



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월20일  
(11) 등록번호 10-2769231  
(24) 등록일자 2025년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
C07K 16/2803 (2013.01)  
A61P 25/28 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7031793  
(22) 출원일자(국제) 2018년08월02일  
심사청구일자 2021년08월02일  
(85) 번역문제출일자 2019년10월28일  
(65) 공개번호 10-2020-0033794  
(43) 공개일자 2020년03월30일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/045068  
(87) 국제공개번호 WO 2019/028292  
국제공개일자 2019년02월07일  
(30) 우선권주장  
62/541,019 2017년08월03일 미국(US)  
62/636,095 2018년02월27일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02017062672 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
알렉터 엘엘씨  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
스위트 600 오이스터 포인트 블러바드 131  
(72) 발명자  
스와베, 티나  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터  
엘엘씨 내  
브라운, 에릭  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코  
오이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터  
엘엘씨 내  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 35 항

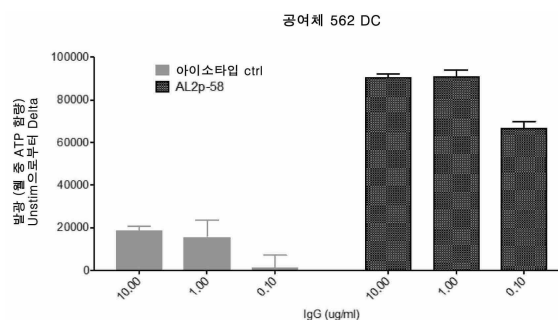
심사관 : 김윤선

## (54) 발명의 명칭 항-TREM2 항체 및 이의 사용 방법

## (57) 요약

본 개시내용은 일반적으로, TREM2 단백질, 예를 들어, 포유동물 TREM2 또는 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 항체, 예를 들어, 단클론성 항체, 항체 단편, 등을 포함하는 조성물, 및 필요한 개체에서, 위험을 예방하고, 감소시키거나 개체를 치료하는데 있어서 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도8c



(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/71 (2013.01)

C07K 2317/75 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

**콩, 필립**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오  
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘  
엘씨 내

**타시, 일라리아**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오  
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘  
엘씨 내

**리, 승주**

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌 프란시스코 오  
이스터 포인트 블러바드 131 스위트 600 알렉터 엘  
엘씨 내

**로젠탈, 아르논**

미국 94062 캘리포니아주 우드사이드 노르만디 레  
인 150

**페찰, 로버트**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7  
아디맘 엘엘씨 내

**닐슨, 벨스 피.**

미국 03766 뉴햄프셔주 레바논 루센트 드라이브 7  
아디맘 엘엘씨 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

TREM2 단백질에 결합하는 항체로서, 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 포함하고, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)를 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)를 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)를 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 131)를 포함하고, 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)를 포함하는, 항체.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

#### 청구항 3

TREM2 단백질에 결합하는 항체로서, 상기 항체는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는

서열번호: 198의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

서열번호: 199의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

서열번호: 200의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

서열번호: 201의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 항체.

#### 청구항 5

TREM2 단백질에 결합하는 항체로서, 상기 항체는

(a) 서열번호: 200의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 또는

(b) 서열번호: 201의 아미노산을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄

를 포함하는, 항체.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 청구항 3 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것인, 항체.

#### 청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 항체는 IgG 부류의 것이고, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는, 항체.

#### 청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 항체는 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S,

E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 잔기 위치에서의 Fc 영역 중 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 카뎀 넘버링에 따른 것인, 항체.

#### 청구항 9

청구항 8에 있어서,

- (a) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, L234A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (b) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (c) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (d) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (e) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (f) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (g) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (h) 상기 Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (i) 상기 Fc 영역은 위치 C127S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (j) 상기 Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나; 또는
- (k) 상기 Fc 영역은 서열번호: 146-156으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 항체.

#### 청구항 10

TREM2 단백질에 결합하는 항체로서, 상기 항체는

- (a) HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)를 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)를 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)를 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 131)를 포함하고, 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)를 포함하고, 상기 항체는 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함하는 IgG1 아이소타입을 갖고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (b) 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 항체는 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 영역을 포함하는 IgG1 아이소타입을 갖고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나;
- (c) 서열번호: 200의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하거나; 또는
- (d) 서열번호: 201의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄, 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 항체.



#### 청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 TREM2 단백질은 인간 단백질인, 항체.

#### 청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 TREM2 단백질은 야생형 단백질인, 항체.

#### 청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 TREM2 단백질은 자연 발생 변이체인, 항체.

#### 청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 TREM2, 인간 TREM2의 자연 발생 변이체, 및 인간 TREM2의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편인, 항체.

#### 청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 항체 단편은 인간 TREM2, 인간 TREM2의 자연 발생 변이체, 및 인간 TREM2의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 제2 항체 단편에 가교결합되는 것인, 항체.

#### 청구항 16

청구항 14에 있어서, 상기 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv 또는 scFv 단편인, 항체.

#### 청구항 17

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 단클론성 항체인, 항체.

#### 청구항 18

청구항 1 및 청구항 10 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화된 항체인, 항체.

#### 청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중특이적 항체이고, 상기 제1 항원은 인간 TREM2 또는 그것의 자연 발생 변이체이고, 상기 제2 항원은

(a) 혈액-뇌-장벽을 가로지른 수송을 촉진하는 항원;

(b) 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페네트라틴, 폴리-아르기닌 펩타이드, 안지오펩타이드, 및 ANG1005로 구성된 군으로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로지른 수송을 촉진하는 항원;

(c) 질환 유발 펩타이드 또는 단백질, 또는 질환 유발 핵산으로 구성된 군으로부터 선택된 질환 유발 체제로서, 상기 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복-확장 RNA이고, 질환 유발 단백질은 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독물 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이뇨 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔룰린, 케라토에피텔린, 시스 타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드로 구성된 군으로부터 선택됨;

(d) 면역 세포 상에서 발현된 리간드 및/또는 단백질로서, 상기 리간드 및/또는 단백질은 CD40, OX40, ICOS,

CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스파티딜세린으로 구성된 군으로부터 선택됨; 또는

(e) 1종 이상의 종양 세포 상에서 발현된 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질인, 항체.

#### 청구항 20

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 TREM2 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2 둘 모두에 특이적으로 결합하는, 항체.

#### 청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 항체는 50 nM 내지 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만인 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 해리 상수 ( $K_D$ )를 가지며, 상기  $K_D$ 는 25 °C의 온도에서 결정되는, 항체.

#### 청구항 22

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체의 친화도보다 적어도 10 배 더 높거나; 또는 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 10 배 더 높은 친화도로 일차 인간 면역 세포에 결합하는, 항체.

#### 청구항 23

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 대조군 IgG1 항체의 양보다 더 큰 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화하는, 항체.

#### 청구항 24

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 대조군 IgG1 항체보다 더 큰 정도로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시키는, 항체.

#### 청구항 25

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 대조군 IgG1 항체보다 더 낮은 생체내 반감기를 갖는, 항체.

#### 청구항 26

청구항 1에 있어서, 상기 항체는 인간 대조군 IgG1 항체에 비해 적어도 25%까지 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시키는, 항체.

#### 청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 항체는 절단을 차단하고/거나 내재화를 유도함으로써 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시키는, 항체.

#### 청구항 28

청구항 1 내지 3, 5, 10 내지 17, 및 19 내지 27 중 어느 한 항의 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산.

#### 청구항 29

청구항 28의 핵산을 포함하는 벡터.

#### 청구항 30

청구항 29의 벡터를 포함하는 단리된 숙주세포.

#### 청구항 31

TREM2에 결합하는 항체를 생산하는 방법으로서, 청구항 30의 세포를 배양함으로써, 항체를 생산하는 것을 포함하는, 방법.

#### 청구항 32

청구항 31에 있어서, 상기 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 33

청구항 31의 방법에 의해 생산된 TREM2에 결합하는 단리된 항체.

#### 청구항 34

치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 인지 결손, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 다발성 경화증, 만성 결장염, 궤양성 대장염, 및 암으로 구성된 군으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나, 또는 그것을 가지고 있는 개체를 치료하기 위한, 청구항 1 내지 3, 5, 10 내지 17, 및 19 내지 27 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 손상은 알츠하이머병인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 36

삭제

#### 청구항 37

삭제

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

삭제

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

삭제

#### 청구항 42

삭제

#### 청구항 43

삭제

#### 청구항 44

삭제

#### 청구항 45

삭제

#### 청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본원은 미국 가출원 번호 62/541,019(2017년 8월 3일 출원) 및 62/636,095 (2018년 2월 27일 출원)의 이점을 주장하며, 이들은 전체적으로 참고로 편입되어 있다.

[0003] ASCII 텍스트 파일에 대한 서열목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일에 대한 하기 제출의 내용은 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입되어 있다: 컴퓨터 판독가능한 형태 (CRF)의 서열목록 (파일명: 735022001840SEQLIST.TXT, 기록일: 2018년 8월 2일, 크기: 238 KB).

[0005] 본 개시내용의 분야

[0006] 본 개시내용은 항-TREM2 항체 및 그와 같은 항체의 치료 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0007] 골수 세포-2 (TREM2) 상에서 발현된 유발성 수용체는 예를 들어, 골수 계열 세포 상에서 발현된 면역글로불린-유사 수용체이다.

[0008] TREM2 활성화는 질환, 장애, 및 병태, 예컨대 전두측두 치매 (FTD), 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌졸중/허혈성 뇌 손상, 다발성 경화증, 및 나수-하코라 질환과 연루되어 왔다 (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; 및 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; 및 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; 및 Neumann, H 등, (2013) N Engl J Med 368: 182-184; 및 Wang Y, Cell. 2015; 160(6):1061-71).

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0009] 따라서, 줄어든 TREM2 활성과 연관된 질환, 장애, 및 병태를 치료하기 위한 치료적 항-TREM2 항체가 필요하다.
- [0010] 특허 출원 및 공개를 포함하는, 본 명세서에서 인용된 모든 참조문헌은 참고로 그 전문이 이로써 편입된다.

### 과제의 해결 수단

- [0011] 본 개시내용은 일반적으로 항체, 예를 들면, 단클론성, 키메라성, 인간화된 항체, 항체 단편, 등 (이는 TREM2 단백질, 예를 들면, 포유동물 TREM2 (예를 들면, 임의의 비-인간 포유동물) 또는 인간 TREM2에 특이적으로 결합함)을 포함하는 조성물, 및 그와 같은 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.
- [0012] 본 개시내용의 특정 양태는, 적어도 부분적으로, 개선된 친화도 및 기능적 특성을 갖는 항-TREM2 항체의 확인을 기반으로 한다. 놀랍게도, 항-TREM2 항체의 기능적 특성은 친화도의 증가로부터 예측가능하지 않다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 약 1-배 더 높은 친화도로 인간 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2 둘 모두에 결합한다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체 (예를 들어, 항체 AL2p-h50); 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체 (예를 들어, 항체 AL2p-h77); 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체 (예를 들어, 항체 AL2). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 약 10 배 더 높은 친화도로 일차 인간 면역 세포에 결합한다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 약 1-배 더 높은 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화한다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 더 높은 정도로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시킨다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 개선된 생체내 반감기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 생체내에서 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 가용성 TREM2를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 가용성 TREM2는 10, 20, 30, 40, 50 또는 60% 중 약 임의의 것으로 줄어든다.
- [0013] 따라서, 본 개시내용의 특정 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 식 I: YAFX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>WMN (여기서 X<sub>1</sub>는 S 또는 W이고, X<sub>2</sub>는 S, L, 또는 R이고, 그리고 X<sub>3</sub>는 S, D, H, Q, 또는 E임)에 따른 서열 (서열번호: 121)을 포함하는 HVR-H1; 식 II: RIYPGX<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>TNYAX<sub>3</sub>KX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>G (여기서, X<sub>1</sub>는 D, G, E, Q, 또는 V이고, X<sub>2</sub>는 D 또는 Q이고, X<sub>3</sub>는 Q, R, H, W, Y, 또는 G이고, X<sub>4</sub>는 F, R, 또는 W이고, 그리고 X<sub>5</sub>는 Q, R, K, 또는 H임)에 따른 서열 (서열번호: 122)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III: ARLLRNX<sub>1</sub>PGX<sub>2</sub>SYAX<sub>3</sub>DY (여기서, X<sub>1</sub>는 Q 또는 K이고, X<sub>2</sub>는 E, S, 또는 A이고, 그리고

$X_3$ 는 M 또는 H임)에 따른 서열 (서열번호: 123)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함하고, 그리고 상기 항체는 YAFSSSWMN (서열번호: 124)의 서열을 포함하는 HVR-H1, RIYPGDGDTNYAQKFQG (서열번호: 125)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다. 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 식 IV:  $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$  (여기서,  $X_1$ 는 S 또는 T이고,  $X_2$ 는 Q, R, 또는 S이고,  $X_3$ 는 V 또는 I이고, 그리고  $X_4$ 는 G, R, W, Q, 또는 A임)에 따른 서열 (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1; 식 V:  $KVSNRX_1S$  (여기서,  $X_1$ 는 F, R, V, 또는 K임)에 따른 서열 (서열번호: 128)을 포함하는 HVR-L2; 및 식 V:  $SQSTRVPYT$  (서열번호: 129)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 그리고 상기 항체는 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 HVR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및  $SQSTRVPYT$  (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다. 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 식 I:  $YAFX_1X_2X_3WMN$  (여기서  $X_1$ 는 S 또는 W이고,  $X_2$ 는 S, L, 또는 R이고, 그리고  $X_3$ 은 S, D, H, Q, 또는 E임)에 따른 서열 (서열번호: 121)을 포함하는 HVR-H1; 식 II:  $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$  (여기서,  $X_1$ 는 D, G, E, Q, 또는 V이고,  $X_2$ 는 D 또는 Q이고,  $X_3$ 는 Q, R, H, W, Y, 또는 G이고,  $X_4$ 는 F, R, 또는 W이고, 그리고  $X_5$ 는 Q, R, K, 또는 H임)에 따른 서열 (서열번호: 122)을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III:  $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$  (여기서,  $X_1$ 는 Q 또는 K이고,  $X_2$ 는 E, S, 또는 A이고, 그리고  $X_3$ 는 M 또는 H임)에 따른 (서열번호: 123)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 식 IV:  $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$  (여기서,  $X_1$ 는 S 또는 T이고,  $X_2$ 는 Q, R, 또는 S이고,  $X_3$ 는 V 또는 I이고, 그리고  $X_4$ 는 G, R, W, Q, 또는 A임)에 따른 서열 (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1; 식 V:  $KVSNRX_1S$  (여기서,  $X_1$ 는 F, R, V, 또는 K임)에 따른 서열 (서열번호: 128)을 포함하는 HVR-L2; 및 서열:  $SQSTRVPYT$  (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 그리고 상기 항체는 YAFSSSWMN (서열번호: 124)의 서열을 포함하는 HVR-H1, RIYPGDGDTNYAQKFQG (서열번호: 125)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 HVR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및  $SQSTRVPYT$  (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다.

[0014] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 서열번호: 132 및 136으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호: 133, 135, 137, 및 141로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열번호: 126 및 138로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H3; 및/또는 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 130, 139, 142, 및 144로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열번호: 131, 134, 및 140로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열번호: 129의 서열을 포함하는 HVR-L3. 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 132의 서열을 포함하는 HVR-H1; 서열번호: 133, 135, 및 141로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 서열번호: 126의 서열을 포함하는 HVR-H3를 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: 130, 142, 및 144로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L1; 서열번호: 131 및 134로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열번호: 129의 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0015] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3를 포함한다: 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 2A 내지 2C에서 나타냄). 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 하기의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-

L3를 포함한다: 항체 AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 3A 내지 3C에서 나타냄). 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 하기의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3를 포함한다: 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 2A 내지 2C에서 나타냄); 그리고 경쇄 가변 영역은 하기의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3를 포함한다: 항체 AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 3A 내지 3C에서 나타냄). 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 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 포함하고, 상기 항체는 하기의 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함한다: 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 2A 내지 2C 및 3A 내지 3C에서 나타냄).

[0016] 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하되, 상기 VH FR1은 서열번호: 9-11로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VH FR2는 서열번호: 12 및 13으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VH FR3은 서열번호: 14 및 15로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 그리고 상기 VH FR4는 서열번호: 16의 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하되, 상기 VL FR1은 서열번호: 17-20으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VL FR2는 서열번호: 21 및 22로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VL FR3은 서열번호: 23 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 그리고 상기 VL FR4는 서열번호: 25 및 26으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 27-71 및 91로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 92-113 및 118로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 상기 항체는 하기의 중쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 6A에서 나타냄); 및/또는 상기 항체는 하기의 경쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38,



[illegible]



하고, 그리고 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)를 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGEGDTNYAGKFQG (서열번호: 143)을 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 142)을 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 131)을 포함하고, 그리고 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)를 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)을 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)을 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 131)을 포함하고, 그리고 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)를 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYARKFQG (서열번호: 133)을 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)을 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 134)을 포함하고, 그리고 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 HVR-H1은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)를 포함하고, 상기 HVR-H2는 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)을 포함하고, 상기 HVR-H3은 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하고, 상기 HVR-L1은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)을 포함하고, 상기 HVR-L2는 아미노산 서열 KVSNRFS (서열번호: 131)을 포함하고, 그리고 상기 HVR-L3은 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함한다.

[0017] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 그리고 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0018] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SDWMN (서열번호: 196)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGEGDTNYARKFHG (서열번호: 137)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNKPGESYAMDY (서열번호: 197)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RTSQSLVHSNAYTYLH (서열번호: 139)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRVS (서열번호: 140)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SDWMN (서열번호: 196)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGEGDTNYARKFHG (서열번호: 137)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNKPGESYAMDY (서열번호: 197)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 그리고 경쇄 가변 영역은 RTSQSLVHSNAYTYLH (서열번호: 139)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRVS (서열번호: 140)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0019] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 카뎀 LLRNQPGESYAMDY (서열번호:

195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 그리고 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0020]

본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGDTNYARKFQG (서열번호: 133)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGDTNYARKFQG (서열번호: 133)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 그리고 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0021]

본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 카뎀 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGDTNYARKFQG (서열번호: 141)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNQYTYLH (서열번호: 142)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 134)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SQWMN (서열번호: 194)의 서열을 포함하는 CDR-H1, RIYPGGDTNYARKFQG (서열번호: 141)의 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 LLRNQPGESYAMDY (서열번호: 195)의 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고; 그리고 경쇄 가변 영역은 RSSQSLVHSNQYTYLH (서열번호: 142)의 서열을 포함하는 CDR-L1, KVSNRFS (서열번호: 134)의 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0022]

본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 27-71 및 91로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 92-113 및 118로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 상기 항체는 하기의 중쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 6A에서 나타냄); 및/또는 상기 항체는 하기의 경쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62 (표 7A에서 나타냄). 일부 구현예에서: (a) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하고/거나, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하고; (b) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하고; (c) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하고; (d) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함하고; (e) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함하고; (f) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하고; 또는 (g) 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는

서열번호: 146-156로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 146의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 198-213로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 서열번호: 214-218로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 198 및 199로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 200 및 201로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 202 및 203로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 204 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 206 및 207로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 208 및 209로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 218의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 210 및 211로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 218의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 212 및 213로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0023] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하고/거나, 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 11의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 27, 56 및 72-90로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 92, 104, 및 114-117로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 상기 항체는 하기의 중쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 또는 AL2p-h90 (표 6A에서 나타냄); 및/또는 상기 항체는 하기의 경쇄 가변 영역을 포함한다: 항체 AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 또는 AL2p-h90 (표 7A에서 나타냄).

[0025] 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2 단백질에 결합하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 198-213로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및/또는 서열번호: 214-218로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 198 및 199로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 214의 아미노



산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 200 및 201로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 214의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 202 및 203로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 204 및 205로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 215의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 206 및 207로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 216의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 208 및 209로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 218의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 210 및 211로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 218의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 212 및 213로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호: 217의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.

[0026]

이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류의 것이고, 그리고 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 잔기 위치에서의 Fc 영역 중 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 카바트 넘버링에 따른 것이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서: (a) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (b) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (c) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (d) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (e) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (f) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (g) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (h) 상기 Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (i) 상기 Fc 영역은 위치 C127S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (j) 상기 Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이거나; 또는 (k) 상기 Fc 영역은 서열번호: 146-156으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 146의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 147의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 148의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 149의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 150의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 151의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 152의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 153의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 154의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 서열번호: 156의 아미노산 서열을 포함한다.

[0027]

이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, TREM2 단백질은 인간 단백질이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, TREM2 단백질은 야생형 단백질이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, TREM2 단백질은 자연 발생 변이체이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 TREM2, 인간 TREM2의 자연 발생 변이체, 및 인간 TREM2의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 항체 단편이고, 그리고 선택적으로 상기 항체 단편은 인간 TREM2, 인간 TREM2의 자연 발생 변이체, 및 인간 TREM2의 질환 변이체로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 인간 단백질에 결합하는 제2 항체 단편에 가교결합된다. 이전의 구현예 중 임의의

것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 단편은 Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv 또는 scFv 단편이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 단클론성 항체이다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체이다.

[0028]

이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중 특이적 항체이고, 상기 제1 항원은 인간 TREM2 또는 자연 발생 그것의 변이체이고, 그리고 상기 제2 항원은 하기이다: (a) 혈액-뇌-장벽을 가로지른 수송을 촉진하는 항원; (b) 하기로 구성된 군으로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로지른 수송을 촉진하는 항원: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페넨트라틴, 폴리-아르기닌 펩타이드, 안지오펙타이드, 및 ANG1005; (c) 질환 유발 펩타이드 또는 단백질, 또는 질환 유발 핵산으로 구성된 군으로부터 선택된 질환 유발 제제, 상기 질환 유발 핵산은 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복-확장 RNA이고, 상기 질환 유발 단백질은 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 이의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독 틀 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔룰린, 케라토피테린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복-연관된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드; (d) 면역 세포 상에서 발현된 리간드 및/또는 단백질로서, 상기 리간드 및/또는 단백질은 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스포티딘세린으로 구성된 군으로부터 선택됨; 및 (e) 하나 이상의 종양 세포 상에서 발현된 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질로 구성된 군으로부터 선택된다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 TREM2 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2 둘 모두에 특이적으로 결합한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 1-배 더 낮거나; 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 1-배 더 낮은 인간 TREM2 및/또는 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 해리 상수 ( $K_D$ )를 갖는다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 약 9  $\mu$ m 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만인 인간 TREM2에 대한 해리 상수 ( $K_D$ )를 가지며, 상기  $K_D$ 는 대략 25  $^{\circ}$ C의 온도에서 결정된다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 약 50 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만인 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 해리 상수 ( $K_D$ )를 가지며, 상기  $K_D$ 는 대략 25  $^{\circ}$ C의 온도에서 결정된다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체의 친화도보다 적어도 10 배 더 높거나; 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 10 배 더 높은 친화도로 일차 인간 면역 세포에 결합한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 1-배 더 크거나; 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 적어도 1-배 더 큰 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 더 크거나; 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체보다 더 큰 정도로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시킨다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 대조군 IgG1 항체보다 더 낮은 생체내 반감기를 갖는다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 인간 대조군 IgG1 항체의 양보다 적어도 25% 더 큰 양까지 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 절단을 차단하고, 하나 이상의 메탈로프로테아제를 억제하고/거나, 내재화를 유도함으로써 생체내

가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 가용성 TREM2는 10, 20, 30, 40, 또는 50% 중 약 임의의 것까지 줄어든다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 TREM2에 결합하기 위해 하기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁한다: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, AL2p-h90, 및 이들의 임의의 조합. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 하기로 구성된 군으로부터 선택된 항체와 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 1의 아미노산 잔기 149-157내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 이전의 구현예 중 임의의 것과 조합될 수 있는 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 1의 E151, D152, 및 E156로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다.

[0029] 본 개시내용의 다른 양태는 이전의 구현예 중 임의의 하나의 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 핵산에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 양태는 이전의 구현예 중 임의의 하나의 핵산을 포함하는 벡터에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 양태는 이전의 구현예 중 임의의 하나의 벡터를 포함하는 단리된 숙주세포에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 양태는 TREM2에 결합하는 항체를 생산하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 이전의 구현예 중 임의의 하나의 세포를 배양함으로써 상기 항체가 생산되는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 세포에 의해 생산된 항체를 회수하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 양태는 이전의 구현예 중 임의의 하나의 방법에 의해 생산된 TREM2에 결합하는 단리된 항체에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 양태는 이전의 구현예 중 임의의 하나의 항체 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0030] 본 개시내용의 다른 양태는 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 나수-하코라 질환, 인지 결손, 기억 상실, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 다발성 경화증, 만성 결장염, 궤양성 대장염, 및 암으로 구성된 군으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하고, 그 위험을 감소시키거나, 또는 그것을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법에 관한 것이고, 상기 방법은 치료가 필요한 개체에게 이전의 구현예의 항체의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 손상은 알츠하이머병이다.

