 5 10

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

Ala Arg Ile Gly Thr Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 117

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 117

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Asn Gln Asp Tyr

1

5

10

<210> 118

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 118

Gly Ala Ser

1

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 119

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1

5

<210> 120

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 120

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Glu Thr Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Thr Lys Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asn Met

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Thr Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Thr Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 121

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 121

Asp Ile Leu Ile Ile Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Ala Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Phe Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val

50 55 60

1 5 10 15

<210

> 125

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 125

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 126

Gly Ala Ser

1

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 127

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 128

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 128

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Asn Lys Val Asn Gly Tyr Arg Thr Glu Tyr Asn Pro
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ile Gln Asn Met
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 129

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 129

Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Asn Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Phe Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Tyr Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 133

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 133

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ser Asn Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 134

Gly Ala Ser

1

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 135

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 136

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 136

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Tyr Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Asn Pro
 50 55 60
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln Asp Met
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Tyr Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 137

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 137

Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Glu Ser Asn Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Phe Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Tyr Arg His Thr Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala His Tyr Tyr Cys Glu Gln
 85 90 95
 Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
 100 105 110

Lys

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 138

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 139

Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Phe Thr Thr

1 5 10

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 140

Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly

1 5 10 15

<210> 141

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 141

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Asn Lys Gln Asp Tyr

1 5 10

<210> 142

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> Synthetic Construct

<400> 142

Gly Ala Ser

1

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 143

Glu Gln Thr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 144

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 144

Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Ala Pro Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Phe Thr Thr Glu Tyr Asn Pro

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Gln His Met

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Ile Asn Asn Gly Gly Ser Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 145

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 145

Asp Ile Leu Ile Asn Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Thr Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Glu Asn Lys Gln Asp Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