[0031] 본 개시내용의 다른 양태는 Fc 영역을 포함하는 항체에 관한 것이고, 상기 항체는 위치 E430G에서의 아미노산 치환 및 L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 잔기 위치에서의 Fc 영역 중 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 카밧 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서: (a) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (b) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (c) 상기 Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (d) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (e) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (f) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이고; (g) 상기 Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU



넘버링에 따른 것이고; 그리고 (h) 상기 Fc 영역은 서열번호: 146-156으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체와 비교시, 활성화 보체 없이 클러스터링을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 상기 항체에 의해 특이적으로 결합된 표적 중 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 TREM2에 결합한다.

[0032]

본 명세서에 기재된 다양한 구현예의 특성 중 하나, 일부 또는 전부는 조합되어 본 발명의 다른 구현예를 형성할 수 있음을 이해해야한다. 본 발명의 이들 및 다른 양태는 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 본 발명의 이들 및 다른 구현예들은 이어지는 상세한 설명에 의해 추가로 기술된다.

### 도면의 간단한 설명

[0033]

**도 1A**는 Fc 변이체 항-TREM2 항체의 증가된 효능적 활성을 도시한다. 항-TREM2 항체의 Fc 변이체로 6h 배양 후 루시퍼라제 활성. **도 1B**는 Fc 변이체 항-TREM2 항체의 증가된 효능적 활성을 도시한다. 1:1 비에서 BWZ 리포터 세포 및 THP-1 세포로 Fc 변이체 항체의 6시간 공동-배양 후 루시퍼라제 활성.

**도 2A**는 Fc 변이체 항-TREM2 항체에 의해 유도된 C3b 침착을 도시한다. 10  $\mu$ g/mL에서 인간 IgG1 아이소타입 대 조균 항체에 대한 AL2p Fc 변이체에 의한 HEK 발현 TREM2 세포주 상에 C3b 침착의 배수 변화. **도 2B**는 Fc 변이체 항-TREM2 항체에 의해 유도된 C3b 침착을 도시한다. 그것의 친계 IgG1 Fc 변이체에 대한 열거된 Fc 돌연변이를 갖는 AL2p 친화도 성숙된 변이체에 의한 C3b 침착의 배수 변화.

**도 3A**는 가용성 항-TREM2 항체의 증가된 활성을 도시한다. **도 3B**는 플레이트 결합된 항-TREM2 항체의 증가된 활성을 도시한다. **도 3C**는 친계 인간화된 항체 AL2p-h50 (h50), 친계 인간화된 항체 AL2p-77 (h77), 및 친계 쥐과 항체 AL2p (AL2p msIgG1 모체) 클론 (흑색 막대)에 비교된 5  $\mu$ g/ml에서 결합된 친화도 성숙된 항-TREM2 항체 플레이트 (회색 막대)의 리포터 활성을 도시한다. 흑색 외곽선을 갖는 회색 막대의 클론은 상이한 아미노산 치환을 함유하는 AL2p-h50 항체 변이체를 나타낸다.

**도 4A**는 가용성 항-TREM2 항체의 증가된 활성을 도시한다. **도 4B**는 플레이트 결합된 항-TREM2 항체의 증가된 활성을 도시한다.

**도 5A**는 항-TREM2 또는 대조군 항체로 인큐베이션에 의해 공여체 534로부터 원발성 인간 수지상 세포에 의해 48h에 걸쳐 분비된 sTREM2를 도시한다. **도 5B**는 항-TREM2 또는 대조군 항체로 인큐베이션에 의해 공여체 535로부터 원발성 인간 수지상 세포에 의해 48h에 걸쳐 분비된 sTREM2를 도시한다.

**도 6A**는 항-TREM2 또는 대조군 항체로 공여체 534의 원발성 인간 수지상 세포의 인큐베이션에 의해 세포 수에서 변화가 없다는 것을 도시한다. **도 6B**는 항-TREM2 또는 대조군 항체로 공여체 535의 원발성 인간 수지상 세포의 인큐베이션에 의해 세포 수에서 변화가 없다는 것을 도시한다.

**도 7A**는 15mg/kg TREM2 항체 AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1 또는 대조군 huIgG1의 단일 주사시 기준선 수준의 %로서 혈장 sTREM2를 도시한다. **도 7B**는 15mg/kg TREM2 항체 AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG 또는 대조군 huIgG1의 단일 주사시 기준선 수준의 %로서 혈장 sTREM2를 도시한다. **도 7C**는 15mg/kg TREM2 항체 AL2p-61 huIgG1 PSEG, AL2p-47 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 또는 대조군 huIgG1의 단일 주사시 기준선 수준의 %로서 혈장 sTREM2를 도시한다. **도 7D**는 20mg/kg TREM2 항체 AL2p msIgG1, T21-9 msIgG1 또는 대조군 msIgG1의 단일 주사시 ng/ml로 혈장 sTREM2를 도시한다.

**도 8A 및 도 8B**는 48 시간 동안 플레이트 결합된 TREM2 항체 대 대조군 IgG로 하나의 공여체로부터의 원발성 인간 대식세포 (**도 8A**) 또는 인간 일차 수지상 세포 (**도 8B**)의 자극 후 (세포상 ATP에서의 증가로) 증가된 생존력

을 묘사한다. 도 8C, 도 8D, 도 8E, 및 도 8F는 48 시간 동안 가용성 AL2p-58 huIgG1 대 대조군 인간 IgG1로 2개의 공여체의 원발성 인간 수지상 세포 (도 8C 및 도 8D) 또는 2개의 공여체의 인간 일차 대식세포 (도 8E 및 도 8F)의 자극 후 (세포상 ATP에서의 증가로) 증가된 생존력을 묘사한다.

도 9는 AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG 또는 대조군 huIgG1로 WT 또는 TREM2 Bac-Tg 마우스 중 어느 하나의 치료에 의한 복막 대식세포에서 Dap12 인산화의 웨스턴 블랏 분석을 도시한다. 세포 용해물은 항-TREM2로 면역침강되었다; 밴드의 최상부 세트는 포스포티로신 항체로 염색을 나타내고 최하부 세트는 총 인간 TREM2 수준을 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 일반적인 기술

본 명세서에서 기재된 또는 언급된 기술 및 절차는 일반적으로 양호하게 이해되고 당해 분야의 숙련가에 의한 종래의 방법론, 예컨대, 예를 들면, 하기에 기재된 널리 이용된 방법론을 이용하여 통상적으로 사용된다: Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, 등 eds., (2003)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D.Hames and G.R.Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I.Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J. E.Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I.Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J. P. Mather and P.E.Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J. B.Griffiths, and D.G.Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M.Weir and C.C.Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J. M.Miller and M.P.Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 등, eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J. E.Coligan 등, eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P.Travers, 1997); *Antibodies* (P.Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D.Catty., ed., IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P.Shepherd and C.Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E.Harlow and D.Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M.Zanetti and J. D.Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); 및 *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T.DeVita 등, eds., J. B.Lippincott Company, 1993).

### 정의

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "예방하는"은 개체에서 특정한 질환, 장애, 또는 병태의 발생 또는 재발에 대하여 예방 제공을 포함한다. 개체는 그와 같은 질환, 장애, 또는 병태 발생의 위험에 처하거나, 특정한 질환, 장애, 또는 병태에 취약, 민감할 수 있지만, 질환, 장애, 또는 병태로 아직 진단되지 않았다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 특정한 질환, 장애, 또는 병태 발생의 "위험에 처한" 개체는 검출가능한 질환 또는 질환의 증상을 가질 수 있거나 그렇지 않을 수 있고, 본 명세서에서 기재된 치료 방법에 앞서 검출가능한 질환 또는 질환의 증상을 표시할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. "위험에 처한"은 개체가 당해 분야에서 공지된 바와 같이 특정한 질환, 장애, 또는 병태의 발생과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인, 1종 이상의 위험 인자를 갖는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 하나 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자 중 하나 이상이 없는 개체보다 특정한 질환, 장애, 또는 병태 발생의 더 높은 개연성을 갖는다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 임상 병리학의 경과 동안 치료받는 개체의 자연 경과를 변경하기 위해 설계된 임상 개입을 지칭한다. 치료의 바람직한 효과는 진행 속도 감소, 병리적 상태의 완화 또는 일시적 완화, 및 특정한 질환, 장애, 또는 병태의 차도 또는 개선된 예측을 포함한다. 예를 들면, 특정한 질환, 장애, 또는 병태와 관련된 1종 이상의 증상이 완화 또는 제거되면, 개체는 성공적으로 "치료된다".

"유효량"은 요망된 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해, 필요한 기간 동안 그리고 복용량에서, 적어도 유효량을 지칭한다. 유효량은 1종 이상의 투여에서 제공될 수 있다. 본 명세서에서 유효량은 인자 예컨대 질환 상태, 연령, 성별, 및 개체의 중량, 그리고 개체에서 요망된 반응을 유도하는 치료의 능력에 따라 다양할 수 있다. 유효량은 또한 치료의 임의의 독성 또는 유해한 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 뛰어난 것이다. 예방



적 용도에 대하여, 유익한 또는 요망된 결과는 결과 예컨대 위험 제거 또는 감소, 중증도 감소, 또는 질환, 그것의 합병증 및 질환의 발생 동안 나타나는 중간 병리적 표현형의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상을 포함하는, 질환의 개시 지연을 포함한다. 치료 용도에 대하여, 유익한 또는 요망된 결과는 임상 결과 예컨대 질환에서 비롯하는 1종 이상의 증상 감소, 질환을 앓고 있는 이들의 삶의 질 증가, 질환을 치료하기 위해 요구된 다른 약물의 용량 감소, 예컨대 표적화를 통한 또 다른 약물의 효과 향상, 질환의 진행 지연, 및/또는 생존 연장을 포함한다. 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 어느 한쪽 직접적으로 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하는데 충분한 양이다. 임상 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 유효량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 함께 달성될 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "유효량"은 1종 이상의 치료제 투여의 맥락에서 고려될 수 있고, 단일 제제는, 1종 이상의 다른 제제와 함께, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나, 달성되면, 유효량으로 제공되는 것으로 고려될 수 있다.

[0041] 치료, 예방, 또는 위험의 감소를 위한 "개체"는 인간, 가정용 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠, 또는 애완 동물, 예컨대 개, 말, 토끼, 소, 돼지, 햄스터, 게르빌루스쥐, 마우스, 흰담비, 랫트, 고양이, 및 기타 동종의 것을 포함하는 포유동물로서 분류된 임의의 동물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 개체는 인간이다.

[0042] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 또 다른 화합물 또는 조성물과 "함께" 투여는 동시 투여 및/또는 상이한 시간에 투여를 포함한다. 함께 투여는 또한, 상이한 투약 빈도 또는 간격에서 포함하는, 및 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 이용하는, 별도의 조성물로서 투여 또는 공-제형으로서 투여를 포함한다.

[0043] 용어 "면역글로불린" (Ig)는 본 명세서에서 "항체"와 상호교환적으로 사용된다. 본 명세서에서 용어 "항체"는 가장 넓은 의미에서 사용되고 이들이 요망된 생물학적 활성을 나타내는 한 적어도 2종의 온전한 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체 (예를 들면, 이중특이적 항체)를 구체적으로 포함한다.

[0044] 염기성 4-사슬 항체 유닛은 2 동일한 경 (L) 쇄 및 2 동일한 중 (H) 쇄로 구성되는 헤테로사량체 당단백질이다. 함께  $V_H$  및  $V_L$ 의 짝짓기는 단일 항원-결합 부위를 형성한다. 항체의 상이한 부류의 구조 및 특성에 대하여, 참고, 예를 들면, *Basic and Clinical Immunology*, 8th ed., Daniel P.Stites, Abba I.Terr and Tristram G.Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, page 71 and Chapter 6.

[0045] 임의의 척추동물 종으로부터 L 쇄는, 그것의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여, 카파 ("κ") 및 람다 ("λ")로 불리는, 2 명확히 구별되는 유형 중 하나로 배정될 수 있다. 그것의 중쇄 (CH)의 불변 도메인의 아미노산 서열에 의존하여, 면역글로불린은 상이한 부류 또는 아이소타입으로 배정될 수 있다. 면역글로불린의 5 부류가 있다: 알파 ("α"), 델타 ("δ"), 엡실론 ("ε"), 감마 ("γ") 및 뮤 ("μ"), 각각으로 지정된 중쇄를 갖는, IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM. γ 및 α 부류는, 예를 들면, 인간이 다음과 같은 서브클래스를 발현시키는, CH 서열 및 기능에서 상대적으로 소수의 차이에 기초하여 서브클래스 (아이소타입)으로 추가로 분할된다: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2. 면역글로불린의 상이한 부류의 하위단위 구조 및 3차원 배치구조는 잘 알려져 있고 일반적으로, 예를 들면, 하기에 기재된다: Abbas 등, *Cellular and Molecular Immunology*, 4<sup>th</sup> ed. (W.B.Saunders Co., 2000).

[0046] "원상태 항체"는 일반적으로 2 동일한 경 (L) 쇄 및 2 동일한 중 (H) 쇄로 구성되는, 약 150,000 달톤의 헤테로사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 1 공유 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 연결되고, 반면에 디설파이드 연결기의 수는 상이한 면역글로불린 아이소타입의 중쇄 중에서 다양하다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 사슬내 디설파이드 브릿지를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 단부에서 한 가변 도메인 ( $V_H$ ) 이어서 수많은 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 단부에서 한 가변 도메인 ( $V_L$ ) 및 그것의 다른 단부에서 한 불변 도메인을 갖고; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인으로 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인으로 정렬된다. 특정한 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이 계면을 형성한다고 여겨진다.

[0047] "단리된" 항체, 예컨대 본 개시내용의 단리된 항-TREM2 항체는 (예를 들면, 천연으로 또는 재조합으로) 그것의 생산 환경의 성분으로부터 확인된, 분리된 및/또는 회수된 것이다. 바람직하게는, 단리된 폴리펩타이드는 그것의 생산 환경으로부터 모든 다른 오염물질 성분과 관련없다. 그것의 생산 환경으로부터 오염물질 성분, 예컨대 재조합 형질감염된 세포에서 비롯한 것은 전형적으로 항체에 대하여 연구, 진단 또는 치료 용도를 방해할, 그리고 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비-단백질성 용질을 포함할 수 있는 물질이다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩타이드는 정제될 것이다: (1) 예를 들면, 로우리 방법에 의해, 결정된 경우 항체의 95 중량% 초과로, 그리고 일부 구현예에서, 99 중량% 초과로; (2) 스피닝 킵 서열분석기의 이용에 의한 N-말단 또는 내부 아미노산

서열의 적어도 15 잔기를 수득하는데 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마씨 블루 또는, 바람직하게는 염색을 이용하여 비-환원 또는 환원 조건하에 SDS-PAGE에 의한 균질성으로. 단리된 항체가 재조합 T-세포 내에 제 자리 항체를 포함하는 것은 항체의 천연 환경의 적어도 1종의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 통상적으로, 그러나, 단리된 폴리펩타이드 또는 항체는 적어도 1종의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0048] 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 "V<sub>H</sub>" 및 "V<sub>L</sub>", 각각으로 지칭될 수 있다. 이들 도메인은 일반적으로 (동일한 부류의 다른 항체에 비하여) 항체의 가장 가변성 부분이고 항원 결합 부위를 함유한다.

[0049] 용어 "가변성"은 가변 도메인의 특정 분절이 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체 중에서 광범위하게 순차적으로 상이하다는 사실을 지칭한다. V 도메인은 항원 결합을 매개하고 그것의 특정한 항원에 대하여 특정한 항체의 특이성을 한정한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신에, 양쪽 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 초가변성 영역 (HVR)으로 불리는 3 분절에 농축된다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크 영역 (FR)로 명칭된다. 원상태 중쇄 및 경쇄 각각의 가변 도메인은, 베타-시트 구조를 연결하는 루프를 형성하는, 및 일부 경우에 상기의 일부를 형성하는, 3 HVR에 의해 연결된, 크게 베타-시트 배치구성을 채택하는, 4 FR 영역을 포함한다. 각각의 사슬에서 HVR는 FR 영역에 의해 매우 근접하여 함께 유지되고, 다른 쇠로부터 HVR와 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (참고 카밧 등, *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 불변 도메인은 항원에 항체의 결합에서 직접적으로 관여되지 않지만, 다양한 효과기 기능, 예컨대 항체-의존적-세포 독성으로 항체의 참여를 나타낸다.

[0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 항체, 예컨대 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된, 본 개시내용의 단클론성 항-TREM2 항체를 지칭한다, 즉, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들면, 이성질체화, 아미드화, 등)을 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는, 단일 항원성 부위에 관한 것으로, 고도로 특이적이다. 상이한 결정인자 (에피토프)에 관한 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 다클론성 항체 제제와 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원에서 단일 결정인자에 관한 것이다. 그것의 특이성에 더하여, 단클론성 항체는 이들이, 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않은, 하이브리도마 배양액에 의해 합성되는 점에서 유리하다. 변형체 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득된 것으로서 항체의 특징을 나타내고, 임의의 특정한 방법에 의해 항체의 생산을 요구하는 것으로서 해석되지 않아야 한다. 예를 들면, 본 발명에 따라 사용되는 단클론성 항체는, 예를 들면, 하기를 포함하는, 다양한 기술에 의해 만들어질 수 있다: 하이브리도마 방법 (예를 들면, Kohler and 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, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), recombinant DNA methods (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,816,567), phage-display technologies (참조, 예를 들면, 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), 효모 제시 기술 (참고, 예를 들어, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013), 및 인간 면역글로불린 서열을 인코딩하는 유전자 또는 모든 인간 면역글로불린 유전자와 또는 일부를 갖는 동물에서 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하는 기술 (참조, 예를 들면, 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 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 및 5,661,016; 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 and Huszar, *Intern.Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995).

[0051] 용어들 "전장 항체", "온전한 항체" 또는 "전체의 항체"는 항체 단편과 대조적으로, 그것의 실질적으로 온전한 형태로, 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 구체적으로 전체의 항체는 Fc 영역을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 가진 것을 포함한다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들면, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 일부 경우에, 온전한 항

체는 1종 이상의 효과기 기능을 가질 수 있다.

- [0052] "항체 단편"은 온전한 항체의 한 부분, 바람직하게는 온전한 항체의 항원 결합 및/또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 하기를 포함한다: Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체 (참고 미국특허 5,641,870, 실시예 2; Zapata 등, *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062 (1995)); 항체 단편으로부터 형성된 단일-사슬 항체 분자 및 다중특이적 항체.
- [0053] 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로 칭하는, 2 동일한 항원-결합 단편, 및 쉽게 결정화하는 능력을 반영하는 지정인, 잔류 "Fc" 단편을 생산한다. Fab 단편은 H 쇄 (V<sub>H</sub>)의 가변 영역 도메인, 및 하나의 중쇄의 제1 불변 도메인 (C<sub>H</sub>1)을 따라 전체 L 쇄로 구성된다. 각각의 Fab 단편은 항원 결합에 대하여 1가이다, 즉, 단일 항원-결합 부위를 갖는다. 항체의 캡신 치료는 상이한 항원-결합 활성을 갖는 그리고 여전히 항원을 가교결합할 수 있는 2 디설파이드 연결된 Fab 단편에 거의 대응하는 단일 큰 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 산출한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 1종 이상의 시스테인을 포함하는 C<sub>H</sub>1 도메인의 카복시 말단에서 몇몇 추가의 잔기를 가짐으로써 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대하여 본 명세서에서 지정이다. F(ab')<sub>2</sub> 항체 단편은 본래 이들 사이 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 상으로서 생산되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링은 또한 공지된다.
- [0054] Fc 단편은 디설파이드에 의해 함께 유지된 양쪽 H 쇄의 카복시-말단부를 포함한다. 항체의 효과기 기능은, 특정 유형의 세포에서 발견된 Fc 수용체 (FcR)에 의해 또한 인식되는 영역인, Fc 영역에서 서열에 의해 결정된다.
- [0055] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 상기 단편은 밀집, 비-공유 회합으로 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 영역 도메인의 이량체로 구성된다. 이들의 폴딩으로부터 2 도메인은 항체에 항원 결합 특이성을 부여하고 항원 결합을 위하여 아미노산 잔기에 기여하는 6 추가변성 루프 (H 및 L 쇄로부터 3 루프 각각)를 발산시킨다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 3 HVR만을 포함하는 Fv의 절반)은, 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화성에서라도, 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.
- [0056] "단일-쇄 Fv" 또한 약칭 "sFv" 또는 "scFv"은 단일 폴리펩타이드 사슬에 연결된 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 항체 도메인을 포함하는 항체 단편이다. 바람직하게는, sFv 폴리펩타이드는 추가로, sFv가 항원 결합용 요망된 구조를 형성하게 하는, V<sub>H</sub> 와 V<sub>L</sub> 도메인 사이 폴리펩타이드 링커를 포함한다. sFv의 검토를 위하여, 참고 Plückthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol.113, Rosenberg and Moore eds., Springer-VerLAG-3, New York, pp. 269-315 (1994).
- [0057] 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 "기능적 단편"은, 변형된 FcR 결합 능력을 보유하거나 갖는 항체의 F 영역 또는 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 일반적으로 포함하는, 온전한 항체의 부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 항체 단편으로부터 형성된 선형 항체, 단일-사슬 항체 분자 및 다중특이적 항체를 포함한다.
- [0058] 용어 "디아바디"는 V 도메인의 쇄내 짝짓기가 아닌 쇄간 짝짓기가 달성되어, 이로써 2가 단편, 즉, 2 항원-결합 부위를 갖는 단편을 초래하는 정도로 V<sub>H</sub>와 V<sub>L</sub> 도메인 사이 짧은 링커 (약 5-10) 잔기)로 sFv 단편 (참조 선행 단락)을 작제함으로써 제조된 작은 항체 단편을 지칭한다. 이중특이적 디아바디는 2 항체의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 도메인이 상이한 폴리펩타이드 쇄에 존재하는 2 "교차" sFv 단편의 이중이량체이다. 디아바디는, 예를 들면, 하기에서 더 상세히 기재된다: EP 404,097; WO 93/11161; Hollinger 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444-48 (1993).
- [0059] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "키메라성 항체"는, 이들이 요망된 생물학적 활성을 나타내는 한, 중쇄 및/또는 경쇄의 한 부분이 특정한 종에서 유래된 또는 특정한 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 대응하는 서열과 동일하거나 상동성인, 반면에 쇄(들)의 나머지가 또 다른 종에서 유래된 또는 또 다른 항체 부류 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 대응하는 서열과 동일하거나 상동성인 항체 (면역글로불린), 예컨대 본 개시내용의 키메라성 항-TREM2 항체, 뿐만 아니라 그와 같은 항체의 단편을 지칭한다 (미국 특허 번호 4,816,567; Morrison 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851-55 (1984)). 본 명세서에서 관심 키메라성 항체는 항체의 항원-결합 영역이, 예를 들면, 마카크 원숭이를 관심 항원으로 면역화시킴으로써 생산된 항체에서 유래되는 PRIMATIZED<sup>®</sup> 항체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "인간화된 항체"는 "키메라성 항체"의 서브셋으로 사용된다.

- [0060] 비-인간 (예를 들면, 쥐과) 항체의 "인간화된" 형태, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라성 항체이다. 일 구현예에서, 인간화된 항체는 수령체의 HVR로부터 잔기가 비-인간 중 (공여체 항체) 예컨대 요망된 특이성, 친화성, 및/또는 수용력을 갖는 마우스, 랫트, 토끼 또는 비-인간 영장류의 HVR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체) 이다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 FR 잔기는 대응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 더욱이, 인간화된 항체는 수령체 항체 또는 공여체 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 성능, 예컨대 결합 친화성을 추가로 개선하기 위해 실시될 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 하나, 및 전형적으로 둘의 가변 도메인을 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 FR 영역이 항체 성능, 예컨대 결합 친화성, 이성질체화, 면역원성, 및 기타 동종의 것을 개선하는 1종 이상의 개별 FR 잔기 치환을 포함할 수 있어도, 모든 또는 실질적으로 모든 추가변성 루프는 비-인간 면역글로불린 서열의 것에 대응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. FR에서 이들 아미노산 치환의 수는 전형적으로 H 쇠에서 6 이하이고, L 쇠에서 3 이하이다. 인간화된 항체는 선택적으로 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 또한 포함할 것이다. 추가 세부사항에 대하여, 참조, 예를 들면, Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr.Op. Struct.Biol.*2:593-596 (1992). 또한 하기를 참조한다: 예를 들면, Vaswani and Hamilton, *Ann.Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105-115 (1998); Harris, *BioChem. Soc.Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr.Op. Biotech.*5:428-433 (1994); 및 미국 특허 번호 6,982,321 및 7,087,409.
- [0061] "인간 항체"는, 본 명세서에서 개시된 바와 같이 인간 항체의 임의의 제조 기술을 이용하여 제조된 및/또는 인간에 의해 생산된, 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체에 대응하는 아미노-산 서열을 소유하는 것이다. 인간 항체의 상기 정의는 구체적으로 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 제외한다. 인간 항체는, 파자지-디스플레이 라이브러리를 포함하는, 당해 분야에서 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). 하기에 기재된 방법은 인간 단클론성 항체의 제조에 또한 이용가능하다: Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R.Liss, p. 77 (1985); Boerner 등, *J. Immunol.*, 147(1): 86-95 (1991). 또한 하기를 참조한다: van Dijk and van de Winkel, *Curr.Opin.Pharmacol.*5:368-74 (2001). 인간 항체는 항원성 도전에 반응하여 그와 같은 항체를 생산하기 위해 변형된, 그러나 이의 내인성 유전자좌가 고장난 유전자도입 동물, 예를 들면, 면역화된 제노마우스의 항원 투여에 의해 제조될 수 있다 (참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 (XENOMOUSE™ 기술에 관함)). 또한 하기를 참조한다: 예를 들면, Li 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) (인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관함). 대안적으로, 인간 항체는 또한 예를 들어 하기에 개시된 바와 같은 효모 라이브러리 및 방법을 이용하여 제조될 수 있다: WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013).
- [0062] 용어 "추가변성 영역", "HVR", 또는 "HV"는 본 명세서에서 사용될 때, 순차적으로 추가변성이고/이거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 항체-가변 도메인의 영역, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 것을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6 HVR; VH (H1, H2, H3)에서 3, 및 VL (L1, L2, L3)에서 3을 포함한다. 원상태 항체에서, H3 및 L3은 6 HVR의 대부분의 다양성을 나타내고, H3은 특히 항체에 미세 특이성 부위에서 특유의 역할을 한다고 여겨진다. 참조, 예를 들면, Xu 등, *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). 사실상, 중쇄만으로 구성되는 자연 발생 낙타과 항체는 기능성이고 경쇄의 부재하에 안정적이다. 참조, 예를 들면, Hamers-Casterman 등, *Nature* 363:446-448 (1993) 및 Sheriff 등, *Nature Struct.Biol.*3:733-736 (1996).
- [0063] 수많은 HVR 서술은 사용되고 본 명세서에서 포함된다. 일부 구현예에서, HVR은 서열 가변성에 대한 카뎃 상보성-결정 영역 (CDRs)계일 수 있고 가장 통상적으로 사용된다 (Kabat et al.(상동)). 일부 구현예에서, HVR는 초티아 CDR일 수 있다. 초티아는 대신에 구조 루프의 위치를 지칭한다 (Chothia 및 Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). 일부 구현예에서, HVR는 AbM HVR일 수 있다. AbM HVR는 카뎃 CDR과 초티아 구조 루프 사이의 타협을 제공하고, Oxford Molecular의 AbM 항체-모델링 소프트웨어에 의해 사용된다. 일부 구현예에서, HVR는 "컨택" HVR일 수 있다. "컨택" HVR는 이용가능한 복합 결정 구조의 분석에 기반된다. 각각의 이들 HVR로부터 잔기는 아래 주목된다.



루프 카뱃	AbM	초티아	접촉
L1 L24-L34		L24-L34	L26-L32
L2 L50-L56		L50-L56	L50-L52
L3 L89-L97		L89-L97	L91-L96
H1 H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (카뱃 넘버링)
H1 H31-H35		H26-H35	H26-H32
H2 H50-H65		H50-H58	H53-H55
H3 H95-H102		H95-H102	H96-H101

[0064]

[0065]

HVR는 "연장된 HVR"를 아래와 같이 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2), 및 89-97 또는 89-96 (L3), 및 VH에서 26-35 (H1), 50-65 또는 49-65 (바람직한 구현예) (H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 가변성-도메인 잔기는, 각각의 이들 연장된-HVR 정의를 위하여, 카뱃 등, 상동에 따라 넘버링된다.

[0066]

"프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 HVR 잔기가 아닌 가변성-도메인 잔기이다.

[0067]

어구 "카뱃에서처럼 가변성-도메인 잔기-넘버링" 또는 "카뱃에서처럼 아미노-산-위치 넘버링", 및 이들의 변동은 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대하여 사용된 넘버링 시스템을 카뱃 등, 상동에서 지칭한다. 상기 넘버링 시스템을 이용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축, 또는 삽입에 대응하는 소수의 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 후 단일 아미노산 삽입 (카뱃에 따른 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82후 삽입된 잔기 (예를 들면, 카뱃에 따른 잔기 82a, 82b, 및 82c, 등)을 포함할 수 있다. 잔기의 카뱃 넘버링은 "표준" 카뱃 넘버링된 서열을 가진 항체의 서열의 상동성의 영역에서 정렬에 의해 제공된 항체에 대하여 결정될 수 있다.

[0068]

카뱃 넘버링 시스템은 가변 도메인에서 잔기 (중쇄의 잔기 1-113 및 경쇄의 대략 잔기 1-107)를 지칭하는 경우 일반적으로 사용된다 (예를 들면, 카뱃 등, Sequences of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). "EU 또는, 카뱃 넘버링 시스템" 또는 "EU 지수"는 번역글로불린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 지칭하는 경우 일반적으로 사용된다 (예를 들면, 카뱃 등, 상동에서 보고된 EU 지수). "카뱃에서처럼 EU 지수"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 항체의 가변 도메인에서 잔기 수 지칭은 카뱃 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다. 항체의 불변 도메인에서 잔기 수 지칭은 EU 또는, 카뱃 넘버링 시스템에 의한 잔기 넘버링을 의미한다 (예를 들면, 참조 미국 특허 공개 번호 2010-280227).

[0069]

본 명세서에서 사용된 바와 같이 "수용체 인간 프레임워크"는 인간 번역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크에서 유래된 VL 또는 VH 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는 프레임워크이다. 인간 번역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크"에서 유래된" 수용체 인간 프레임워크는 이의 동일한 아미노산 서열을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변화를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 기존의 아미노산 변화의 수는 10 또는 그 미만, 9 또는 그 미만, 8 또는 그 미만, 7 또는 그 미만, 6 또는 그 미만, 5 또는 그 미만, 4 또는 그 미만, 3 또는 그 미만, 또는 2 또는 그 미만이다. 기존의 아미노산 변화가 VH에서 존재하는 경우, 바람직한 변화는 위치 71H, 73H 및 78H의 단지 3, 2, 또는 1에서 발생하고; 예를 들면, 이들 위치에서 아미노산 잔기는 71A, 73T 및/또는 78A일 수 있다. 일 구현예에서, VL 수용체 인간 프레임워크는 VL 인간 번역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 공통 프레임워크 서열에 순차적으로 동일하다.

[0070]

"인간 공통 프레임워크"는 인간 번역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택에서 가장 흔하게 발생하는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 일반적으로, 인간 번역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 하위그룹으로부터이다. 일반적으로, 서열의 하위그룹은 하기에서처럼 하위그룹이다: 카뱃 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). 그 예는 VL에 대하여 포함하고, 하위그룹은 카뱃 등, 상동에서처럼 하위그룹 카파 I, 카파 II, 카파 III 또는 카파 IV일 수 있다. 추가로, VH에 대하여, 하위그룹은 카뱃 등, 상동에서처럼 하위그룹 I, 하위그룹 II, 또는 하위그룹 III일 수 있다.

[0071]

예를 들면, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 지정된 위치에서 "아미노-산 변형"은 지정된 잔기의 치환 또는 결실, 또는 지정된 잔기에 인접한 적어도 1종의 아미노산 잔기의 삽입을 지칭한다. 지정된 잔기에 "인접한" 삽입은 이의 2 잔기 중 하나 내에 삽입을 의미한다. 삽입은 지정된 잔기에 N-말단 또는 C-말단일 수 있다. 본 명세서에서 바람직한 아미노산 변형은 치환이다.

- [0072] "친화성-성숙된" 항체, 예컨대 본 개시내용의 친화성 성숙된 항-TREM2 항체는, 그들 변경(들)을 소유하지 않는 모체 항체에 비교된, 항원에 대하여 항체의 친화성에서 개선을 초래하는 이의 1종 이상의 HVR에서 1종 이상의 변경을 가진 것이다. 일 구현예에서, 친화성-성숙된 항체는 표적 항원에 대하여 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화성을 갖는다. 친화성-성숙된 항체는 당해 분야에서 공지된 절차에 의해 생산된다. 예를 들면, Marks 등, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)는 VH- 및 VL-도메인 서플링에 의한 친화성 성숙을 기재한다. HVR 및/또는 프레임워크 잔기의 랜덤 돌연변이유발은, 예를 들면, 하기에 의해 기재된다: 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).
- [0073] 본 명세서에서 사용하는 바와 같이, 용어 "특이적으로 인식한다" 또는 "특이적으로 결합한다"는 측정가능한 및 재생가능한 상호작용 예컨대 표적과 항체 사이, 예컨대 생물학적 분자를 포함하는 분자의 불균질 집단의 존재하에 표적의 존재를 결정하는 TREM2과 항-TREM2 항체 사이 인력 또는 결합을 지칭한다. 예를 들면, 표적 또는 에피토프에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는, 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 더 큰 친화성, 결합능으로, 더욱 쉽게, 및/또는 다른 표적 또는 표적의 다른 에피토프에 결합하는 더 큰 지속시간으로 상기 표적 또는 에피토프를 결합시키는 항체이다. 예를 들면, 제1 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합하는 항체 (또는 모이어티)가 제2 표적에 특이적으로 또는 우선적으로 결합할 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 상기 정의 관독에 의해 또한 이해된다. 이와 같이, "특이적 결합" 또는 "우선적인 결합"은 배타적인 결합을 (비록 포함할 수 있어도) 필연적으로 요구하지 않는다. 표적에 특이적으로 결합하는 항체는 적어도 약  $10^3 \text{ M}^{-1}$  또는  $10^4 \text{ M}^{-1}$ , 때때로 약  $10^5 \text{ M}^{-1}$  또는  $10^6 \text{ M}^{-1}$ , 다른 사례에서 약  $10^6 \text{ M}^{-1}$  또는  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , 약  $10^8 \text{ M}^{-1}$  내지  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , 또는 약  $10^{10} \text{ M}^{-1}$  내지  $10^{11} \text{ M}^{-1}$  또는 더 높은 결합 상수를 가질 수 있다. 다양한 면역검정 포맷은 특정한 단백질과 구체적으로 면역반응성인 항체를 선택하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 고체상 ELISA 면역검정은 단백질과 구체적으로 면역반응성인 단클론성 항체를 선택하는데 일상적으로 사용된다. 참조, 예를 들면, Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, 특이적 면역반응성을 결정하는데 사용될 수 있는 면역검정 포맷 및 조건의 설명을 위하여.
- [0074] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TREM2 단백질과 제2 단백질 사이 "상호작용"은, 비제한적으로, 단백질-단백질 상호작용, 물리적 상호작용, 화학적 상호작용, 결합, 공유 결합, 및 이온성 결합을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 항체가 2 단백질 사이 상호작용을 파괴, 감소, 또는 완전히 제거하는 경우 항체는 2 단백질 사이 "상호작용을 억제시킨다". 항체 또는 그것의 단편이 2 단백질 중 하나에 결합하는 경우 본 개시내용의 항체, 또는 그것의 단편은 2 단백질 사이 "상호작용을 억제시킨다".
- [0075] "효능제" 항체 또는 "활성화" 항체는 항체가 항원을 결합시킨 후 항원의 1종 이상의 활성 또는 기능을 유도하는 (예를 들면, 증가시키는) 항체이다.
- [0076] "길항제" 항체 또는 "차단" 항체는 항체가 항원을 결합시킨 후 1종 이상의 리간드에 항원 결합을 감소 또는 제거하는 (예를 들면, 감소시키는), 및/또는 항체가 항원을 결합시킨 후 항원의 1종 이상의 활성 또는 기능을 감소 또는 제거하는 (예를 들면, 감소시키는) 항체이다. 일부 구현예에서, 길항제 항체, 또는 차단 항체는 항원의 1종 이상의 활성 또는 기능 및/또는 1종 이상의 리간드에 항원 결합을 실질적으로 또는 완전히 억제시킨다.
- [0077] 항체 "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하고, 항체 아이소타입으로 다양하다.
- [0078] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은, 원상태-서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 다양할 수 있어도, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 위치 Cys226에서 아미노산 잔기로부터, 또는 Pro230으로부터, 이의 카복실-말단까지 신장하는 것으로 일반적으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신 (EU 또는, 카바트 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은, 예를 들면, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합으로 공학기술에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기 제거된 항체 집단, K447 잔기 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기와 무관하게 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항체에서 사용에 적합한 원상태-서열 Fc 영역은 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다.
- [0079] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견된 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이인자형); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천

연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이들의 자연 발생 변이체를 포함한다.

[0080] "변이체 Fc 영역"은 적어도 1종의 아미노산 변형, 바람직하게는 1종 이상의 아미노산 치환(들) 덕분에 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 모체 폴리펩타이드의 Fc 영역에 또는 천연 서열 Fc 영역에 비교된 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면 모체 폴리펩타이드의 Fc 영역에 또는 천연 서열 Fc 영역에 약 1 내지 약 10 아미노산 치환, 및 바람직하게는 약 1 내지 약 5 아미노산 치환을 갖는다. 본 명세서에서 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 모체 폴리펩타이드의 Fc 영역과 및/또는 천연 서열 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 및 가장 바람직하게는 이와 적어도 약 90% 상동성, 더 바람직하게는 이와 적어도 약 95% 상동성을 보유할 것이다.

[0081] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기재한다. 바람직한 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 또한, 바람직한 FcR은 IgG 항체 (감마 수용체)를 결합시키고, 대립유전자 변이체 및 이들 수용체의 대안적으로 스플라이싱된 형태를 포함하는, Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, 및 Fc $\gamma$ RIII 서브클래스의 수용체를 포함하는 것이고, Fc $\gamma$ RII 수용체는, 이의 세포질 도메인에서 주로 상이한 유사한 아미노산 서열을 갖는, Fc $\gamma$ RIIA ("활성화 수용체") 및 Fc $\gamma$ RIIB ("억제 수용체")를 포함한다. 활성화 수용체 Fc $\gamma$ RIIA는 그것의 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 ("ITAM")을 함유한다. 억제 수용체 Fc $\gamma$ RIIB는 그것의 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기반 억제 모티프 ("ITIM")을 함유한다. (참조, 예를 들면, M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)). FcRs은 하기에서 검토된다: Ravetch and 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). 미래에서 확인되는 것을 포함하는, 다른 FcRs는 본 명세서에서 용어 "FcR"에 의해 포함된다. FcRs는 또한 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0082] 생체내 FcRn에 결합 및 인간 FcRn 고-친화성 결합 폴리펩타이드의 혈청 반감기는, 예를 들면, 인간 FcRn을 발현시키는 형질감염된 인간 세포주 또는 유전자도입 마우스에서, 또는 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩타이드가 투여되는 영양류에서 분석될 수 있다. WO 2004/42072 (Presta)는 FcRs에 개선했던 또는 줄어든 결합을 가진 항체 변이체를 기재한다. 또한 하기를 참조한다: 예를 들면, Shields 등, J. Biol.Chem. 9(2): 6591-6604 (2001).

[0083] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 항체 서열에 대하여 "퍼센트 (%) 아미노산 서열 동일성" 및 "상동성"은, 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성하기 위해, 서열 정렬 및, 필요하면, 갭 도입후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는 특이적 펩타이드 또는 폴리펩타이드 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서 아미노산 잔기의 백분율을 지칭한다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성 결정의 목적을 위한 정렬은 당해 분야에서 기술 내에 있는 다양한 방식으로, 예를 들면, 공공연하게 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN™ (DNASTAR) 소프트웨어를 이용하여 달성될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는, 비교된 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 당해 분야에서 공지된 임의의 알고리즘을 포함하는, 정렬 측정용 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0084] 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 인코딩하는 "단리된" 핵산 분자는 생산된 환경에서 통상적으로 관련되는 적어도 1종의 오염물질 핵산 분자로부터 분리되고 확인되는 핵산 분자이다. 바람직하게는, 단리된 핵산은 생산 환경과 관련된 모든 성분과 관련 없다. 본 명세서에서 폴리펩타이드 및 항체를 인코딩하는 단리된 핵산 분자는 자연에서 발견되는 형태 또는 셋팅이 아닌 형태이다. 단리된 핵산 분자는 따라서 세포에서 자연적으로 현존하는 본 명세서에서 폴리펩타이드 및 항체를 인코딩하는 핵산과 식별된다.

[0085] 용어 "벡터"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 연결된 또 다른 핵산을 수송할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 의도이다. 벡터의 하나의 유형은, 추가의 DNA 분절이 결합될 수 있는 원형 이중가닥 DNA를 지칭하는, "플라스미드"이다. 벡터의 또 다른 유형은 과아지 벡터이다. 벡터의 또 다른 유형은 바이러스 벡터이고, 여기서 추가의 DNA 분절은 바이러스 게놈에 결합될 수 있다. 특정 벡터 (예를 들면, 복제의 박테리아 기원을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터)는 이들이 도입되는 숙주세포에 자율적 복제를 할 수 있다. 다른 벡터 (예를 들면, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주세포에 도입시 숙주세포의 게놈에 통합될 수 있고, 이로써 호스트 게놈을 따라 복제될 수 있다. 또한, 특정 벡터는 이들이 작동가능하게 연결되는 유전자의 발현을 검출할 수 있다. 그와 같은 벡터는 본 명세서에서 "재조합 발현 벡터", 또는 단순히, "발현 벡터"로서 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기법에서 유용성의 발현 벡터는 종종 플라스미드의 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 플라스미드가 벡터의 가장 흔하게 사용된 형태임에 따라 상호교환적으로 사용될 수 있다.

- [0086] "폴리뉴클레오타이드", 또는 "핵산"은, 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이, 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 폴리머를 지칭하고, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 그것의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해 또는 합성 반응에 의해 폴리머에 편입될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오타이드 및 그것의 유사체를 포함할 수 있다. 존재한다면, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 폴리머의 어셈블리 이전 또는 이후 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드의 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 합성, 예컨대 표지에 콘주게이션후 실시된 변형(들)을 포함할 수 있다. 변형의 다른 유형은, 예를 들면, 하기를 포함한다: 유사체로 자연 발생 뉴클레오타이드 중 하나 이상의 치환인, "caps", 뉴클레오타이드간 변형 예컨대, 예를 들면, 미하전된 연결기 (예를 들면, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카바메이트, 등) 및 하전된 연결기 (예를 들면, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 등)을 가진 것, 현수 모이어티, 예컨대, 예를 들면, 단백질 (예를 들면, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩타이드, pty-L-라이신, 등)을 함유하는 것, 삽입체 (예를 들면, 아크리딘, 소랄렌, 등)을 가진 것, 킬레이터 (예를 들면, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화성 금속, 등)을 함유하는 것, 알킬 화제를 함유하는 것, 변형된 연결기 (예를 들면, 알파 아노머성 핵산, 등)을 가진 것, 뿐만 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 비변형된 형태. 또한, 당류에서 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실기는, 예를 들면, 포스포네이트기, 포스포에이트기에 의해 대체될 수 있거나, 표준 보호 기에 의해 보호될 수 있거나, 추가의 뉴클레오타이드에 추가의 연결기를 제조하기 위해 활성화될 수 있거나, 고체 또는 반-고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 1 내지 20 탄소 원자의 아민 또는 유기 캡핑 기 모이어티로 치환 또는 인산화될 수 있다. 다른 하이드록실은 또한 표준 보호 기로 유도될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들면, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴-, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보오스, 탄소환형 당 유사체,  $\alpha$ -아노머성 당, 에피머 당류 예컨대 아라비노오스, 자일로스 또는 릭소스, 파이라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비환형 유사체, 및 염기성 뉴클레오타이드 유사체 예컨대 메틸 리보사이드를 포함하는, 당해 분야에서 일반적으로 공지되는 리보오스 또는 데옥시리보스 당류의 유사한 형태를 함유할 수 있다. 1종 이상의 포스포디에스테르 연결기는 대안적인 연결 기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적인 연결 기는, 비제한적으로, 포스포에이트가 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR<sub>2</sub> ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO, 또는 CH<sub>2</sub> ("포름아세탈") (여기에서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는 에테르 (-O-) 연결, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐 또는 아랄딜을 선택적으로 함유하는 치환된 또는 비치환된 알킬 (1-20 C)이다)에 의해 대체되는 구현예를 포함한다. 폴리뉴클레오타이드에서 모든 연결기가 동일할 필요는 없다. 이전의 설명은, RNA 및 DNA를 포함하여, 본 명세서에서 지칭된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용한다.
- [0087] "숙주세포"는 폴리뉴클레오타이드 삽입물의 편입을 위하여 벡터(들)용 수령체일 수 있거나 있었던 개별 세포 또는 세포 배양액을 포함한다. 숙주세포는 단일 숙주세포의 자손을 포함하고, 자손은 천연, 우연한, 또는 의도한 돌연변이로 인해 최초 모체 세포에 (형태학으로 또는 게놈 DNA 보체로) 필연적으로 완전히 동일해질 수 없다. 숙주세포는 본 발명의 폴리뉴클레오타이드(들)로 생체내 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0088] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "캐리어"는 이용된 복용량 및 농도에서 이에 노출된 세포 또는 포유동물에 비독성인 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 부형제, 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리적으로 허용가능한 캐리어는 수성 pH 완충 용액이다. 생리적으로 허용가능한 캐리어의 예는 하기를 포함한다: 완충액 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 다른 유기 산; 아스코르브산을 포함하는 산화방지제; 저분자량 (약 10 미만 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신; 당당류, 이당류, 및 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 다른 탄수화물; 킬레이트제 예컨대 EDTA; 당 알코올 예컨대 만니톨 또는 소르비톨; 염 형성 반대이온 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN<sup>™</sup>, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 및 PLURONICS<sup>™</sup>.
- [0089] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "약"은 본 기술 분야에서 숙련가에 쉽게 공지된 각각의 값에 대하여 일반 오차 범위를 지칭한다. 본 명세서에서 "약" 값 또는 파라미터 지칭은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 구현예를 포함한다 (및 기재한다).
- [0090] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 및 첨부된 청구항들에서, 단수 형태 "한", "하나", 및 "그"는 맥락이 명확히 달리 지시하지 않는 한 복수의 참조를 포함한다. 예를 들면, "항체" 지칭은 1 내지 많은 항체, 예컨대 몰량의 지칭이고, 당해 분야의 숙련가에 공지된 이의 등가물, 등을 포함한다.



- [0091] 본 명세서에서 기재된 본 개시내용의 측면 및 구현예가 측면 및 구현예를 "포함하는", "구성되는" 및 "으로 본 질적으로 구성되는"을 포함하는 것이 이해된다.
- [0092] **개요**
- [0093] 본 개시내용은 개선된 친화도 및 기능적 특성을 갖는 항-TREM2 항체 (예를 들어, 단클론성 항체); 그와 같은 항체를 제조 및 사용하는 방법; 그와 같은 항체 함유하는 약제학적 조성물; 그와 같은 항체를 인코딩하는 핵산; 및 그와 같은 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 숙주세포에 관한 것이다.
- [0094] 따라서, 본 개시내용의 특정 양태는, 적어도 부분적으로, 하기인 항-TREM2 항체의 확인을 기반으로 한다: 인간 및 사이노물구스 원숭이 TREM2 둘 모두에 고친화도로 결합할 수 있고 (참고, 예를 들어, 실시예 2 및 6); 일차 인간 면역 세포에 고친화도로 결합할 수 있고 (참고, 예를 들어, 실시예 1-3); 시험관내 및 생체내 TREM2 신호 전달을 클러스터링 및 활성화하는 개선된 능력을 가지며 (참고, 예를 들어, 실시예 3, 7, 및 11); 그리고 시험관내 면역 세포 생존을 증가시키는 개선된 능력을 가지며 (참고, 예를 들어, 실시예 3 및 9). 유익하게는, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 생체내 개선된 반감기를 가지며 시험관내 및 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 증가시킬 수 있음을 보여주었다 (참고, 예를 들어, 실시예 4, 8, 및 10). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 본 개시내용의 하나 이상의 TREM2 활성을 유도, 증가 또는 달리 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-h50 또는 AL2p-h77의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-TREM2 항체와 비교시, 이들 개선된 친화도 및 기능적 특성 중 하나 이상을 갖는다. 나아가, 실시예 2-11에 기재된 결과를 기반으로, 본 개시내용의 친화도 성숙된 항-TREM2 항체의 기능적 특성은, TREM2에 대해 그것의 개선된 친화도로부터 예측가능하지 않다.
- [0095] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 고친화도를 가지며 하기 기능적 특성을 나타낸다: 플레이트-결합된 형식 둘 모두에서 TREM2 신호전달을 상승시키는 능력; 원발성 인간 대식세포 및 원발성 인간 수지상 세포의 생존을 촉진시키는 능력; 원발성 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 인간 골수 세포에 의해 가용성 TREM2 (sTREM2)의 생산을 감소시키는 능력을 가지며; 그리고 비특이적 결합의 측정인 상대적으로 낮은 다중특이적 반응성 (PSR)을 갖는다. 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 친화도 성숙은 증가된 결합 친화도 및 증가된 PSR (즉, 상대적으로 높은 비특이적 결합) 둘 모두를 갖는 항-TREM2 항체 변이체로 이어질 수 있다. 본 개시내용의 특정 항체, 예컨대 AL2p-31 및 AL2p-60는, 다른 친화도 성숙된 항체 변이체보다 더 높은 결합 친화도 및 더 나은 기능적 특성을 갖지만, 이들은 또한 높은 PSR을 나타내고 세포에 결합하는 높은 수준의 배경을 갖는다 (참고, 예를 들어, 실시예 12). 놀랍게도, 항체 AL2p-58 및 AL2p-47은 다른 고친화도 항체 변이체, 예컨대 AL2p-31 및 AL2p-60와 비교시, 높은 결합 친화도 및 상대적으로 낮은 PSR 둘 모두를 나타내고, 한편 또한 가용성 및 플레이트-결합된 형식 둘 모두에서 TREM2 신호전달을 상승시키고, 원발성 인간 대식세포 및 원발성 인간 수지상 세포의 생존을 촉진하며; 그리고 원발성 인간 골수 세포에 의해 시험관내 및 생체내 둘 모두에서 가용성 TREM2 (sTREM2)의 생산을 감소시키는 능력을 갖는다 (참고, 예를 들어, 실시예 2-12). 이들 결과를 기반으로, 예기치 못하게, 항체 AL2p-58 및 AL2p-47가 세포에 결합하는 임의의 상당한 PSR 또는 배경을 보여주지 않으면서 TREM2에 대한 고친화도 및 양호한 기능적 특성을 나타내었다.
- [0096] 실시예 9에서의 결과는 또한, 놀랍게도 본 개시내용의 친화도 성숙된 항-TREM2 항체, 예컨대 AL2p-58 및 AL2p-47가, 원발성 인간 대식세포 및 수지상 세포의 세포 생존력의 몇 백-배수 증가를 유도함을 보여준다 (참고, 예를 들어, 표 14 및 도 8A 및 8B). 이러한 기능적 특성은 놀라운, 친화도 성숙된 항-TREM2 항체, 예컨대 AL2p-58 및 AL2p-47로서, 친계 마우스 항-TREM2 항체 AL2p와 비교시, 인간 TREM2-Fc에 결합하기 위해 친화도 ( $K_D$ )의 단지 대략 10-배 개선을 나타내지만 (참고, 예를 들어, 표 1 및 8), 세포 생존력을 촉진하기 위해 그것의 능력의 몇 백-배수 증가를 갖는다. 또한, 놀랍게도, AL2p-58 및 AL2p-47보다 대략 유사한 결합 친화도를 갖는 항체 AL2p-37이 세포 생존력을 촉진시키기 위해 AL2p-58 및 AL2p-47 보다 상대적으로 더 낮은 효력을 갖는다.
- [0097] **TREM2 단백질**
- [0098] 일 측면에서, 본 개시내용은 개선된 친화도로 본 개시내용의 TREM2 단백질에 결합하고 1종 이상의 TREM2 활성을 유도하는 및/또는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합후 1종 이상의 TREM2 활성을 향상시키는 항체를 제공한다.
- [0099] 본 개시내용 TREM2 단백질은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 인간 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 Q9NZC2; 서열번호: 1), 및 비-인간 포유동물 TREM2 단백질, 예컨대 마우스 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 Q99NH8; 서열번호: 2), 랫트 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 D3ZZ89; 서열번호: 3), 붉은털원숭이 TREM2 단백질

(Uniprot 수탁 번호 F6QVF2; 서열번호: 4), 사이노몰구스 원숭이 TREM2 단백질 (NCBI 수탁 번호 XP\_015304909.1; 서열번호: 5), 말 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 F7D6L0; 서열번호: 6), 돼지 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 H2EZZ3; 서열번호: 7), 및 개 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 E2RP46; 서열번호: 8). 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "TREM2 단백질"은 양쪽 야생형 서열 및 자연 발생 변이체 서열을 지칭한다.

[0100] 골수 세포-2 (TREM2)에서 발현된 유발성 수용체는 TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, 골수 세포-2a에서 발현된 유발성 수용체, 및 단핵구-2에서 발현된 유발성 수용체로서 다양하게 지칭된다. TREM2는 230 아미노산 막 단백질이다. TREM2는, 비제한적으로, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 파골세포, 및 미세아교를 포함하는, 골수 계열 세포에서 주로 발현된 면역글로불린-유사 수용체이다. 일부 구현예에서, TREM2는 DAP12와 수용체 신호전달 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, TREM2는 DAP12 (ITAM 도메인 어댑터 단백질)을 통해 인산화 및 신호전달한다. 일부 구현예에서 TREM2 신호전달은 PI3K 또는 다른 세포내 신호의 다운스트림 활성화를 초래한다. 골수 세포에서, 툴-유사 수용체 (TLR) 신호는, 예를 들면, 감염 반응의 문맥에서 TREM2 활성의 활성화에 중요하다. TLRs는 또한 하기에서 핵심 역할을 한다: 병리적 염증 반응, 예를 들면, 대식세포 및 수지상 세포에서 발현된 TLRs.

[0101] 일부 구현예에서, 인간 TREM2 아미노산 서열의 예는 서열번호: 1로서 아래에 제시된다:

```

      10      20      30      40      50      60
MEPLRLLLILL FVTELSGAHN TTVFQGVAGQ SLQVSCPYDS MKHWGRRKAW CRQLGEKGPC

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

     130     140     150     160     170     180
LRKVLVEVLA DFLDHRDAGD LWFPGESESF EDAHVEHSIS RSLLEGEIPF PPTSILLLLA

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

[0102] 일부 구현예에서, 인간 TREM2는 신호 펩타이드를 포함하는 프레단백질이다. 일부 구현예에서, 인간 TREM2는 성숙한 단백질이다. 일부 구현예에서, 성숙한 TREM2 단백질은 신호 펩타이드를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 성숙한 TREM2 단백질은 세포에서 발현된다. 일부 구현예에서, TREM2는 하기를 함유한다: 인간 TREM2의 아미노산 잔기 1-18에 위치한 신호 펩타이드 (서열번호: 1); 인간 TREM2의 아미노산 잔기 29-112에 위치한 세포외 면역글로불린-유사 가변성-유형 (IgV) 도메인 (서열번호: 1); 인간 TREM2의 아미노산 잔기 113-174에 위치한 추가의 세포외 서열 (서열번호: 1); 인간 TREM2의 아미노산 잔기 175-195에 위치한 막관통 도메인 (서열번호: 1); 및 인간 TREM2의 아미노산 잔기 196-230에 위치한 세포내 도메인 (서열번호: 1).

[0104] 인간 TREM2의 막관통 도메인은, TREM2, TREM1, 및 다른 관련된 IgV 패밀리 일원으로부터 신호전달을 도입시키는 핵심 어댑터 단백질인, DAP12에서 아스파르트산과 상호작용할 수 있는 아미노산 잔기 186에서 라이신을 함유한다.

[0105] 인간 TREM2의 동족체는, 비제한적으로, 자연 살해 (NK) 세포 수용체 NK-p44 (NCTR2), 폴리머 면역글로불린 수용체 (pIgR), CD300E, CD300A, CD300C, 및 TREML1/TLT1을 포함한다. 일부 구현예에서, NCTR2는 IgV 도메인 내에 TREM2와 유사성을 갖는다.

#### [0106] 항-TREM2 항체

[0107] 본 개시내용의 특정 측면은 개선된 친화도로 TREM2에 특이적으로 결합하는 항체 (예를 들면, 단클론성 항체)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 성숙한 TREM2 단백질을 결합시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 성숙한 TREM2 단백질을 결합시키고, 여기서 상기 성숙한 TREM2 단백질은 세포에서 발현된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항체는 인간 수지상 세포, 인간 대식세포, 인간 단핵구, 인간 파골세포, 피부의 인간 랑게르한스 세포, 인간 쿠퍼 세포, 인간 미세아교, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 인간 세포에서 발현된 TREM2 단백질을 결합시킨다.

[0108] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2 단백질에 결합으로부터 1종 이상의 TREM2 리간드 경쟁, 억제, 또는 달리 차단 없이 TREM2 단백질에 결합한다. 적합한 TREM2 리간드의 예는, 비제한적으로, *E. 콜리* 세포, 세포자멸적 세포, 핵산, 음이온성 지질, APOE, APOE2, APOE3, APOE4, 음이온성 APOE, 음이온성 APOE2, 음이온성 APOE3, 음이온성 APOE4, 지질화된 APOE, 지질화된 APOE2, 지질화된 APOE3, 지질화된 APOE4, 쯔비티이온

성 지질, 음으로 하전된 인지질, 포스파티딜세린, 설파타이드, 포스파티딜콜린, 스펡고미엘린, 막 인지질, 지질화된 단백질, 단백질지질, 지질화된 펩타이드, 및 지질화된 아밀로이드 베타 펩타이드에 의해 발현된 TREM2 리간드를 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서, 1종 이상의 TREM2 리간드는 *E. 콜리* 세포, 세포자멸적 세포, 핵산, 음이온성 지질, 쯔비터이온성 지질, 음으로 하전된 인지질, 포스파티딜세린 (PS), 설파타이드, 포스파티딜콜린, 스펡고미엘린 (SM), 인지질, 지질화된 단백질, 단백질지질, 지질화된 펩타이드, 및 지질화된 아밀로이드 베타 펩타이드를 포함한다.

[0109] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 타고난 면역 세포의 성장을 억제하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 5 배 더 높은 내지 100 배 더 높은 친화도로 하나 이상의 일차 면역 세포에 결합한다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 5 배 더 높은, 적어도 6 배 더 높은, 적어도 7 배 더 높은, 적어도 8 배 더 높은, 적어도 9 배 더 높은, 적어도 10 배 더 높은, 적어도 11 배 더 높은, 적어도 12 배 더 높은, 적어도 13 배 더 높은, 적어도 14 배 더 높은, 적어도 15 배 더 높은, 적어도 16 배 더 높은, 적어도 17 배 더 높은, 적어도 18 배 더 높은, 적어도 19 배 더 높은, 적어도 20 배 더 높은, 적어도 21 배 더 높은, 적어도 22 배 더 높은, 적어도 23 배 더 높은, 적어도 24 배 더 높은, 적어도 25 배 더 높은, 적어도 26 배 더 높은, 적어도 27 배 더 높은, 적어도 28 배 더 높은, 적어도 29 배 더 높은, 적어도 30 배 더 높은, 적어도 35 배 더 높은, 적어도 40 배 더 높은, 적어도 45 배 더 높은, 적어도 50 배 더 높은 친화도로 하나 이상의 일차 면역 세포에 결합한다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 100 내지 1500의 범위, 또는 1500 초과인 평균 형광 강도 (MFI)로 하나 이상의 일차 면역 세포에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기인 평균 형광 강도 (MFI)로 하나 이상의 일차 면역 세포에 결합한다: 적어도 100, 적어도 110, 적어도 120, 적어도 130, 적어도 140, 적어도 141, 적어도 150, 적어도 152, 적어도 155, 적어도 159, 적어도 160, 적어도 170, 적어도 180, 적어도 187, 적어도 190, 적어도 194, 적어도 195, 적어도 200, 적어도 210, 적어도 220, 적어도 224, 적어도 230, 적어도 235, 적어도 240, 적어도 250, 적어도 260, 적어도 262, 적어도 270, 적어도 280, 적어도 288, 적어도 290, 적어도 296, 적어도 300, 적어도 310, 적어도 318, 적어도 320, 적어도 322, 적어도 327, 적어도 330, 적어도 340, 적어도 350, 적어도 360, 적어도 370, 적어도 372, 적어도 380, 적어도 390, 적어도 400, 적어도 408, 적어도 410, 적어도 413, 적어도 420, 적어도 430, 적어도 440, 적어도 450, 적어도 460, 적어도 470, 적어도 480, 적어도 490, 적어도 499, 적어도 500, 적어도 510, 적어도 520, 적어도 530, 적어도 534, 적어도 540, 적어도 547, 적어도 550, 적어도 560, 적어도 570, 적어도 580, 적어도 590, 적어도 600, 적어도 610, 적어도 620, 적어도 630, 적어도 640, 적어도 650, 적어도 660, 적어도 662, 적어도 670, 적어도 680, 적어도 690, 적어도 700, 적어도 710, 적어도 720, 적어도 730, 적어도 740, 적어도 750, 적어도 760, 적어도 770, 적어도 780, 적어도 790, 적어도 800, 적어도 810, 적어도 820, 적어도 830, 적어도 840, 적어도 850, 적어도 860, 적어도 870, 적어도 880, 적어도 890, 적어도 900, 적어도 910, 적어도 920, 적어도 930, 적어도 940, 적어도 950, 적어도 960, 적어도 970, 적어도 980, 적어도 990, 적어도 1000, 적어도 1035, 적어도 1110, 적어도 1120, 적어도 1130, 적어도 1140, 적어도 1150, 적어도 1160, 적어도 1170, 적어도 1180, 적어도 1190, 적어도 1200, 적어도 1210, 적어도 1220, 적어도 1230, 적어도 1240, 적어도 1250, 적어도 1260, 적어도 1270, 적어도 1280, 적어도 1290, 적어도 1300, 적어도 1310, 적어도 1320, 적어도 1330, 적어도 1340, 적어도 1350, 적어도 1360, 적어도 1370, 적어도 1380, 적어도 1390, 적어도 1400, 적어도 1410, 적어도 1420, 적어도 1430, 적어도 1440, 적어도 1450, 적어도 1460, 적어도 1467, 적어도 1470, 적어도 1480, 적어도 1490, 또는 적어도 1500. 일부 구현예에서, MFI는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).

[0110] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 0.5-배 초과,

적어도 0.6-배 초과, 적어도 0.7-배 초과, 적어도 0.8-배 초과, 적어도 0.9-배 초과, 적어도 1-배 초과, 적어도 2-배 초과, 적어도 3-배 초과, 적어도 4-배 초과, 적어도 5-배 초과, 적어도 6-배 초과, 적어도 7-배 초과, 적어도 8-배 초과, 적어도 9-배 초과, 또는 적어도 10-배 초과인 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화한다. 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체.

[0111]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 대조군 (FOC)에 대해 약 1-배 내지 대조군 (FOC)에 대해 약 30-배 범위의 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 1.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 2.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 3.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 4.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 5.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 6.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 7.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 8.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.1-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.2-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.3-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.4-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.5-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.6-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.7-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.8-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 9.9-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 10-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 11-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 12-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 13-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 14-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 15-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 16-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 17-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 18-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 19-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 20-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 21-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 22-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 23-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 24-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 25-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 26-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 27-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 28-배, 대조군 (FOC)에 대해 적어도 29-배, 또는 대조군 (FOC)에 대해 적어도 30-배인 양으로 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화한다. 일부 구현예에서, TREM2 신호전달의 클러스터링 및 활성화는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 37 °C에서 결정된다. TREM2 신호전달의 클러스터링 및 활성화를 측정하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다 (예를 들어, 참고 실시예 3).



[0112] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 1 및 절반 배 더 높은, 적어도 2개의 배 더 높은, 적어도 3회 더 높은, 적어도 4회 더 높은, 적어도 5 배 더 높은, 적어도 6 배 더 높은, 적어도 7 배 더 높은, 적어도 8 배 더 높은, 적어도 9 배 더 높은, 적어도 10 배 더 높은, 적어도 11 배 더 높은, 적어도 12 배 더 높은, 적어도 13 배 더 높은, 적어도 14 배 더 높은, 적어도 15 배 더 높은, 적어도 16 배 더 높은, 적어도 17 배 더 높은, 적어도 18 배 더 높은, 적어도 19 배 더 높은, 적어도 20 배 더 높은, 적어도 21 배 더 높은, 적어도 22 배 더 높은, 적어도 23 배 더 높은, 적어도 24 배 더 높은, 적어도 25 배 더 높은, 적어도 26 배 더 높은, 적어도 27 배 더 높은, 적어도 28 배 더 높은, 적어도 29 배 더 높은, 적어도 30 배 더 높은, 적어도 35 배 더 높은, 적어도 40 배 더 높은, 적어도 45 배 더 높은, 적어도 50 배 더 높은, 적어도 55 배 더 높은, 적어도 60 배 더 높은, 적어도 65 배 더 높은, 적어도 70 배 더 높은, 적어도 75 배 더 높은, 적어도 80 배 더 높은, 적어도 85 배 더 높은, 적어도 90 배 더 높은, 적어도 95 배 더 높은, 또는 적어도 100 배 더 높은 정도로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시킨다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체.

[0113] 일부 구현예에서, 시험관내 면역 세포 생존을 증가시키는 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 능력은 본 개시내용의 항-TREM2 항체로 처리된 배양에서 일차 면역 세포의 성장 곡선의 곡선하 면적 (AUC)을 결정함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 약 200000 내지 약 1500000 범위의 AUC로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 적어도 200000, 적어도 210000, 적어도 220000, 적어도 230000, 적어도 240000, 적어도 250000, 적어도 260000, 적어도 270000, 적어도 280000, 적어도 290000, 적어도 300000, 적어도 310000, 적어도 320000, 적어도 330000, 적어도 340000, 적어도 350000, 적어도 360000, 적어도 370000, 적어도 380000, 적어도 390000, 적어도 400000, 적어도 410000, 적어도 420000, 적어도 430000, 적어도 440000, 적어도 450000, 적어도 460000, 적어도 470000, 적어도 480000, 적어도 490000, 적어도 500000, 적어도 510000, 적어도 520000, 적어도 530000, 적어도 540000, 적어도 550000, 적어도 560000, 적어도 570000, 적어도 580000, 적어도 590000, 적어도 600000, 적어도 610000, 적어도 620000, 적어도 630000, 적어도 640000, 적어도 650000, 적어도 660000, 적어도 670000, 적어도 680000, 적어도 690000, 적어도 700000, 적어도 710000, 적어도 720000, 적어도 730000, 적어도 740000, 적어도 750000, 적어도 760000, 적어도 770000, 적어도 780000, 적어도 790000, 적어도 800000, 적어도 810000, 적어도 820000, 적어도 830000, 적어도 840000, 적어도 850000, 적어도 860000, 적어도 870000, 적어도 880000, 적어도 890000, 적어도 900000, 적어도 910000, 적어도 920000, 적어도 930000, 적어도 940000, 적어도 950000, 적어도 960000, 적어도 970000, 적어도 980000, 적어도 990000, 적어도 1000000, 적어도 1010000, 적어도 1020000, 적어도 1030000, 적어도 1040000, 적어도 1050000, 적어도 1060000, 적어도 1070000, 적어도 1080000, 적어도 1090000, 적어도 1100000, 적어도 1110000, 적어도 1120000, 적어도 1130000, 적어도 1140000, 적어도 1150000, 적어도 1160000, 적어도 1170000, 적어도 1180000, 적어도 1190000, 적어도 1200000, 적어도 1210000, 적어도 1220000, 적어도 1230000, 적어도 1240000, 적어도 1250000, 적어도 1260000, 적어도 1270000, 적어도 1280000, 적어도 1290000, 적어도 1300000, 적어도 1310000, 적어도 1320000, 적어도 1330000, 적어도 1340000, 적어도 1350000, 적어도 1360000, 적어도 1370000, 적어도 1380000, 적어도 1390000, 적어도 1400000, 적어도 1410000, 적어도 1420000, 적어도 1430000, 적어도 1440000, 적어도 1450000, 적어도 1460000, 적어도 1470000, 적어도 1480000, 적어도 1490000, 또는 적어도 1500000인 AUC로 시험관내 면역 세포 생존을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 시험관내 면역 세포 생존은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 4 °C에서 측정된다. 시험관내 면역 세포 생존을 측정하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다 (예를 들어, 참고 실시예 3).

[0114] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 대조군 IgG1 항체보다 더 낮은 생체내 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 1 및 절반 배 더 낮은, 적어도 2개의 배 더 낮은, 적어도 3배 더 낮은, 적어도 4배 더 낮은, 적어도 5 배 더 낮은, 적어도 6 배 더 낮은, 적어도 7 배 더 낮은, 적어도 8 배 더 낮은, 적어도 9 배 더 낮은, 적어도 10 배 더 낮은, 적어도 11 배 더 낮은, 적어도 12 배 더 낮은, 적어도 13 배 더 낮은, 적어도 14 배 더 낮은, 적어도 15 배 더 낮은, 적어도 16 배 더 낮은, 적어도 17 배 더 낮은, 적어도 18 배 더 낮은, 적어도 19 배 더 낮은, 적어도 20 배 더 낮은, 적어도 21 배 더 낮은, 적어도 22 배 더 낮은, 적어도 23 배 더 낮은, 적어도 24 배 더 낮은, 적어도 25 배 더 낮은, 적어도 26 배 더 낮은, 적어도 27 배 더 낮은, 적어도 28 배 더 낮은, 적어도 29 배 더 낮은, 적어도

도 30 배 더 낮은, 적어도 35 배 더 낮은, 적어도 40 배 더 낮은, 적어도 45 배 더 낮은, 적어도 50 배 더 낮은, 적어도 55 배 더 낮은, 적어도 60 배 더 낮은, 적어도 65 배 더 낮은, 적어도 70 배 더 낮은, 적어도 75 배 더 낮은, 적어도 80 배 더 낮은, 적어도 85 배 더 낮은, 적어도 90 배 더 낮은, 적어도 95 배 더 낮은, 또는 적어도 100 배 더 낮은 *생체내* 반감기를 갖는다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체.

[0115]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 약 0.1 일 내지 약 10 일 범위의 *생체내* 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 약 0.1 일, 약 0.2 일, 약 0.3 일, 약 0.4 일, 약 0.5 일, 약 0.6 일, 약 0.7 일, 약 0.8 일, 약 0.9 일, 약 1 일, 약 1.1 일, 약 1.2 일, 약 1.3 일, 약 1.4 일, 약 1.5 일, 약 1.6 일, 약 1.7 일, 약 1.8 일, 약 1.9 일, 약 2 일, 약 2.1 일, 약 2.2 일, 약 2.3 일, 약 2.4 일, 약 2.5 일, 약 2.6 일, 약 2.7 일, 약 2.8 일, 약 2.9 일, 약 3 일, 약 3.1 일, 약 3.2 일, 약 3.3 일, 약 3.4 일, 약 3.5 일, 약 3.6 일, 약 3.7 일, 약 3.8 일, 약 3.9 일, 약 4 일, 약 4.1 일, 약 4.2 일, 약 4.3 일, 약 4.4 일, 약 4.5 일, 약 4.6 일, 약 4.7 일, 약 4.8 일, 약 4.9 일, 약 5 일, 약 5.1 일, 약 5.2 일, 약 5.3 일, 약 5.4 일, 약 5.5 일, 약 5.6 일, 약 5.7 일, 약 5.8 일, 약 5.9 일, 약 6 일, 약 6.1 일, 약 6.2 일, 약 6.3 일, 약 6.4 일, 약 6.5 일, 약 6.6 일, 약 6.7 일, 약 6.8 일, 약 6.9 일, 약 7 일, 약 7.1 일, 약 7.2 일, 약 7.3 일, 약 7.4 일, 약 7.5 일, 약 7.6 일, 약 7.7 일, 약 7.8 일, 약 7.9 일, 약 8 일, 약 8.1 일, 약 8.2 일, 약 8.3 일, 약 8.4 일, 약 8.5 일, 약 8.6 일, 약 8.7 일, 약 8.8 일, 약 8.9 일, 약 9 일, 약 9.1 일, 약 9.2 일, 약 9.3 일, 약 9.4 일, 약 9.5 일, 약 9.6 일, 약 9.7 일, 약 9.8 일, 약 9.9 일, 또는 약 10 일인 *생체내* 반감기를 갖는다. 일부 구현예에서, *생체내* 반감기는 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 측정된다. *생체내* 반감기를 측정하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다 (예를 들어, 참고 실시예 4).

[0116]

본 개시내용의 항-TREM2 항체는 일반적으로 세포에서 발현된 1종 이상의 TREM2 단백질에 고친화도로 결합한다. 예를 들면, TREM2 수용체는 신호를 전달하기 위해 세포 표면에서 클러스터링을 요구한다고 생각된다. 따라서 효능제 항체는, 예를 들면, TREM2 수용체를 자극시키는 특유의 특징을 가질 수 있다. 예를 들면, 이들은 수용체 활성화와 양립가능한 올바른 에피토프 특이성, 뿐만 아니라 세포 표면에서 수용체 클러스터링을 유도 또는 보유하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 리간드의 동시 결합 차단 없이 TREM2를 결합시키는 능력을 표시할 수 있다. 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 리간드와 부가적 및/또는 상승작용적 기능성 상호작용을 추가로 표시할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 1종 이상의 TREM2 리간드와 조합으로 본 개시내용의 항-TREM2 항체에 결합된 경우 TREM2의 최대 활성은 항체 단독의 포화 농도로 또는 리간드 단독의 포화 농도로 노출된 경우 TREM2의 최대 활성보다 더 클 수 있다 (예를 들면, 향상될 수 있다). 또한, TREM2 리간드의 제공된 농도에서 TREM2의 활성은 항체의 존재하에 더 클 수 있다 (예를 들면, 향상될 수 있다). 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2 단백질에 결합된 경우 1종 이상의 TREM2 활성을 향상시키기 위해 1종 이상의 TREM2 리간드로 부가적 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 활성을 향상시키기 위해 1종 이상의 TREM2 리간드와 상승작용한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 항체의 부재하에 1종 이상의 TREM2 활성을 유도하기 위한 1종 이상의 TREM2 리간드의 효력에 비교된 경우, 1종 이상의 TREM2 활성을 유도하기 위한 1종 이상의 TREM2 리간드의 효력을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2의 세포 표면 클러스터링의 부재하에 1종 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2의 세포 표면 클러스터링 유도 또는 보유에 의해 1종 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 비제한적으로, B 세포 및 미세신경교 세포를 포함하는, 1종 이상의 면역 세포에서 발현된 1종 이상의 Fc-감마 수용체에 의해 클러스터링된다. 일부 구현예에서, 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1종 이상의 TREM2 활성의 향상은, 비제한적으로, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, 대식세포, 중성구, NK 세포, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 및 쿠퍼 세포를 포함하는, 1차 세포에서, 또는 세포주에서 측정되고, 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1종 이상의 TREM2 활성의 향상은, 예를 들면, *시험관내* 세포 검정을 이용하여 측정된다.

[0117]

본 개시내용의 *생체내*, 항-TREM2 항체는 다중 잠재적인 기전에 의해 수용체를 활성화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 올바른 에피토프 특이성으로 인해, 2차 항체로 클러스터링됨, 플레이트에서 결합됨, 또는 Fcγ 수용체를 통해 클러스터링됨 없이 용액에서 TREM2를 활성화시키는 능력을 갖는다. 일부

구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 그것의 특유의 구조로 인해, 수용체를 클러스터링 또는 클러스터링된 배치구성에서 수용체를 보유하여, 이로써 Fc 수용체에 결합 없이 수용체 예컨대 TREM2를 활성화시키는 고유 능력을 갖는, 인간 항체의 아이소타입, 예컨대 IgG2를 갖는다 (예를 들면, White 등, (2015) Cancer Cell 27, 138-148).

[0118] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 수용체를 클러스터링한다 (예를 들면, TREM2) (인접한 세포에서 Fcg 수용체에 결합에 의해). Fcg 수용체에 항체의 불변 IgG Fc 일부 결합은 항체의 응집을 유발시키고, 항체는 차례로 이들이 그것의 가변 영역을 통해 결합하는 수용체를 응집시킨다 (Chu 등 (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; 및 Wilson 등, (2011) Cancer Cell 19, 101-113). 사이토카인 분비, 산화적 폭발, 증가된 식균 작용, 및 향상된 항체-의존적, 세포-매개된 세포독성 (ADCC)를 유도하지 않는 억제성 Fcg 수용체 FcγR (FcγRIIB)에 결합이 종종 *생체내* 항체를 클러스터링하는 바람직한 방식인 것은, FcγRIIB에 결합이 면역 역효과와 관련되지 않기 때문이다. 본 명세서에서 기재된 임의의 적합한 검정은 항체 클러스터링을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0119] 다른 기전은 또한 하기를 클러스터링하는데 사용될 수 있다: 수용체 (예를 들면, TREM2). 예를 들면, 일부 구현예에서, 항체 단편 (예를 들면, Fab 단편)은 (함께 가교결합되는) 하기를 클러스터링하는데 사용될 수 있다: 수용체 (예를 들면, TREM2) 상기에 기재된 바와 같이 Fcg 수용체를 결합시키는 Fc 영역을 가진 항체와 유사한 방식으로. 일부 구현예에서, 가교결합된 항체 단편 (예를 들면, Fab 단편)은 이들이 세포 표면에서 수용체 클러스터링을 유도하고 하기에서 적절한 에피토프를 결합시키면 효능제 항체로서 기능할 수 있다: 상기 표적 (예를 들면, TREM2).

[0120] 일부 구현예에서, TREM2 단백질에 결합하는 본 개시내용의 항체는 그것의 에피토프 특이성으로 인해 TREM2에 결합하고 1개 이상의 TREM2 활성을 활성화하는 항체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 항체는 TREM2 상의 리간드-결합 부위에 결합하고 1종 이상의 TREM2 리간드의 작용을 모방하거나, 내지 리간드-결합 부위가 아닌 1개 이상의 도메인에 결합하여 신호를 전달하기 위해 표적 항원을 자극할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 항체는 TREM2에 결합하는 리간드와 경쟁하지 않거나 차단하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는, 하나 이상의 TREM2 활성을 활성화 및/또는 향상시키기 위해 추가적으로 또는 상승작용으로 1종 이상의 TREM2 리간드와 작용한다.

[0121] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 및/또는 본 개시내용의 하나 이상의 TREM2 리간드에 의해 유도 및/또는 향상될 수 있는 TREM2 활성은, 비제한적으로 하기를 포함한다: DAP12에 대한 TREM2 결합; DAP12 인산화; Syk 키나제의 활성화; IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, IL-20 패밀리의 일원, IL-33, LIF, IFN- $\gamma$ , OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23로부터 선택된 하나 이상의 전-염증 매개체의 조절로서, 상기 조절은 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세신경교 세포로부터 선택된 하나 이상의 세포에서 일어날 수 있는 상기 조절; Syk의 DAP12/TREM2 복합체로의 동원; 하나 이상의 TREM2-의존적 유전자의 활성 증가로서, 상기 하나 이상의 TREM2-의존적 유전자는 활성화된 T-세포 (NFAT) 전사 인자의 핵 인자를 포함하는 상기 활성 증가; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 또는 이들의 임의의 조합의 증가된 생존; CD83, CD86 MHC 부류 II, CD40, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 자극 분자의 조절된 발현으로서, 상기 CD40은 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합 상에서 발현될 수 있고, 상기 수지상 세포는 골수-유래된 수지상 세포를 포함할 수 있는 상기 조절된 발현; 기억의 증가; 및 인지 결손의 감소.

[0122] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성을 향상시키는데, 단, 항-TREM2 항체의 부재에서 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성의 수준과 비교하여 1개 이상의 TREM2 활성에서 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배, 적어도 6-배, 적어도 7-배, 적어도 8-배, 적어도 9-배, 적어도 10-배, 적어도 11-배, 적어도 12-배, 적어도 13-배, 적어도 14-배, 적어도 15-배, 적어도 16-배, 적어도 17-배, 적어도 18-배, 적어도 19-배, 적어도 20-배 또는 그 초과를 증가를 유도해야 한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 TREM2 활성의 증가는 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 *시험관내* 세포 기반 검정 또는 적합한 *생체내* 모델에 의해 측정될 수 있고, 그 예는 TREM2-의존적 유전자 발현을 측정하기 위해 루시퍼라아제-기반 리포터 검정을 이용, 다운스트림 신호전달 파트너, 예컨대 Syk의 TREM2-유도된 인산

화의 증가를 측정하기 위해 웨스턴 블랏 분석을 이용, 또는 TREM2 활성화의 마커의 세포 표면 수준의 변화를 측정하기 위해 유세포측정, 예컨대 형광-활성화된 세포 분류 (FACS)를 이용하는 것이다. 본 명세서에서 기재되어 가나 당해 분야에서 공지된 임의의 *시험관내* 세포 기반 검정 또는 적합한 *생체내* 모델은 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)을 측정하기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 일부 구현예에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성을 향상시키고, 단, 약 0.5 nM 내지 약 50 nM, 또는 50 nM 초과 범위의 농도로 사용될 때의 리간드-유도된 TREM2-의존적 유전자 전사에서 약 1-배 내지 약 6-배, 또는 6-배 초과 범위의 증가를 유도해야 하고, 그리고 TREM2 리간드가 그것의 EC<sub>50</sub> 농도로 사용될 때의 항-TREM2 항체의 부재 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 TREM2-의존적 유전자 전사의 수준과 비교시. 일부 구현예에서 리간드-유도된 TREM2-의존적 유전자 전사의 증가는 적어도 1-배, 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배, 적어도 6-배, 적어도 7-배, 적어도 8-배, 적어도 9-배, 적어도 10-배, 적어도 11-배, 적어도 12-배, 적어도 13-배, 적어도 14-배, 적어도 15-배, 적어도 16-배, 적어도 17-배, 적어도 18-배, 적어도 19-배, 적어도 20-배 또는 그 초과이고, 약 0.5 nM 내지 약 50 nM, 또는 50 nM 초과 범위의 농도로 사용될 때 그리고 TREM2 리간드가 그것의 EC<sub>50</sub> 농도로 사용될 때의 항-TREM2 항체의 부재 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 TREM2-의존적 유전자 전사의 수준과 비교할 때. 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 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 적합한 *시험관내* 세포 기반 검정 또는 적합한 *생체내* 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 루시퍼라아제-기반 리포터 검정은 같이항체의 존재 및 존재에서 리간드-유도된 TREM2-의존적 유전자 발현의 배수 증가를 측정하기 위해 사용된다.

[0124] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 리간드와 TREM2 사이의 상호작용 (예를 들면, 결합)과 경쟁, 억제, 또는 달리 차단하지 않는데, 단, 포화 항체 농도에서 TREM2에 결합하는 리간들글 20% 미만까지 감소시켜야 한다 (본 명세서에 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 *시험관내* 검정 또는 세포 기반 배양 검정 이용). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 포화 항체 농도에서 1종 이상의 TREM2 리간드와 TREM2 사이의 상호작용 (예를 들면, 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% 미만까지 억제한다 (본 명세서에서 기재되어 가나 당해 분야에서 공지된 임의의 *시험관내* 검정 또는 세포 기반 배양 검정 이용).

[0125] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 세포 상에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 TREM2의 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 세포막에 결합되지 않은 가용성 TREM2 단백질에 결합한 후 TREM2의 하나 이상의 활성을 유도한다. 특정 구현예에서, TREM2 단백질은 세포 표면 상에서 발현된다. 특정 구현예에서, 가용성 TREM2 단백질 (sTREM2)는, 비제한적으로, 세포의 환경에서, 혈청에서, 뇌척수액 (CSF)에서, 및 조직 내의 틈새 공간에서 발견될 수 있다. 특정 구현예에서, 가용성 TREM2 단백질 (sTREM2)는 비-세포이다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-160에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-159에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-158에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-157에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-156에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-155에 상응한다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 서열번호: 1의 아미노산 잔기 19-154에 상응한다.

[0126] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 가용성 TREM2 (sTREM2) 단백질은 세포 TREM2 수용체의 불활성 변이체일 수 있다. 일부 구현예에서, sTREM2는 주변에, 예컨대 대상체의 혈장, 또는 뇌에 존재할 수 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 절단을 차단하고, 하나 이상의 메탈로프로테아제를 억제하거나, 또는 내



재화를 유도하여 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다.

[0128] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 대조군 IgG1 항체보다 약 5% 내지 약 50% 더 큰 범위의 양까지 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 대조군 IgG1 항체의 양보다 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 또는 적어도 50% 더 큰 양까지 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시킨다.

[0129] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준을 감소시키고, 이로써, 항체 치료 후 기준선 6일의 백분율로서 가용성 TREM2의 혈장 수준은 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24%, 적어도 25%, 적어도 26%, 적어도 27%, 적어도 28%, 적어도 29%, 적어도 30%, 적어도 31%, 적어도 32%, 적어도 33%, 적어도 34%, 적어도 35%, 적어도 36%, 적어도 37%, 적어도 38%, 적어도 39%, 적어도 40%, 적어도 41%, 적어도 42%, 적어도 43%, 적어도 44%, 적어도 45%, 적어도 46%, 적어도 47%, 적어도 48%, 적어도 49%, 적어도 50%, 적어도 51%, 적어도 52%, 적어도 53%, 적어도 54%, 적어도 55%, 적어도 56%, 적어도 57%, 적어도 58%, 적어도 59%, 적어도 60%, 적어도 61%, 적어도 62%, 적어도 63%, 적어도 64%, 적어도 65%, 적어도 66%, 적어도 67%, 적어도 68%, 적어도 69%, 적어도 70%, 적어도 71%, 적어도 72%, 적어도 73%, 적어도 74%, 적어도 75%, 적어도 76%, 적어도 77%, 적어도 78%, 적어도 79%, 또는 적어도 80%이다. 일부 구현예에서, 생체내 가용성 TREM2의 혈장 수준은 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 측정된다. 생체내에서 가용성 TREM2의 혈장 수준을 측정하는 방법은 본 명세서에 기재되어 있다 (예를 들어, 참고 실시예 4).

[0130] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 예방, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하기 위해 사용될 수 있다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골 발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 고체 및 혈액 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자. 본 명세서에서 제공된 방법은 또한, 필요한 개체에서 1개 이상의 면역 세포의 생존, 성숙, 기능성, 이동, 또는 증식을 유도 또는 촉진하는데 사용된다. 본 명세서에서 제공된 방법은 추가로, 필요한 개체에서 조절 T 세포, 종양-매립된 면역억제제 수치상 세포, 종양-매립된 면역억제제 대식세포, 골수-유래된 억제 세포, 종양-관련된 대식세포, 급성 골수 백혈병 (AML) 세포, 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 세포, 또는 만성 골수 백혈병 (CML) 세포의 활성, 기능성, 또는 생존의 감소에 유용하다. 본 명세서에서 제공된 방법은 추가로, 기억의 증가 및/또는 인지 결손의 감소에 유용하다.

[0131] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 진단된 상처 관리에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 단클론성 항체이다. 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 활성을 유도하기 위해 시험될 수 있다. 유용한 검정은 하기를 포함할 수 있다: 웨스턴 블랏 (예를 들면, 티로신-인산화된 DAP12 또는 트레오닌/세린-인산화된 PI3K-키나제 기질에 대한), ELISA (예를 들면, 분비된 인터류킨 또는 사이토카인 분비에 대한), FACS (예를 들면, TREM2에 결합하는 항-TREM2에 대한), 면역세포화학 (예를 들면, 예를 들면, 티로신-인

산화된 DAP12 또는 트레오닌/세린-인산화된 PI3K-키나제 기질에 대한), 리포터-유전자 검정 (예를 들면, TLR 활성화에 대한), 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증가된 생존 및/또는 기능, 세포자멸적 뉴런, 손상된 시냅스, 아밀로이드 베타 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔룰린, 케라토에 피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드의 증가된 식균작용, 신경 조직 잔해, 비-신경 조직 잔해, 박테리아, 다른 이물질, 질환 유발 단백질, 질환 유발 펩타이드, 질환 유발 핵산, 또는 대식세포, 수지상 세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 단핵구, 과골세포, 및/또는 미세신경교 세포에 의한 종양 세포, 증가된 세포골격 재구성, 및 감소된 미세아교 전-염증 반응, 또는 당해 분야에서 공지된 다른 검정.

[0132] 표적화된 수용체를 활성화하기 위해 FcγR 수용체에 대한 결합에 의존적인 항체는, FcγR 결합을 제거하기 위해 조작되면 그것의 효능제 활성을 잃을 수 있다 (참조, 예를 들면, Wilson 등, (2011) Cancer Cell 19, 101-113; Armour 등, (2003) Immunology 40 (2003) 585-593); 및 White 등, (2015) Cancer Cell 27, 138-148). 이와 같이, 정확한 에피토프 특이성을 갖는 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 아이소타입으로부터의 Fc 도메인 (CH1 및 힌지 영역) 또는 억제성 FcγRIIB r 수용체, 또는 이의 변동에 우선적으로 결합할 수 있는 또 다른 유형의 Fc 도메인을 가질 때 최소 역효과로 표적 항원을 활성화시키는 것을 생각된다.

[0133] 예시적인 항체 Fc 아이소타입 및 변형은 아래의 표 A에서 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 아래의 표 A에서 열거된 Fc 아이소타입을 갖는다.

표 A: Fc 감마 수용체에 결합할 수 있는 예시적인 항체 Fc 아이소타입

Fc 아이소타입	돌연변이 (EU 넘버링 체계)
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/또는 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 내지 260 및 IgG4 aa 261 내지 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 또는 C233S
IgG2	A330S 및 P331S
IgG1	S267E, 및 L328F S267E 단독
IgG2	S267E 및 L328F
IgG4	S267E 및 L328F
IgG2	카파 (경쇄) LC 를 갖는 WT HC 카파 LC 를 갖는 HC C127S 카파 LC C214S 카파 LC C214S 및 HC C233S 카파 LC C214S 및 HC C232S A330S 및 P331S 돌연변이를 함께 갖는 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 것 WT IgG1의 F(ab') <sub>2</sub> 단편 및 상기 열거된 돌연변이의 임의의 것
IgG1	IgG2 의 CH1 및 힌지 영역에 의한 IgG1 의 불변 경쇄 1 (CH1) 및 힌지 영역의 대체 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNFGTQTYTCNVDPKPKSTKVDKTKVERKCCVECPPECP (서열번호:145)  카파 LC를 가질
IgG1	A330L 및/또는 L234F 및/또는 L235E 및/또는 P331S 를 함께 갖는 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 것
IgG1, IgG2, 또는 IgG4	M252Y 및/또는 S254T 및/또는 T256E 를 함께 갖는 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 것
마우스 IgG1	마우스 질환 모델에 대한
IgG4	WT
IgG1	E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합을 함께 갖는 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 것.
IgG2	E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W 및/또는 이들의 임의의 조합을 함께 갖는 상기 열거된 돌연변이 중 임의의 것.

[0134]

[0135]

표 A에서 기재된 아이소타입 외에, 그리고 이론에 의해 구식되기를 바라지 않으면서, 인간 IgG1 또는 IgG3 아이소타입 및 이의 돌연변이체를 갖는 항체 (예를 들면 Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685-691) (인간에서 활성화 Fcγ 수용체 I, IIA, IIC, IIIA, IIIB 및/또는 마우스에서 Fcγ 수용체 I, III 및 IV에 결합함)은, 또한, 생체내에서 효능제 항체로서 작용할 수 있지만, ADCC와 관련된 역효과와 관련될 수 있는 것으로 생각된다. 그러나, 그와 같은 Fcγ 수용체는 억제성 Fcγ 수용체 FcγRIIB와 비교하여 생체내 항체 결합에 대해 덜 이용가능한 것으로 보인다 (참조, 예를 들면, White, 등, (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941-948; 및 Li 등, (2011) Science 333(6045): 1030-1034.).

[0136]

일부 구현예에서, 항체는 IgG 부류, IgM 부류, 또는 IgA 부류의 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 아이소타입을 갖는다.

[0137]

특정 구현예에서, 항체는 IgG2 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2 불변 영역을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간 IgG2 불변 영역은 Fc 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 Fc 수용체에 독립적으로 결합하는 1개 이상의 TREM2 활성, DAP12 활성, 또는 둘 모두를 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fcγ IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 1종 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 1개 이상의 아미노산 치환 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한)을 함유한다. 일부 구

현예에서, 1개 이상의 아미노산 치환은 하기로부터 선택된다: 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) *The Haematology Journal* 1(Suppl.1): 27; Armour 등(2000) *The 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 T256E, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다.

[0138] 일부 구현예에서, 항체는 C127S 아미노산 치환을 함유하는 중쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 가지며, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 WO2008079246).

[0139] 일부 구현예에서, 항체는 C214S 아미노산 치환을 함유하는 카파 경쇄 불변 도메인을 갖는 IgG2 아이소타입을 가지며, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148; Lightle 등, (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753-762; 및 WO2008079246).

[0140] 특정 구현예에서, 항체는 IgG1 아이소타입을 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, 효능제 항체는 억제성 Fc 수용체에 결합한다. 특정 구현예에서, 억제성 Fc 수용체는 억제성 Fc-감마 수용체 IIB (Fc $\gamma$  IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 1종 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 1개 이상의 아미노산 치환 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한)을 함유한다. 일부 구현예에서, 1개 이상의 아미노산 치환은 하기로부터 선택된다: 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 US* 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, 및/또는 T256E, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다.

[0141] 일부 구현예에서, 항체는 IgG2 아이소타입 중쇄 불변 도메인 1(CH1) 및 힌지 영역을 포함한다 (White 등, (2015) *Cancer Cell* 27, 138-148). 특정 구현예에서, IgG2 아이소타입 CH1 및 힌지 영역은 하기의 아미노산 서열을 함유한다:  
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKC  
CVECPCP (서열번호: 145). 일부 구현예에서, 항체 Fc 영역은 S267E 아미노산 치환, L328F 아미노산 치환, 또는 둘 모두, 및/또는 N297A 또는 N297Q 아미노산 치환을 함유하고, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다.

[0142] 특정 구현예에서, 항체는 IgG4 아이소타입을 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 (Fc $\gamma$  IIB)이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 1종 이상의 변형을 함유한다. 예를 들면, 일부 구현예에서, Fc 영역은 1개 이상의 아미노산 치환 (예를 들면, 동일한 아이소타입의 야생형 Fc 영역에 대한)을 함유한다. 일부 구현예에서, 1개 이상의 아미노산 치환은 하기로부터 선택된다: L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy 등, (2000) *J Immunol*, 164:1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, 및/또는 T256E, 상기 아미노산 위치는 EU, 또는 카뎀 넘버링 규약을 따른다.

[0143] 특정 구현예에서, 항체는 하이브리드 IgG2/4 아이소타입을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체는 인간 IgG2의 EU, 또는 카뎀 넘버링에 따른 아미노산 118 내지 260 및 인간 IgG4의 EU, 또는 카뎀 넘버링에 따른 아미노산 261-447을 함유하는 아미노산 서열을 포함한다 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0144] 특정 구현예에서, 항체는 마우스 IgG4 불변 영역을 함유한다 (Bartholomaeus, 등(2014). *J. Immunol.* 192, 2091-2098).

[0145] 일부 구현예에서, Fc 영역은 추가로, A330L, L234F; EU, 또는 카뎀 넘버링에 따른 L235E, 또는 P331S; 및 이들



의 임의의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 아미노산 치환을 함유한다.

[0146] 특정 구현예에서, 항체는 C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 잔기 위치에 있는 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하되, 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 카밧 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 S267E 및 L328F에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 C127S에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E345R, E430G 및 S440Y에서의 아미노산 치환을 함유하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다.

[0147] *추가 IgG 돌연변이*

[0148] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 IgG1 변이체 중 하나 이상은 하기와 조합될 수 있다: 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), 상기 아미노산 위치는 보체 활성화를 제거하기 위해 EU, 또는 카밧 넘버링 규약을 따른다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 IgG 변이체는 인간 혈청에서 항체 반감기를 향상시키기 위해 1종 이상의 돌연변이와 조합될 수 있다 (예를 들면 EU, 또는 카밧 넘버링 규약에 따른 M252Y, S254T, T256E 돌연변이) (Dall'Acqua 등, (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; 및 Strohl 등, (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685-691).

[0149] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 IgG4 변이체는 하기와 조합될 수 있다: EU, 또는 카밧 넘버링 규약에 따른 S228P 돌연변이 (Angal 등, (1993) Mol Immunol, 30:105-108) 및/또는 하기에서 기재된 1종 이상의 돌연변이: Peters 등, (2012) J Biol Chem. 13; 287(29): 24525-33) (이는 항체 안정화를 향상시키기 위한 것이다).

[0150] *예시적인 항-TREM2 항체*

[0151] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항-TREM2 항체는, 고친화도로 TREM2에 결합하고, 단리된 항체의 부재에서 상기 1종 이상의 TREM2 리간드의 상기 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성화와 비교시, 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 상기 1종 이상의 TREM2 리간드의 상기 TREM2 단백질에의 결합과 경쟁하거나 달리 차단하지 않으면서 1개 이상의 TREM2 활성을 향상시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 인간화된 항체, 이종특이적 항체, 다가 항체, 또는 키메라성 항체이다. 그와 같은 항체의 예시적인 설명은 본 개시내용의 전체에 걸쳐 발견된다. 일부 구현예에서, 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식하는 이중특이적 항체이다.

[0152] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 인간 TREM2, 또는 하기를 비제한적으로 포함하는 그의 동족체에 결합한다: 포유동물 (예를 들어, 비-인간 포유동물) TREM2 단백질, 마우스 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 Q99NH8), 랫트 TREM2 단백질 (Uniprot 수탁 번호 D3ZZ89), 붉은털원숭이 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). 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 모두에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 본 개시내용의 적어도 하나의 TREM2 활성을 유도한다.

[0153] *항-TREM2 항체-결합 영역*

[0154] 본 개시내용의 특정 양태는 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아



미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩되는 인간 TREM2의 에피토프에 결합하는 항-TREM2 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 아미노산 잔기 SFEDAHVEH (서열번호: 1의 아미노산 잔기 149-157) 내의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열번호: 1의 E151, D152, 및 E156로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 아미노산 잔기 서열번호: 1의 E151, D152, 및 E156에 결합한다.

[0155] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체에 경쟁한다.

[0156] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 표 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, 및 7에서 열거된 항체 중 임의의 것로부터 적어도 하나의 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90로부터 선택된 적어도 하나의 항체의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61의 결합을 경쟁적으로 억제한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62의 결합을 경쟁적으로 억제한다.

[0157] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 표 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, 및 7에서 열거된 항체 중 임의의 것로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61에 의해 결합된 TREM2 에피

토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62에 의해 결합된 TREM2 에피토프와 동일하거나 그것과 중첩된 인간 TREM2의 에피토프에 결합한다.

[0158] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 표 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, 및 7에서 열거된 항체 중 임의의 것로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 적어도 하나의 항체에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90. 항체가 결합되는 에피토프를 맵핑하기 위한 상세한 예시적인 방법은 하기에 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62에 의해 결합된 본질적으로 동일한 TREM2 에피토프에 결합한다.

[0159] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-31과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-37과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-47과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-58과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-60과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-61과 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 항체 AL2p-62와 경쟁한다.

[0160] 예시적인 경쟁 검정에서, 세포 표면 상의 고정된 TREM2 또는 TREM2를 발현시키는 세포는 TREM2 (예를 들어, 인간 또는 비-인간 영장류)에 결합하는 제1 표지된 항체 및 TREM2에 결합하기 위해 제1 항체와 경쟁하는 그것의 능력에 대해 시험되고 있는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상층액 내에 존재할 수 있다. 대조군으로서, 고정된 TREM2 또는 TREM2를 발현시키는 세포는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. 제1 항체의 TREM2에의 결합을 위해 허용된 조건 하에서 인큐베이션한 후, 과잉 미결합된 항체는 제거되고, 그리고 고정된 TREM2 또는 TREM2를 발현시키는 세포와 연관된 표지의 양이 측정된다. 고정된 TREM2 또는 TREM2를 발현시키는 세포와 연관된 표지의 양이 대조군 샘플에 비해 테스트 샘플에서 실질적으로 감소되면, 이때, 이는, 제2 항체가 TREM2에 결합하기 위해 제1 항체와 경쟁하고 있음을 나타낸다. 참고, Harlow 및 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14

(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0161] 항-TREM2 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역

[0162] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함한다: (a) 표 2A-2C에서 열거되거나 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 항체 중 임의의 하나의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 (b) 표 3A-3C에서 열거되거나 AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 항체 중 임의의 하나의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3으로부터 선택된 적어도 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함하는 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, 상기 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3은 표 2A-2C, 3A-3C, 6, 및 7에서 나타내거나 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 항체로부터의 EU 또는 카바트 HVR, 초티아 HVR, 또는 컨택 HVR 서열을 포함한다.

[0163] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 식 I: YAFX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>WMN (여기서 X<sub>1</sub>는 S 또는 W이고, X<sub>2</sub>는 S, L, 또는 R이고, 그리고 X<sub>3</sub>은 S, D, H, Q, 또는 E임)에 따른 서열 (서열번호: 121)을 포함하는 HVR-H1; 식 II: RIYPGX<sub>1</sub>GX<sub>2</sub>TNYAX<sub>3</sub>KX<sub>4</sub>X<sub>5</sub>G (여기서, X<sub>1</sub>는 D, G, E, Q, 또는 V이고, X<sub>2</sub>는 D 또는 Q이고, X<sub>3</sub>는 Q, R, H, W, Y, 또는 G이고, X<sub>4</sub>는 F, R, 또는 W이고, 그리고 X<sub>5</sub>는 Q, R, K, 또는 H임)에 따른 서열 (서열번호: 122)을 포함하는 HVR-H2; 및 식 III: ARLLRNX<sub>1</sub>PGX<sub>2</sub>SYAX<sub>3</sub>DY (여기서, X<sub>1</sub>는 Q 또는 K이고, X<sub>2</sub>는 E, S, 또는 A이고, 그리고 X<sub>3</sub>는 M 또는 H임)에 따른 서열 (서열번호: 123)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 상기 항체는 YAFSSSWMN (서열번호: 124)의 서열을 포함하는 HVR-H1, RIYPGDGDTNYAKFQG (서열번호: 125)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다.

[0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하되, 상기 경쇄 가변 영역은 식 IV: RX<sub>1</sub>SX<sub>2</sub>SLX<sub>3</sub>HSNX<sub>4</sub>YTYLH (여기서, X<sub>1</sub>는 S 또는 T이고, X<sub>2</sub>는 Q, R, 또는 S이고, X<sub>3</sub>는 V 또는 I이고, 그리고 X<sub>4</sub>는 G, R, W, Q, 또는 A임)에 따른 서열 (서열번호: 127)을 포함하는 HVR-L1; 식 V: KVSNRX<sub>1</sub>S (여기서, X<sub>1</sub>는 F, R, V, 또는 K임)에 따른 서열 (서열번호: 128)을 포함하는 HVR-L2; 및 식 V: SQSTRVPYT (서열번호: 129)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 그리고

[0165] 상기 항체는 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 HVR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다.

[0166] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 식 I (여기서, X<sub>1</sub>는 S 또는 W, X<sub>2</sub>는 S, L, 또는 R, 및 X<sub>3</sub>는 S, D, H, Q, 또는 E임)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H1; 식 II (여기서, X<sub>1</sub>는 D, G, E, Q, 또는 V이고, X<sub>2</sub>는 D 또는 Q이고, X<sub>3</sub>는 Q, R, H, W, Y, 또는 G이고, X<sub>4</sub>는 F, R, 또는 W이고, 그리고 X<sub>5</sub>는 Q, R, K, 또는 H)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 식

III (여기서,  $X_1$ 는 Q 또는 K이고,  $X_2$ 는 E, S, 또는 A이고, 그리고  $X_3$ 는 M 또는 H임)에 따른 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 식 IV (여기서,  $X_1$ 는 S 또는 T이고,  $X_2$ 는 Q, R, 또는 S이고,  $X_3$ 는 V 또는 I이고, 그리고  $X_4$ 는 G, R, W, Q, 또는 A임)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L1; 식 V (여기서,  $X_1$ 는 F, R, V, 또는 K임)에 따른 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 서열: SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 그리고

[0167] 상기 항체는 YAFSSSWMN (서열번호: 124)의 서열을 포함하는 HVR-H1, RIYPGDGDTNYAQKFQG (서열번호: 125)의 서열을 포함하는 HVR-H2, 및 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)의 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)의 서열을 포함하는 HVR-L1, KVSNRFS (서열번호: 131)의 서열을 포함하는 HVR-L2, 및 SQSTRVPYT (서열번호: 129)의 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함하지 않는다.

[0168] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 (a) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-H1 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 HVR-H1; (b) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-H2 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 HVR-H2; 및 (c) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-H3 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 HVR-H3 중 하나 이상을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 도메인은 (a) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-L1 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 HVR-L1; (b) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-L1 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적



어도 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) 항체 AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 또는 AL2p-62의 HVR-L3 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 HVR-L3 중 하나 이상을 포함한다.

[0169]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYARKFQG (서열번호: 133)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRS (서열번호: 134)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNGYTYLH (서열번호: 130)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRFS (서열번호: 131)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYARKFHG (서열번호: 137)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNKPGESYAMDY (서열번호: 138)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RTSQSLVHSNAYTYLH (서열번호: 139)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRVS (서열번호: 140)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYARKFQG (서열번호: 141)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNQYTYLH (서열번호: 142)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRS (서열번호: 134)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 143)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRFS (서열번호: 131)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 영역은 아미노산 서열 YAFSSQWMN (서열번호: 132)을 포함하는 HVR-H1, 아미노산 서열 RIYPGGGDTNYAGKFQG (서열번호: 135)을 포함하는 HVR-H2, 아미노산 서열 ARLLRNQPGESYAMDY (서열번호: 126)을 포함하는 HVR-H3을 포함하고, 그리고 경쇄 가변 영역은 아미노산 서열 RSSQSLVHSNRYTYLH (서열번호: 144)을 포함하는 HVR-L1, 아미노산 서열 KVSNNRS (서열번호: 134)을 포함하는 HVR-L2, 및 아미노산 서열 SQSTRVPYT (서열번호: 129)을 포함하는 HVR-L3을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 중쇄 가변 영역은 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하되, 상기 VH FR1은 서열번호: 9-11로 구성된 군으로부터 선택된 서열



을 포함하고, 상기 VH FR2는 서열번호: 12 및 13으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VH FR3은 서열번호: 14 및 15로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 그리고 상기 VH FR4는 서열번호: 16의 서열을 포함하고/거나; 상기 경쇄 가변 영역은 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 프레임워크 영역을 포함하되, VL FR1은 서열번호: 17-20으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VL FR2는 서열번호: 21 및 22로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 상기 VL FR3은 서열번호: 23 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하고, 그리고 상기 VL FR4는 서열번호: 25 및 26으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0170]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함한다: 표 6A에 열거되거나 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90로부터 선택된 항체 중 임의의 하나의 중쇄 가변 영역; 및/또는 표 7A에서 열거되거나 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90로부터 선택된 항체 중 임의의 하나의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 27-71 및 91 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및/또는 서열번호: 92-113 및 118 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함한다: 서열번호: 27, 56 및 72-90 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및/또는 서열번호: 92, 104, 및 114-117 중 임의의 것으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인.

[0171]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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 AL2p-2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-2의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-2의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 28의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적

어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 28의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-2의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 28의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-2 또는 서열번호: 28의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-2의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-2의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-2의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-2의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-2 또는 서열번호: 92의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-2의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-2의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-2의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0172]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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 AL2p-3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-3의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-3의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-3의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 29의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역

에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-3 또는 서열번호: 29의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-3의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-3의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-3의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-3의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-3 또는 서열번호: 92의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-3의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-3의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-3의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0173]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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 AL2p-4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-4의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-4의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-4의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 30의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-4 또는 서열번호: 30의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-4의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-4의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-4의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 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 경

쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-4의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 92의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-4 또는 서열번호: 92의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-4, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-4, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-4.

[0174]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 31의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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 AL2p-7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 31의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-7의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-7의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 31의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 31의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-7의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 31의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-7 또는 서열번호: 31의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-7의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-7의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-7의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-7의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-7 또는



서열번호: 95의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-7의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-7의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-7의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0175]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 32의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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 AL2p-8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 32의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-8의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-8의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 32의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 32의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-8의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 32의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-8 또는 서열번호: 32의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-8의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-8의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-8의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-8의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-8 또는 서열번호: 95의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-8의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-8의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-8의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0176]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 33의 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 아

미노산 서열을 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 33의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-9의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-9의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 33의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 33의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-9의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 33의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-9 또는 서열번호: 33의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-9의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-9의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-9의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-9의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-9 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-9의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-9의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-9의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0177]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 34의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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 AL2p-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 34의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-10의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-10의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 34의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 34의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-10의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 34의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-10 또는 서열번호: 34의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-10의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-10의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-10의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-10의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-10 또는 서열번호: 97의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-10의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-10의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-10의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0178] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 35의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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 AL2p-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 35의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-11의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-11의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 35의 아미노산 서열

에 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 35의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-11의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 35의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-11 또는 서열번호: 35의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-11의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-11의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-11의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-11의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-11 또는 서열번호: 98의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-11의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-11의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-11의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0179]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 36의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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 AL2p-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 36의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-12의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-12의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 36의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 36의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-12의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 36의 아



미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-12 또는 서열번호: 36의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-12의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-12의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-12의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-12의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-12 또는 서열번호: 97의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-12의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-12의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-12의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0180]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 37의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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 AL2p-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 37의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-13의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-13의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 37의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 37의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-13의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 37의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-13 또는 서열번호: 37의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-13의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-13의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-13의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-13의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-13 또는 서열번호: 95의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-13의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-13의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-13의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0181]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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 AL2p-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-14의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-14의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-14의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-14 또는 서열번호: 38의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-14의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-14의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-14의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-14의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환,

삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-14 또는 서열번호: 99의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-14의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-14의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-14의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0182]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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 AL2p-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-15의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-15의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-15의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 38의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-15 또는 서열번호: 38의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-15의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-15의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-15의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-15의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-15 또는 서열번호: 100의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-15의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-15의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-15의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0183]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 39의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 39의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-16의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-16의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 39의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 39의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-16의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 39의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-16 또는 서열번호: 39의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-16의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-16의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-16의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-16의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-16 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-16의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-16의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-16의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0184] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-17의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 40의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-17의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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 AL2p-17의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 40의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-17의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 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: 항체 AL2p-17의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-17의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-17의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 40의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-17의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 40의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-17의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 40의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-17 또는 서열번호: 40의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-17의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-17의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-17의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체AL2p-17의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-17의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-17의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-17 또는 서열번호: 98의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-17의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-17의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-17의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0185]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 41의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 41의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-18의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-18의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현

예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 41의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 41의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-18의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 41의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-18 또는 서열번호: 41의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-18의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-18의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-18의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-18의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-18 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-18의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-18의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-18의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0186]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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 AL2p-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-19의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기

에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-19의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-19 또는 서열번호: 42의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-19의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-19의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-19의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-19의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 98의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-19 또는 서열번호: 98의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-19의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-19의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-19의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0187]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-20의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-20의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-20의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-20의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-20의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-20의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-20의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-20의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-20의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 42의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-20 또는 서열번호: 42의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-20의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-20의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-20의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-20의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적



어도 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-20의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-20의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-20 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-20의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-20의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-20의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0188]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-21의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 43의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-21의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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 AL2p-21의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 43의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-21의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-21의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-21의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-21의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 43의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-21의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 43의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-21의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 43의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-21 또는 서열번호: 43의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-21의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-21의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-21의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-21의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-21의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-21의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 아미노산 서열. 특정



구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-21 또는 서열번호: 100의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-21의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-21의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-21의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0189]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-22의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 44의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-22의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 101의 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 AL2p-22의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 44의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-22의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-22의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 101의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-22의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-22의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 44의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-22의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 44의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-22의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 44의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-22 또는 서열번호: 44의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-22의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-22의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-22의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-22의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 101의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-22의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 101의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-22의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 101의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-22 또는 서열번호: 101의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-22의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-22의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-22의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0190]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-23의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 45의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-23의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-23의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 45의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-23의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-23의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-23의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-23의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 45의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-23의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 45의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-23의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 45의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-23 또는 서열번호: 45의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-23의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-23의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-23의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-23의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-23의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-23의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-23 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-23의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-23의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-23의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0191]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 46의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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 AL2p-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 46의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-24의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-24의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 46의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 46의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-24의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 46의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-24 또는 서열번호: 46의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-24의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-24의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-24의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 AL2p-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-24의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-24 또는 서열번호: 99의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-24의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-24의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-24의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0192]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-25의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 47의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-25의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-25의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 47의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-25의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-25의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 포함하

고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-25의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-25의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 47의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-25의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 47의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-25의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 47의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-25 또는 서열번호: 47의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-25의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-25의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-25의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-25의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-25의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-25의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-25 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-25의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-25의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-25의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0193] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-26의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 48의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-26의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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 AL2p-26의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 48의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-26의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-26의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 48의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-26의 중쇄 가변



도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 48의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-26의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 48의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-26 또는 서열번호: 48의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-26의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-26의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-26의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-26의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-26의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 95의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-26 또는 서열번호: 95의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-26의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-26의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-26의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0194]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-27의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 49의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-27의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 102의 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 AL2p-27의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 49의 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, 상기 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-27의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-27의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 102의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-27의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-27의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 49의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-27의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 49의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-27의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 49의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-27 또는 서열번호: 49의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-27의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-27의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-27의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체

는 항체 AL2p-27의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 102의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-27의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 102의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-27의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 102의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-27 또는 서열번호: 102의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-27의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-27의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-27의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0195]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-28의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 50의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-28의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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 AL2p-28의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 50의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-28의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-28의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-28의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-28의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 50의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-28의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 50의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-28의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 50의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-28 또는 서열번호: 50의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-28의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-28의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-28의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-28의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 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) 서열 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-28의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또

는 결실되었다: 항체 AL2p-28의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 96의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-28 또는 서열번호: 96의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-28의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-28의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-28의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0196]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-29의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 51의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-29의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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 AL2p-29의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 51의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-29의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-29의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-29의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-29의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 51의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-29의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 51의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-29의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 51의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-29 또는 서열번호: 51의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-29의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-29의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-29의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-29의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-29의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-29의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 99의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-29 또는 서열번호: 99의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-29의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-29의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-29의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0197]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중



쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-30의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-30의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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 AL2p-30의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-30의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-30의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-30의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-30의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-30의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-30의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 52의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-30 또는 서열번호: 52의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-30의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-30의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-30의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-30의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-30의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-30의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 100의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-30 또는 서열번호: 100의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-30의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-30의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-30의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0198]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-31의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-31의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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 항



체는 항체 AL2p-31의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-31의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-31의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-31의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-31의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-31 또는 서열번호: 53의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-31의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-31의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-31의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-31의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-31의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-31의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-31 또는 서열번호: 97의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-31의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-31의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-31의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0199]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-32의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 54의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-32의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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 AL2p-32의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 54의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-32의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-32의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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.

97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-32의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-32의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 54의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-32의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 54의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-32의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 54의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-32 또는 서열번호: 54의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-32의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-32의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-32의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-32의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-32의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-32의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-32 또는 서열번호: 97의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-32의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-32의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-32의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0200]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-33의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 55의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-33의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 103의 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 AL2p-33의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 55의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-33의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-33의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 55의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구

현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-33의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 55의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-33의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 55의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-33 또는 서열번호: 55의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-33의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-33의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-33의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-33의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 103의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-33의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-33의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-33 또는 서열번호: 103의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-33의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-33의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-33의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0201]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-35의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-35의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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 AL2p-35의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함하고, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-35의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-35의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-35의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 57의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-35의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 57의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-35 또는 서열번호: 57의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-35의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-35의 HVR-H2



아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-35의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-35의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-35의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-35의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-35 또는 서열번호: 104의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-35의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-35의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-35의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0202]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-36의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-36의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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 AL2p-36의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-36의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-36의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-36의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-36의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-36의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-36의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 58의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-36 또는 서열번호: 58의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-36의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-36의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-36의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-36의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-36의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열



또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-36의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-36 또는 서열번호: 104의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-36의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-36의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-36의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0203]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-37의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-37의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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 AL2p-37의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-37의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-37의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-37의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-37의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-37 또는 서열번호: 59의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-37의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-37의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-37의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-37의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-37의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-37의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-37 또는 서열번호: 104의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-37의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-37의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-37의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0204]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-38의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-38의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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 AL2p-38의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-38의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-38의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-38의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-38의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-38의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-38의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-38 또는 서열번호: 60의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-38의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-38의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-38의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-38의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-38의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-38의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-38 또는 서열번호: 105의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-38의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-38의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-38의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0205]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-39의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-39의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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 AL2p-39의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-39의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-39의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-39의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-39의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-39의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-39의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-39 또는 서열번호: 60의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-39의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-39의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-39의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-39의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-39의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-39의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-39 또는 서열번호: 106의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-39의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-39의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-39의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0206]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-40의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-40의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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 AL2p-40의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-40의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-40의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-40의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-40의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-40의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-40의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 60의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-40 또는 서열번호: 60의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-40의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-40의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-40의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-40의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-40의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-40의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-40 또는 서열번호: 107의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-40, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-40, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-40.

[0207]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-41의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-41의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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 AL2p-41의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-41의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-41의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-41의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-41의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입,



또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-41의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-41의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-41 또는 서열번호: 61의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-41의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-41의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-41의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-41의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-41의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-41의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 106의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-41 또는 서열번호: 106의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-41, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-41, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-41.

[0208]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-42의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-42의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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 AL2p-42의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-42의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-42의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-42. **일부 구현예에서**, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-42의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-42의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-42의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 61의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-42 또는 서열번호: 61의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-

42의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-42의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-42의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-42의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-42의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-42의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-42 또는 서열번호: 107의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-42, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-42, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-42.

[0209]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-43의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-43의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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 AL2p-43의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-43의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-43의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-43의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-43의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-43의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-43의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-43 또는 서열번호: 62의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-43의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-43의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-43의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-43의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-43의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열

또는 서열번호: 105의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-43의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 105의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-43 또는 서열번호: 105의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-43, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-43, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-43.

[0210]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-44의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-44의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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 AL2p-44의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-44의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-44의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-44의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-44의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-44의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-44의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 62의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-44 또는 서열번호: 62의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-44의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-44의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-44의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-44의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-44의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-44의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 107의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-44 또는 서열번호: 107의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-44, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-44, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-44.



[0211]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-45의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-45의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-45의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-45의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-45의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-45의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-45의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-45의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-45의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-45 또는 서열번호: 63의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-45의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-45의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-45의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-45의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-45의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-45의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-45 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-45, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-45, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-45.

[0212]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-46의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-46의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-46의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-46의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-46의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-46의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-46의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-46의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-46의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 63의 아미노산 서열. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-46 또는 서열번호: 63의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-46의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-46의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-46의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-46의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-46의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-46의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-46 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-46, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-46, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-46.

[0213]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-47의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-47의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-47의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-47의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-47의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-47의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-47의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-47 또는 서열번호: 64의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-47의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-47의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-47의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-47의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-47의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-47의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-47 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-47, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-47, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-47.

[0214]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-48의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-48의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-48의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-48의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-48의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-48의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-48의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입,

또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-48의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-48의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-48 또는 서열번호: 64의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-48의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-48의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-48의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-48 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-48의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0215]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-49의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-49의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-49의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인은 상기 항체 AL2p-49의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-49의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-49의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-49의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 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 중쇄 가변 도메인 (VH) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-49의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-49의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 65의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2



항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-49 또는 서열번호: 65의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-49의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-49의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-49의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-49의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-49의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-49의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-49 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-49의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-49의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-49의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0216]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-50의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-50의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-50의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-50의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-50의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 HVR-L1, HVR-L2, 및 항체 AL2p-50의 HVR-L3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-50의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-50의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-50의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-50 또는 서열번호: 66의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-50의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-50의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-50의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-50의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존



적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-50의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-50의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-50 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-50의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-50의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-50의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0217]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-51의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-51의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-51의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-51의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-51의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-51의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-51의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-51의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-51의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 66의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-51 또는 서열번호: 66의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-51의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-51의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-51의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-51의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-51의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-51의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-51 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기

로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-51, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-51, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-51.

[0218]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-52의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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% 동일성 갖는 아미노산 서열을 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-52의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-52의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-52의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-52의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-52의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-52의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-52의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-52의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-52 또는 서열번호: 67의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-52의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-52의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-52의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-52의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-52의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-52의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-52 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-52의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-52의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-52의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0219]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-53의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-53의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또

는 서열번호: 109의 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 AL2p-53의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 상기 항체 AL2p-53의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-53의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-53의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-53의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-53의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-53의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 67의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-53 또는 서열번호: 67의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-53의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-53의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-53의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-53의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-53의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-53의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-53 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-53, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-53, 및 (c) 항체 AL2p-53의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0220]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-54의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-54의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-54의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-54의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3



아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-54의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-54의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-54의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-54의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-54의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 68의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-54 또는 서열번호: 68의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-54의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-54의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-54의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-54의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-54의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-54의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-54 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a)의 HVR-L1 아미노산 서열 항체 AL2p-54, (b)의 HVR-L2 아미노산 서열 항체 AL2p-54, 및 (c)의 HVR-L3 아미노산 서열 항체 AL2p-54.

[0221]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-55의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-55의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-55의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-55의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-55의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-55의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-55의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-55의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-55의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-55 또는 서열번호: 69의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-55의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-55의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-55의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-55의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-55의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-55의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-55 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-55의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-55의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-55의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0222]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-56의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-56의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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 AL2p-56의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-56의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-56의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-56의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-56의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-56의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-56의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR

영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-56 또는 서열번호: 69의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-56의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-56의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-56의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-56의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-56의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-56의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-56 또는 서열번호: 108의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-56의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-56의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-56의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0223]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-57의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-57의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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 AL2p-57의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-57의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-57의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-57의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-57의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-57의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-57의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 69의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-57 또는 서열번호: 69의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-57의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-57의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-57의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-57의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 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

는 100% 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL) 서열을 포함하고, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-57의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-57의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 109의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 서열의 번역후 변형을 포함하여 항체 AL2p-57 또는 서열번호: 109의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-57의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-57의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-57의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0224]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-58의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-58의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 112의 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 AL2p-58의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-58의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 112의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-58의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-58의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-58의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58 또는 서열번호: 59의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-58의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-58의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-58의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-58의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 112의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-58의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-58의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체



AL2p-58 또는 서열번호: 112의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-58의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-58의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-58의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0225]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-59의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 91의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-59의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 118의 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 AL2p-59의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 91의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-59의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-59의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 118의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-59의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-59의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 91의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-59의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-59의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-59 또는 서열번호: 91의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-59의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-59의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-59의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-59의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 118의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-59의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-59의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 118의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-59 또는 서열번호: 118의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-59의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-59의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-59의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0226]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-60의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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 아



미노산 서열을 포함한다; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-60의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 113의 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 AL2p-60의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-60의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 113의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-60의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-60의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-60의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60 또는 서열번호: 53의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-60의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-60의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-60의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 113의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-60의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-60의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-60 또는 서열번호: 113의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-60의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-60의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-60의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0227]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-61의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 70의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-61의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 110의 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 AL2p-61의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 70의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-61의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 110의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-61의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 70의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-61의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-61의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61 또는 서열번호: 70의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-61의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-61의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-61의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 110의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-61의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-61의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-61 또는 서열번호: 110의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-61의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-61의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-61의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0228]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함하되, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-62의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 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; 및/또는 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-62의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 111의 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 AL2p-62의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 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, 상기 중쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-62의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 111의 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, 상기 경쇄 가변 도메인은 항체 AL2p-62의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열

에 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-62의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-62의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62 또는 서열번호: 71의 VH 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VH는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 상기 항체 AL2p-62의 HVR-H1 아미노산 서열, (b) 상기 항체 AL2p-62의 HVR-H2 아미노산 서열, 및 (c) 상기 항체 AL2p-62의 HVR-H3 아미노산 서열. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 111의 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, 그리고 치환 (예를 들어, 기준 서열에 대한 보존적 치환, 삽입, 또는 결실)을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입, 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-62의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 5개의 아미노산은 하기에서 치환, 삽입 및/또는 결실되었다: 항체 AL2p-62의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열 또는 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 HVR 외부의 영역에서 (즉, FR 영역에서) 일어난다. 일부 구현예에서, 치환, 삽입, 또는 결실은 FR 영역에서 일어난다. 선택적으로, 항-TREM2 항체는 항체 AL2p-62 또는 서열번호: 111의 VL 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, VL은 하기로부터 1, 2 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 항체 AL2p-62의 HVR-L1 아미노산 서열, (b) 항체 AL2p-62의 HVR-L2 아미노산 서열, 및 (c) 항체 AL2p-62의 HVR-L3 아미노산 서열.

[0229] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체가 제공되며, 상기 항체는 상기에 제공된 구현예 중 임의의 것에서와 같은 VH, 및 상기에 제공된 구현예 중 임의의 것에서와 같은 VL을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2항체가 본 명세서에 제공되며, 상기 항체는 상기에 제공된 구현예 중 임의의 것에서와 같은 VH, 및 상기에 제공된 구현예 중 임의의 것에서와 같은 VL을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 서열들의 번역후 변형을 포함하여 서열번호: 27-71 및 91 및 서열번호: 92-113 및 118, 각각에서 VH 및 VL 서열을 포함한다.

[0230] 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및/또는 서열번호: 97의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 104의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 108의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 70의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 110의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 71의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 111의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 59의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 112의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 서열번호: 53의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및/또는 서열번호: 113의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0231] 본 개시내용의 항체 중 임의의 것은 세포주에 의해 생산될 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 것으로 당업계에서 알려진 임의의 세포주는 본 개시내용의 항체를 생산하기 위해 사용될 수 있다. 항체 생산을 위한 예시적인 세포주는 본 개시내용 전체에 기재되어 있다.

[0232] 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 하기로부터 선택된 항-TREM2 단클론성 항체이다: AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37,





- [0240] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2에 결합하기 위해 하나 이상의 TREM2 리간드와 경쟁하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드의 TREM2에의 동시 결합을 차단하지 않으면서 TREM2에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드와의 추가적 및/또는 상승작용 기능적 상호작용을 할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드의 포화 농도에 노출된 TREM2의 최대 활성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하나 이상의 TREM2 리간드의 임의의 농도에서 수득된 TREM2의 활성을 증가시킨다.
- [0241] 항-TREM2 항체 결합 친화도
- [0242] 인간 TREM2 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 하기로부터 선택된 항-TREM2 항체보다 적어도 1-배 더 낮고, 적어도 2-배 더 낮고, 적어도 3-배 더 낮고, 적어도 4-배 더 낮고, 적어도 5-배 더 낮고, 적어도 6-배 더 낮고, 적어도 7-배 더 낮고, 적어도 8-배 더 낮고, 적어도 9-배 더 낮고, 적어도 10-배 더 낮고, 적어도 11-배 더 낮고, 적어도 12-배 더 낮고, 적어도 13-배 더 낮고, 적어도 14-배 더 낮고, 적어도 15-배 더 낮고, 적어도 16-배 더 낮고, 적어도 17-배 더 낮고, 적어도 18-배 더 낮고, 적어도 19-배 더 낮고, 적어도 20-배 더 낮을 수 있다: 서열번호: 27의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 56의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 서열번호: 91의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 103의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체; 및 서열번호: 119의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호: 120의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TREM2 항체. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).
- [0243] 일부 구현예에서, 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 300 nM 내지 약 100 pM, 약 200 nM 내지 약 100 pM, 약 100 nM 내지 약 100 pM, 약 90 nM 내지 약 100 pM, 약 80 nM 내지 약 100 pM, 약 70 nM 내지 약 100 pM, 약 60 nM 내지 약 100 pM, 약 50 nM 내지 약 100 pM, 약 40 nM 내지 약 100 pM, 약 30 nM 내지 약 100 pM, 약 20 nM 내지 약 100 pM, 약 10 nM 내지 약 100 pM, 약 9 nM 내지 약 100 pM, 약 8 nM 내지 약 100 pM, 약 7 nM 내지 약 100 pM, 약 6 nM 내지 약 100 pM, 약 5 nM 내지 약 100 pM, 약 4 nM 내지 약 100 pM, 약 3 nM 내지 약 100 pM, 약 2 nM 내지 약 100 pM, 약 1 nM 내지 약 100 pM, 900 pM 내지 약 100 pM, 약 800 pM 내지 약 100 pM, 700 pM 내지 약 100 pM, 600 pM 내지 약 500 pM, 400 pM 내지 약 100 pM, 300 pM 내지 약 100 pM, 200 pM 내지 약 100 pM, 900 pM 내지 약 100 pM, 또는 100 pM 미만의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).
- [0244] 일부 구현예에서, 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 300 nM 내지 약 90 pM, 약 300 nM 내지 약 80 pM, 약 300 nM 내지 약 70 pM, 약 300 nM 내지 약 60 pM, 약 300 nM 내지 약 50 pM, 약 300 nM 내지 약 40 pM, 약 300 nM 내지 약 30 pM, 약 300 nM 내지 약 20 pM, 약 300 nM 내지 약 10 pM, 약 300 nM 내지 약 9 pM, 약 300 nM 내지 약 8 pM, 약 300 nM 내지 약 7 pM, 약 300 nM 내지 약 6 pM, 약 300 nM 내지 약 5 pM, 약 300 nM 내지 약 4 pM, 약 300 nM 내지 약 3 pM, 약 300 nM 내지 약 2 pM, 약 300 nM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 200 nM 내지 약 90 pM, 약 200 nM 내지 약 80 pM, 약 200 nM 내지 약 70 pM, 약 200 nM 내지 약 60 pM, 약 200 nM 내지 약 50 pM, 약 200 nM 내지 약 40 pM, 약 200 nM 내지 약 30 pM, 약 200 nM 내지 약 20 pM, 약 200 nM 내지 약 10 pM, 약 200 nM 내지 약 9 pM, 약 200 nM 내지 약 8 pM, 약 200 nM 내지 약 7 pM, 약 200 nM 내지 약 6 pM, 약 200 nM 내지 약 5 pM, 약 200 nM 내지 약 4 pM, 약 200 nM 내지 약 3 pM, 약 200 nM 내지 약 2 pM, 약 200 nM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 100 nM 내지 약 90 pM, 약 100 nM 내지 약 80 pM, 약 100 nM 내지 약 70 pM, 약 100 nM 내지 약 60 pM, 약 100 nM 내지 약 50 pM, 약 100 nM 내지 약 40 pM, 약 100 nM 내지 약 30 pM, 약 100 nM 내지 약 20 pM, 약 100 nM 내지 약 10 pM, 약 100 nM 내지 약 9 pM, 약 100 nM 내지 약 8 pM, 약 100 nM 내지 약 7 pM, 약 100 nM 내지 약 6 pM, 약 100 nM 내지 약 5 pM, 약 100 nM 내지 약 4 pM, 약 100 nM 내지 약 3 pM, 약 100 nM 내지 약 2 pM, 약 100 nM 내지 약 1 pM, 약 100 nM 내지 약 5 pM, 약 100 nM 내지 약 4 pM, 약 100 nM 내지 약 3 pM, 약 100 nM 내지 약 2 pM, 약 100 nM

[illegible]

지 약 6 pM, 약 5 nM 내지 약 5 pM, 약 5 nM 내지 약 4 pM, 약 5 nM 내지 약 3 pM, 약 5 nM 내지 약 2 pM, 약 5 nM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 1 nM 내지 약 90 pM, 약 1 nM 내지 약 80 pM, 약 1 nM 내지 약 70 pM, 약 1 nM 내지 약 60 pM, 약 1 nM 내지 약 50 pM, 약 1 nM 내지 약 40 pM, 약 1 nM 내지 약 30 pM, 약 1 nM 내지 약 20 pM, 약 1 nM 내지 약 10 pM, 약 1 nM 내지 약 9 pM, 약 1 nM 내지 약 8 pM, 약 1 nM 내지 약 7 pM, 약 1 nM 내지 약 6 pM, 약 1 nM 내지 약 5 pM, 약 1 nM 내지 약 4 pM, 약 1 nM 내지 약 3 pM, 약 1 nM 내지 약 2 pM, 약 1 nM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 500 pM 내지 약 90 pM, 약 500 pM 내지 약 80 pM, 약 500 pM 내지 약 70 pM, 약 500 pM 내지 약 60 pM, 약 500 pM 내지 약 50 pM, 약 500 pM 내지 약 40 pM, 약 500 pM 내지 약 30 pM, 약 500 pM 내지 약 20 pM, 약 500 pM 내지 약 10 pM, 약 500 pM 내지 약 9 pM, 약 500 pM 내지 약 8 pM, 약 500 pM 내지 약 7 pM, 약 500 pM 내지 약 6 pM, 약 500 pM 내지 약 5 pM, 약 500 pM 내지 약 4 pM, 약 500 pM 내지 약 3 pM, 약 500 pM 내지 약 2 pM, 약 500 pM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 250 pM 내지 약 90 pM, 약 250 pM 내지 약 80 pM, 약 250 pM 내지 약 70 pM, 약 250 pM 내지 약 60 pM, 약 250 pM 내지 약 50 pM, 약 250 pM 내지 약 40 pM, 약 250 pM 내지 약 30 pM, 약 250 pM 내지 약 20 pM, 약 250 pM 내지 약 10 pM, 약 250 pM 내지 약 9 pM, 약 250 pM 내지 약 8 pM, 약 250 pM 내지 약 7 pM, 약 250 pM 내지 약 6 pM, 약 250 pM 내지 약 5 pM, 약 250 pM 내지 약 4 pM, 약 250 pM 내지 약 3 pM, 약 250 pM 내지 약 2 pM, 약 250 pM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 100 pM 내지 약 90 pM, 약 100 pM 내지 약 80 pM, 약 100 pM 내지 약 70 pM, 약 100 pM 내지 약 60 pM, 약 100 pM 내지 약 50 pM, 약 100 pM 내지 약 40 pM, 약 100 pM 내지 약 30 pM, 약 100 pM 내지 약 20 pM, 약 100 pM 내지 약 10 pM, 약 100 pM 내지 약 9 pM, 약 100 pM 내지 약 8 pM, 약 100 pM 내지 약 7 pM, 약 100 pM 내지 약 6 pM, 약 100 pM 내지 약 5 pM, 약 100 pM 내지 약 4 pM, 약 100 pM 내지 약 3 pM, 약 100 pM 내지 약 2 pM, 약 100 pM 내지 약 1 pM의 범위, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).

[0245]

일부 구현예에서, 인간 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 260 nM 미만일 수 있고, 225 nM 미만일 수 있고, 200 nM 미만일 수 있고, 150 nM 미만일 수 있고, 135 nM 미만일 수 있고, 125 nM 미만일 수 있고, 100 nM 미만일 수 있고, 95 nM 미만일 수 있고, 90 nM 미만일 수 있고, 85 nM 미만일 수 있고, 80 nM 미만일 수 있고, 75 nM 미만일 수 있고, 70 nM 미만일 수 있고, 65 nM 미만일 수 있고, 60 nM 미만일 수 있고, 55 nM 미만일 수 있고, 50 nM 미만일 수 있고, 45 nM 미만일 수 있고, 40 nM 미만일 수 있고, 36 nM 미만일 수 있고, 35 nM 미만일 수 있고, 30 nM 미만일 수 있고, 29 nM 미만일 수 있고, 28 nM 미만일 수 있고, 27 nM 미만일 수 있고, 26 nM 미만일 수 있고, 25 nM 미만일 수 있고, 24 nM 미만일 수 있고, 23 nM 미만일 수 있고, 22 nM 미만일 수 있고, 21 nM 미만일 수 있고, 20 nM 미만일 수 있고, 19 nM 미만일 수 있고, 18.5 nM 미만일 수 있고, 18 nM 미만일 수 있고, 15 nM 미만일 수 있고, 14 nM 미만일 수 있고, 13 nM 미만일 수 있고, 12 nM 미만일 수 있고, 11 nM 미만일 수 있고, 10 nM 미만일 수 있고, 9.5 nM 미만일 수 있고, 9 nM 미만일 수 있고, 8.5 nM 미만일 수 있고, 8 nM 미만일 수 있고, 7.5 nM 미만일 수 있고, 7 nM 미만일 수 있고, 6.5 nM 미만일 수 있고, 6 nM 미만일 수 있고, 5.5 nM 미만일 수 있고, 5 nM 미만일 수 있고, 4.5 nM 미만일 수 있고, 4 nM 미만일 수 있고, 3.5 nM 미만일 수 있고, 3 nM 미만일 수 있고, 2.5 nM 미만일 수 있고, 2 nM 미만일 수 있고, 1.5 nM 미만일 수 있고, 1 nM 미만일 수 있고, 950 pM 미만일 수 있고, 900 pM 미만일 수 있고, 850 pM 미만일 수 있고, 830 pM 미만일 수 있고, 800 pM 미만일 수 있고, 750 pM 미만일 수 있고, 730 pM 미만일 수 있고, 700 pM 미만일 수 있고, 650 pM 미만일 수 있고, 630 pM 미만일 수 있고, 600 pM 미만일 수 있고, 550 pM 미만일 수 있고, 500 pM 미만일 수 있고, 450 pM 미만일 수 있고, 415 pM 미만일 수 있고, 400 pM 미만일 수 있고, 350 pM 미만일 수 있고, 300 pM 미만일 수 있고, 250 pM 미만일 수 있고, 200 pM 미만일 수 있고, 150 pM 미만일 수 있고, 100 pM 미만일 수 있고, 95 pM 미만일 수 있고, 90 pM 미만일 수 있고, 85 pM 미만일 수 있고, 80 pM 미만일 수 있고, 75 pM 미만일 수 있고, 70 pM 미만일 수 있고, 65 pM 미만일 수 있고, 60 pM 미만일 수 있고, 55 pM 미만일 수 있고, 50 pM 미만일 수 있고, 45 pM 미만일 수 있고, 40 pM 미만일 수 있고, 35 pM 미만일 수 있고, 30 pM 미만일 수 있고, 25 pM 미만일 수 있고, 20 pM 미만일 수 있고, 15 pM 미만일 수 있고, 10 pM 미만일 수 있고, 9 pM 미만일 수 있고, 8 pM 미만일 수 있고, 7 pM 미만일 수 있고, 6 pM 미만일 수 있고, 5 pM 미만일 수 있고, 4 pM 미만일 수 있고, 3 pM 미만일 수 있고, 2 pM, 또는 1 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상

수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).

[0246]

일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 10  $\mu$ M 내지 약 100 pM, 약 200 nM 내지 약 100 pM, 약 100 nM 내지 약 100 pM, 약 90 nM 내지 약 100 pM, 약 80 nM 내지 약 100 pM, 약 70 nM 내지 약 100 pM, 약 60 nM 내지 약 100 pM, 약 50 nM 내지 약 100 pM, 약 40 nM 내지 약 100 pM, 약 30 nM 내지 약 100 pM, 약 20 nM 내지 약 100 pM, 약 10 nM 내지 약 100 pM, 약 9 nM 내지 약 100 pM, 약 8 nM 내지 약 100 pM, 약 7 nM 내지 약 100 pM, 약 6 nM 내지 약 100 pM, 약 5 nM 내지 약 100 pM, 약 4 nM 내지 약 100 pM, 약 3 nM 내지 약 100 pM, 약 2 nM 내지 약 100 pM, 약 1 nM 내지 약 100 pM, 900 pM 내지 약 100 pM, 약 800 pM 내지 약 100 pM, 700 pM 내지 약 100 pM, 600 pM 내지 약 500 pM, 400 pM 내지 약 100 pM, 300 pM 내지 약 100 pM, 200 pM 내지 약 100 pM, 900 pM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).

[0247]

일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 10  $\mu$ M 내지 약 900 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 800 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 700 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 600 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 500 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 400 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 300 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 200 pM, 약 10  $\mu$ M 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 5  $\mu$ M 내지 약 900 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 800 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 700 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 600 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 500 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 400 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 300 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 200 pM, 약 5  $\mu$ M 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 1  $\mu$ M 내지 약 900 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 800 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 700 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 600 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 500 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 400 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 300 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 200 pM, 약 1  $\mu$ M 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 900 nM 내지 약 900 pM, 약 900 nM 내지 약 800 pM, 약 900 nM 내지 약 700 pM, 약 900 nM 내지 약 600 pM, 약 900 nM 내지 약 500 pM, 약 900 nM 내지 약 400 pM, 약 900 nM 내지 약 300 pM, 약 900 nM 내지 약 200 pM, 약 900 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 800 nM 내지 약 900 pM, 약 800 nM 내지 약 800 pM, 약 800 nM 내지 약 700 pM, 약 800 nM 내지 약 600 pM, 약 800 nM 내지 약 500 pM, 약 800 nM 내지 약 400 pM, 약 800 nM 내지 약 300 pM, 약 800 nM 내지 약 200 pM, 약 800 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 700 nM 내지 약 900 pM, 약 700 nM 내지 약 800 pM, 약 700 nM 내지 약 700 pM, 약 700 nM 내지 약 600 pM, 약 700 nM 내지 약 500 pM, 약 700 nM 내지 약 400 pM, 약 700 nM 내지 약 300 pM, 약 700 nM 내지 약 200 pM, 약 700 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 600 nM 내지 약 900 pM, 약 600 nM 내지 약 800 pM, 약 600 nM 내지 약 700 pM, 약 600 nM 내지 약 600 pM, 약 600 nM 내지 약 500 pM, 약 600 nM 내지 약 400 pM, 약 600 nM 내지 약 300 pM, 약 600 nM 내지 약 200 pM, 약 600 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 500 nM 내지 약 900 pM, 약 500 nM 내지 약 800 pM, 약 500 nM 내지 약 700 pM, 약 500 nM 내지 약 600 pM, 약 500 nM 내지 약 500 pM, 약 500 nM 내지 약 400 pM, 약 500 nM 내지 약 300 pM, 약 500 nM 내지 약 200 pM, 약 500 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 400 nM 내지 약 900 pM, 약 400 nM 내지 약 800 pM, 약 400 nM 내지 약 700 pM, 약 400 nM 내지 약 600 pM, 약 400 nM 내지 약 500 pM, 약 400 nM 내지 약 400 pM, 약 400 nM 내지 약 300 pM, 약 400 nM 내지 약 200 pM, 약 400 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 300 nM 내지 약 900 pM, 약 300 nM 내지 약 800 pM, 약 300 nM 내지 약 700 pM,



[illegible]

pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 6 nM 내지 약 900 pM, 약 6 nM 내지 약 800 pM, 약 6 nM 내지 약 700 pM, 약 6 nM 내지 약 600 pM, 약 6 nM 내지 약 500 pM, 약 6 nM 내지 약 400 pM, 약 6 nM 내지 약 300 pM, 약 6 nM 내지 약 200 pM, 약 6 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 5 nM 내지 약 900 pM, 약 5 nM 내지 약 800 pM, 약 5 nM 내지 약 700 pM, 약 5 nM 내지 약 600 pM, 약 5 nM 내지 약 500 pM, 약 5 nM 내지 약 400 pM, 약 5 nM 내지 약 300 pM, 약 5 nM 내지 약 200 pM, 약 5 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 4 nM 내지 약 900 pM, 약 4 nM 내지 약 800 pM, 약 4 nM 내지 약 700 pM, 약 4 nM 내지 약 600 pM, 약 4 nM 내지 약 500 pM, 약 4 nM 내지 약 400 pM, 약 4 nM 내지 약 300 pM, 약 4 nM 내지 약 200 pM, 약 4 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 3 nM 내지 약 900 pM, 약 3 nM 내지 약 800 pM, 약 3 nM 내지 약 700 pM, 약 3 nM 내지 약 600 pM, 약 3 nM 내지 약 500 pM, 약 3 nM 내지 약 400 pM, 약 3 nM 내지 약 300 pM, 약 3 nM 내지 약 200 pM, 약 3 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 2 nM 내지 약 900 pM, 약 2 nM 내지 약 800 pM, 약 2 nM 내지 약 700 pM, 약 2 nM 내지 약 600 pM, 약 2 nM 내지 약 500 pM, 약 2 nM 내지 약 400 pM, 약 2 nM 내지 약 300 pM, 약 2 nM 내지 약 200 pM, 약 2 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 약 1 nM 내지 약 900 pM, 약 1 nM 내지 약 800 pM, 약 1 nM 내지 약 700 pM, 약 1 nM 내지 약 600 pM, 약 1 nM 내지 약 500 pM, 약 1 nM 내지 약 400 pM, 약 1 nM 내지 약 300 pM, 약 1 nM 내지 약 200 pM, 약 1 nM 내지 약 100 pM의 범위, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및 2).

[0248] 일부 구현예에서, 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 항-TREM2 항체의 해리 상수 ( $K_D$ )는 6  $\mu$ M 미만일 수 있고, 5  $\mu$ M 미만일 수 있고, 4.6  $\mu$ M 미만일 수 있고, 4  $\mu$ M 미만일 수 있고, 3  $\mu$ M 미만일 수 있고, 2  $\mu$ M 미만일 수 있고, 1.5  $\mu$ M 미만일 수 있고, 1  $\mu$ M 미만일 수 있고, 900 nM 미만일 수 있고, 800 nM 미만일 수 있고, 700 nM 미만일 수 있고, 600 nM 미만일 수 있고, 500 nM 미만일 수 있고, 400 nM 미만일 수 있고, 300 nM 미만일 수 있고, 200 nM 미만일 수 있고, 100 nM 미만일 수 있고, 95 nM 미만일 수 있고, 90 nM 미만일 수 있고, 85 nM 미만일 수 있고, 80 nM 미만일 수 있고, 75 nM 미만일 수 있고, 70 nM 미만일 수 있고, 65 nM 미만일 수 있고, 60 nM 미만일 수 있고, 55 nM 미만일 수 있고, 50 nM 미만일 수 있고, 45 nM 미만일 수 있고, 40 nM 미만일 수 있고, 36 nM 미만일 수 있고, 35 nM 미만일 수 있고, 31 nM 미만일 수 있고, 30 nM 미만일 수 있고, 29 nM 미만일 수 있고, 28 nM 미만일 수 있고, 27 nM 미만일 수 있고, 26 nM 미만일 수 있고, 25 nM 미만일 수 있고, 24 nM 미만일 수 있고, 23 nM 미만일 수 있고, 22 nM 미만일 수 있고, 21 nM 미만일 수 있고, 20 nM 미만일 수 있고, 19 nM 미만일 수 있고, 18.5 nM 미만일 수 있고, 18 nM 미만일 수 있고, 17 nM 미만일 수 있고, 16.5 nM 미만일 수 있고, 16 nM 미만일 수 있고, 15.5 nM 미만일 수 있고, 15 nM 미만일 수 있고, 14.5 nM 미만일 수 있고, 14 nM 미만일 수 있고, 13 nM 미만일 수 있고, 12 nM 미만일 수 있고, 11 nM 미만일 수 있고, 10 nM 미만일 수 있고, 9.5 nM 미만일 수 있고, 9 nM 미만일 수 있고, 8.5 nM 미만일 수 있고, 8 nM 미만일 수 있고, 7.5 nM 미만일 수 있고, 7 nM 미만일 수 있고, 6.5 nM 미만일 수 있고, 6 nM 미만일 수 있고, 5.5 nM 미만일 수 있고, 5 nM 미만일 수 있고, 4.5 nM 미만일 수 있고, 4 nM 미만일 수 있고, 3.5 nM 미만일 수 있고, 3 nM 미만일 수 있고, 2.5 nM 미만일 수 있고, 2 nM 미만일 수 있고, 1.5 nM 미만일 수 있고, 1 nM 미만일 수 있고, 950 pM 미만일 수 있고, 900 pM 미만일 수 있고, 890 pM 미만일 수 있고, 850 pM 미만일 수 있고, 800 pM 미만일 수 있고, 750 pM 미만일 수 있고, 700 pM 미만일 수 있고, 650 pM 미만일 수 있고, 600 pM 미만일 수 있고, 550 pM 미만일 수 있고, 500 pM 미만일 수 있고, 450 pM 미만일 수 있고, 400 pM 미만일 수 있고, 375 pM 미만일 수 있고, 350 pM 미만일 수 있고, 325 pM 미만일 수 있고, 300 pM 미만일 수 있고, 270 pM 미만일 수 있고, 250 pM 미만일 수 있고, 225 pM 미만일 수 있고, 200 pM, 150 pM 미만일 수 있거나, 또는 100 pM 미만일 수 있다. 일부 구현예에서, 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 1가 항체 (예를 들어, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. TREM2와 상호작용하고/거나 특이성으로 그것과 결합하는 항체의 제조 및 선택의 방법은 본 명세서에 기재되어 있다. (예를 들어, 참고 실시예 1 및

2).

[0249] 해리 상수는 하기를 포함하는 임의의 분석 기술을 통해 결정될 수 있다: 임의의 생화학적 또는 생체물리학적 기술 예컨대 ELISA, 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 바이오-층 간섭법 (참고, 예를 들면, ForteBio에 의한 Octet System), 등은 적정 열량측정 (ITC), 시차 주사 열량측정 (DSC), 원형 2색성 (CD), 흐름 정지 분석, 및 비색 또는 형광 단백질 용융 분석. 일부 구현예에서, TREM2에 대한 해리 상수 ( $K_D$ )는 대략 25 °C의 온도에서 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 항체 (예를 들면, Fab) 또는 전장 항체를 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서,  $K_D$ 는 1가 형태의 전장 항체를 사용하여 결정된다. 예를 들면, 본 명세서에 기재된 임의의 검정을 이용하여 (참조, 예를 들면, 실시예 1 및 2).

[0250] 추가의 항-TREM2 항체, 예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는, 당해 분야에서 공지된 다양한 검정에 의해 그것의 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대해 확인, 선별 및/또는 특성 규명될 수 있다.

[0251] 이중특이적 항체

[0252] 본 개시내용의 특정 측면은 본 개시내용의 TREM2 단백질 및 제2 항원에 결합하는 이중특이적 항체에 관한 것이다. 이중특이적 항체를 생성하는 방법은 당해 분야에서 잘 알려져 있고, 본 명세서에서 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 하기에 결합한다: 인간 TREM2의 1종 이상의 아미노산 잔기 (서열번호: 1), 또는 서열번호: 1의 아미노산 잔기에 상응하는 TREM2 단백질 상의 아미노산 잔기. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 또한 인간 DAP12의 1종 이상의 아미노산 잔기에 결합한다.

[0253] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 이중특이적 항체는 제1 항원 및 제2 항원을 인식한다. 일부 구현예에서, 제1 항원은 인간 TREM2 또는 이의 자연 발생 변이체, 또는 인간 DAP12 또는 이의 자연 발생 변이체이다. 일부 구현예에서, 제2 항원은 하기이다: a) 혈액-뇌-장벽을 가로질러 이동을 촉진하는 항원; (b) 하기로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 이동을 촉진하는 항원: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페넨트라틴, 폴리-아르기닌 펩타이드, 안지오펙 펩타이드, 및 ANG1005; (c) 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독물 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔룰린, 케라토피페틴, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드; 및 (d) 면역 세포 상에서 발현된 리간드 및/또는 단백질, 상기 리간드 및/또는 단백질 (이는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스포타디세린로부터 선택됨); 및 (e) 1종 이상의 종양 세포 상에서 발현된 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질 및 이들의 임의의 조합.

[0254] 항체 단편

[0255] 본 개시내용의 특정 측면은 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')<sub>2</sub>, Fv 또는 scFv 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질에 특이적으로 결합하는 1종 이상의 항체와 함께 사용된다: a) 혈액-뇌-장벽을 가로질러 이동을 촉진하는 항원; (b) 하기로부터 선택된 혈액-뇌-장벽을 가로질러 이동을 촉진하는 항원: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), 디프테리아 독소 수용체, CRM197, llama 단일 도메인 항체, TMEM 30(A), 단백질 형질도입 도메인, TAT, Syn-B, 페넨트라틴, 폴리-아르기닌 펩타이드, 안지오펙 펩타이드, 및 ANG1005; (c) 하기로부터 선택된 질환 유발 단백질: 아밀로이드 베타, 올리고머성 아밀로이드 베타, 아밀로이드 베타 플라크, 아밀로이드 전구단백질 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, C9orf72 (염색체 9 열린 해독물 72), c9RAN 단백질, 프리온 단백

질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 아탁신 1, 아탁신 2, 아탁신 3, 아탁신 7, 아탁신 8, 아탁신 10, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔룰린, 케라토에피텔 린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물, 디펩타이드 반복 (DPR) 펩타이드, 글리신-알라닌 (GA) 반복 펩타이드, 글리신-프롤린 (GP) 반복 펩타이드, 글리신-아르기닌 (GR) 반복 펩타이드, 프롤린-알라닌 (PA) 반복 펩타이드, 유비퀴틴, 및 프롤린-아르기닌 (PR) 반복 펩타이드; 및 (d) 면역 세포 상에서 발현된 리간드 및/또는 단백질, 상기 리간드 및/또는 단백질 (이는 CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4-1BB, CD27, GITR, PD-L1, CTLA-4, PD-L2, PD-1, B7-H3, B7-H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG-3, 및 포스파티딜세린로부터 선택됨); 및 (e) 1종 이상의 중앙 세포 상에서 발현된 단백질, 지질, 다당류, 또는 당지질, 및 이들의 임의의 조합.

[0256] 항체 프레임워크

[0257] 본 명세서에 기재된 항체 중 임의의 것은 추가로, 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 프레임워크는 인간 면역글로불린 프레임워크이다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 항체 (예를 들면, 항-TREM2 항체)는 상기 구현예 중 임의의 것에서와 같이 HVR을 포함하고, 추가로 수용체 인간 프레임워크, 예를 들면, 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 공통 프레임워크를 포함한다. 인간 면역글로불린 프레임워크는 인간 항체의 일부일 수 있거나, 비-인간 항체는 1종 이상의 내인성 프레임워크를 인간 프레임워크 영역(들)로 대체함으로써 인간화될 수 있다. 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 하기를 비제한적으로 포함한다: "최적화" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Sims 등 *J. Immunol.* 151:2296 (1993)); 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정 하위그룹의 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Carter 등 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); 및 Presta 등, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); 인간 성숙한 (체세포 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Almagro 및 Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)); 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참조, 예를 들면, Baca 등, *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok 등, *J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996)).

[0258] 일부 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 표 4A 내지 4D에서 나타난 바와 같은 중쇄 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 표 5A 내지 5D에서 나타난 바와 같은 경쇄 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 본 개시내용의 HVR-H1, HVR-H2, 및 HVR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 표 4A 내지 4D에서 나타난 바와 같은 중쇄 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함하고, 그리고 추가로 본 개시내용의 HVR-L1, HVR-L2, 및 HVR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 표 5A 내지 5D에서 나타난 바와 같은 경쇄 프레임워크 영역 중 1, 2, 3 또는 4개를 포함한다.

[0259] 전-염증 매개체의 조절된 발현

[0260] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 전-염증 매개체의 발현을 조절할 수 있다 (예를 들면, 증가 또는 감소시킬 수 있다).

[0261] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 전-염증 매개체는 염증 반응을 유도, 활성화, 촉진 또는 달리 증가시키는 기전과 직접적으로 또는 간접적으로 (예를 들면, 전-염증 신호전달 경로에 의해) 단백질이다. 전-염증 매개체를 확인하고 특성화하는 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 전-염증 매개체의 예는, 비제한적으로, 사이토카인 예컨대 IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, IL-20 패밀리에 속한, IL-33, LIF, IFN- $\gamma$ , OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 전-염증 매개체, 예컨대 IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD86, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, IL-20 패밀리에 속한, IL-33, LIF, IFN- $\gamma$ , OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23의 기능성 발현 및/또는 분비를 조절할 수 있다. 특정 구현예에서, 전-염증 매개체의 조절된 발현은 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세신경교 세포에서 일어난다. 조절된 발현은 may, 비제한적으로, 조절된 유전자 발현, 조절된 전사 발현, 또는 조절된 단백질 발현을 포함할 수 있다. 유전자, 전사체 (예를 들면, mRNA), 및/또는 단백질 발현을 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 예를 들면, 노던 블랏 분석은 전-염증 매개체 유전자 발현 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있고,



RT-PCR은 전-염증 매개체 전사의 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있고, 웨스턴 블랏 분석은 전-염증 매개체 단백질 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0263] 특정 구현예에서, 전-염증 매개체는 염증성 사이토카인을 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 염증성 사이토카인의 분비를 조절할 수 있다. 본 개시내용의 항-TREM2 항체에 의해 감소될 수 있는 염증성 사이토카인의 예는, 비제한적으로, FN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD86, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, IL-20 패밀리 일원, IL-33, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, 및 IL-23를 포함한다.

[0264] 특정 구현예에서, 전-염증 매개체는 염증성 수용체를 포함한다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 염증성 수용체의 발현을 조절할 수 있다. 발현이 본 개시내용의 항-TREM2 항체에 의해 감소될 수 있는 염증성 수용체의 예는, 비제한적으로, CD86을 포함한다.

[0265] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 전-염증 매개체는, 본 개시내용의 항-TREM2 항체로 처리된 대상체의 1개 이상의 세포에서의 발현이 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서 발현된 동일한 전-염증 매개체의 발현 발현된과 비교하여 조절된다면 (예를 들면, 증가되거나 감소된다면) 조절된 발현을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들면, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 하나 이상의 세포에서 전-염증 매개체 발현과 비교하여 대상체의 1개 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현을 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%까지 조절할 수 있다. 다른 구현예에서, 항-TREM2 항체는, 예를 들면, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체의 1개 이상의 세포에서 전-염증 매개체 발현과 비교하여 대상체의 1개 이상의 세포에서의 전-염증 매개체 발현을 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 조절할 수 있다.

[0266] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 비정상 수준의 1종 이상의 전-염증 매개체와 관련된 병태 및/또는 질환을 예방하고, 그 위험을 낮추거나 치료하는데 유용할 수 있고, 상기 병태 및/또는 질환은 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하고, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에게, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하기 위한, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 제제에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌

졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파궤 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0267] Syk 인산화

[0268] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 비장 티로신 키나제 (Syk) 인산화를 유도할 수 있다.

[0269] 비장 티로신 키나제 (Syk)는 몇 개의 기질 인산화에 의해 TREM2의 다운스트림을 기능하는, 이로써 세포 활성화 및 염증 과정으로 이어지는 신호전달 복합체의 형성을 용이하게 하는 세포내 신호전달 분자이다.

[0270] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 감소된 수준의 Syk 인산화와 관련된 병태 및/또는 질환을 예방하고, 그 위험을 낮추거나 치료하는데 유익할 수 있고, 상기 병태 및/또는 질환은 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파궤 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하고, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에 게, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하기 위한, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 제제에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이펠츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파궤 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증,

원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0271] DAP12 결합 및 인산화

[0272] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2의 DAP12에의 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-매개된 DAP12 인산화는 1종 이상의 SRC 계열 티로신 키나제에 의해 유도된다. Src 계열 티로신 키나제의 예는, 비제한적으로, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn, 및 F를 포함한다.

[0273] DAP12는 다양하게 TYRO 단백질 티로신 키나제-결합 단백질, TYROBP, KARAP, 및 PLOSL로 칭한다. DAP12는 그것의 세포질 도메인에서 면역수용체 티로신-기반 활성화 모티프 (ITAM)을 함유하는 막관통 신호전달 단백질이다. 특정 구현예에서, 항-TREM2 항체는 그것의 ITAM 모티프에서 DAP12 인산화를 유도할 수 있다. 단백질 인산화, 예컨대 DAP12 인산화를 결정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다.

[0274] 일부 구현예에서, DAP12는 SRC 계열 키나제에 의해 인산화되고, 이로써, Syk 키나제, ZAP70 키나제, 또는 둘 모두의 DAP12/TREM2 복합체에 대한 동원 및 활성화를 야기한다. 따라서, 특정 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 Syk, ZAP70, 또는 둘 모두를 DAP12/TREM2 복합체에 모집할 수 있다. 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 항-TREM2 본 개시내용의 항체는 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파껏 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하는, 감소된 수준의 DAP12 활성화, DAP12 인산화, 또는 Syk, ZAP70, 또는 둘 모두의 DAP12/TREM2 복합체로의 동원과 관련된 병태 및/또는 질환을 예방하고, 그 위험을 낮추거나 치료하는데 유용한 것을 믿으며, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에게 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 1종 이상의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 체제를 투여하는 것을 포함하고, 본 개시내용의 다른 측면은 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 1종 이상의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 체제에 관한 것이고, 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하는데 사용된다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파껏 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜



감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0275] TREM2-발현 세포의 증식, 생존 및 기능성

[0276] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 세포에서 발현된 TREM2 단백질에 결합한 후 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 과골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세신경교 세포 (미세아교)의 증식, 생존, 및/또는 기능을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 타고난 면역 세포의 성장 (예를 들면, 증식 및/또는 생존)을 억제하지 않는다.

[0277] 미세신경교 세포는, 뇌 및 척수의 상주하는 대식세포이고, 따라서 중추신경계 (CNS)에서 제1 및 주요 형태의 활성 면역 방어로서 작용하는 신경교 세포의 유형이다. 미세신경교 세포는 뇌 내의 총 신경교 세포 군집의 20%를 구성한다. 미세신경교 세포는 플라크, 손상된 뉴런 및 감염원에 대한 CNS을 지속적으로 소거하고 있다. 뇌 및 척수는, 혈액-뇌 장벽으로 공지된 일련의 세포에 의해 신체의 나머지에서 분리되어, 대부분의 감염이 취약한 신경 조직에 도입하는 것을 방지한다는 면에서 "면역 특권" 기관으로 간주된다. 감염원이 직접적으로 뇌에 또는 혈액-뇌 장벽을 가로질러 도입되는 경우에, 미세신경교 세포는 빠르게 반응하여 염증을 감소시키고 감수성 신경 조직의 손상 전에 감염원을 파괴해야 한다. 신체의 나머지에서 항체 불이용가능성으로 인해 (몇 개의 항체는 혈액 뇌 장벽을 가로지르기에 충분히 작다), 미세아교는 이물질을 인식하고, 삼킬 수 있어야 하고, T-세포를 활성화시키는 항원-제시 세포로서 작용한다. 상기 과정은 잠재적으로 치명적 손상을 빠르게 예방해야 하기 때문에, 미세신경교 세포는 CNS의 심지어 작은 병리적 변화에 대한 극도로 감수성이 있다. 세포의 칼륨에서 심지어 작은 변화에 반응하는 특유의 칼륨 채널을 가짐으로써 상기 감수성을 부분적으로 달성한다.

[0278] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 대식세포는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, 및 M2 대식세포. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 본 개시내용의 미세신경교 세포는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: M1 미세신경교 세포, 활성화된 M1 미세신경교 세포, 및 M2 미세신경교 세포. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 면역 세포의 감소된 증식 또는 생존과 관련된 병태 및/또는 질환의 위험을 낮게 하거나 치료하는데 유익할 수 있고, 상기 병태 및/또는 질환은 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하고, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 1종 이상의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하기 위해 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 1종 이상의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 제제에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁



내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0279] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 수지상 세포, 단핵구, 및/또는 대식세포에 대한 CD83 및/또는 CD86의 발현을 증가시킬 수 있다.

[0280] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도는, 본 개시내용의 항-TREM2 항체로 처리된대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도가 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도보다 더 크다면 증가된 발현을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 예를 들면, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도와 비교하여, 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 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%까지 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 예를 들면, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 대상 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도와 비교하여, 대상체에서 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 증식, 생존, 및/또는 기능의 속도를 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 증가시킬 수 있다.

[0281] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및/또는 미세아교의 기능의 감소와 관련된 병태 및/또는 질환을 예방하고, 그 위험을 낮추거나 치료하는데 유익할 수 있고, 상기 병태 및/또는 질환은 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하고, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에게, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 r 하기로부터 선택된 질환, 장애,

또는 손상을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나 그것을 치료하는데 사용하기 위해 TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 제제에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 췌양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파껏 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0282] TREM2-의존적 유전자 발현

[0283] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 TREM2-의존적 유전자, 예컨대 활성화된 T-세포의 핵 인자 (NFAT) 계열의 전사 인자의 1종 이상의 전사 인자의 활성 및/또는 발현을 증가시킬 수 있다.

[0284] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함하는, 감소된 수준의 TREM2-의존적 유전자와 관련된 병태 및/또는 질환을 예방하고, 그 위험을 낮추거나 치료하는데 유익할 수 있다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 췌양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파껏 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함하고, 상기 방법은 그것이 필요한 개체에 게, TREM2와 1종 이상의 TREM2 리간드 사이의 상호작용을 억제하고/거나 적어도 1종의 TREM2 리간드의 1종 이상의 활성을 향상시키는 치료적 유효량의 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 개시내용의 다른 측면은 하기로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 예방, 그 위험을 감소시키거나 치료하는데 사용하기 위한, TREM2와 1종 이상의 CD33 리간드 사이의 상호작용을 억제하지 않는 제제에 관한 것이다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펔츠-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 췌양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 패혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파껏 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시

키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기 노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지 티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자.

[0285] 항체 제제

[0286] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 포함할 수 있다: 다클론성 항체, 단클론성 항체, 인간화된 및 키메라성 항체, 인간 항체, 항체 단편 (예를 들면, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, 및 F(ab')<sub>2</sub>), 이중특이적 및 다특이적 항체, 다가 항체, 라이브러리 유래된 항체, 변형된 효과기 기능을 갖는 항체, 항체부를 함유하는 융합 단백질, 및 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배치구성, 예컨대, 항체의 당화 변이체, 항체의 아미노산 서열 변이체, 및 공유결합으로 변형된 항체를 포함하는, 본 개시내용의 TREM2 단백질의 아미노산 잔기를 갖는 에피토프. 항-TREM2 항체는 인간, 쥐과, 랫트, 또는 (키메라성 또는 인간화된 항체를 포함하는) 임의의 다른 기원일 수 있다.

[0287] 다클론성 항체

[0288] 다클론성 항체, 예컨대 항-TREM2 다클론성 항체는 관련된 항원 및 아주반트의 다중 피하 (sc) 또는 복강내 (ip) 주사에 의해 동물에서 일반적으로 성장된다. 이중작용성 또는 유도화제, 예를 들면, 말레이미도벤조일 설포석신 이미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 콘주게이션), N-하이드록시석신이미드 (라이신 잔기를 통한), 글루타르 알데하이드, 석신산 무수물, SOCl<sub>2</sub>, 또는 R<sup>1</sup>N=C=NR (여기에서 R 및 R<sup>1</sup>은 독립적으로 저급 알킬 기이다)을 이용하여, 면역화된 종, 예를 들면, 열쇠구멍 삿갓조개해모시아닌 (KLH), 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 또는 대두 트립신 억제제에서 면역원성인 단백질에 관련된 항원 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 TREM2 단백질)을 콘주게이션시키는 것이 유용할 수 있다. 이용될 수 있는 아주반트의 예는 프로인트 완전 아주반트 및 MPL-TDM 아주반트 (모노포스포릴 지질 A, 합성 트레할로오스 디코리노마이콜레이트)를 포함한다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험과정 없이 당해 분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다.

[0289] 동물은 하기에 의해 요망된 항원, 면역원성 콘주게이트, 또는 유도체에 대해 면역화된다: 배합, 예를 들면, 100 μg (토끼용) 또는 5 μg (마우스용)의 단백질 또는 콘주게이트와 3 용적의 프로인트 완전 아주반트 및 다중 부위에서 진피내로 용액 주사. 1 개월 후, 동물은 다중 부위에서 피하 주사에 의해 프로인트 완전 아주반트내 펩타이드 또는 콘주게이트의 최초 양 1/5 내지 1/10로 부스팅된다. 7 내지 14 일 후, 동물은 채혈되었고 혈청은 항체 역가를 위하여 분석되었다. 동물은 역가 안정기까지 부스팅된다. 콘주게이트는 또한 재조합-세포 배양에서 단백질 융합으로서 만들어질 수 있다. 또한, 응집제 예컨대 명반은 면역 반응을 향상시키는데 적합하다.

[0290] (2)단클론성 항체

[0291] 단클론성 항체, 예컨대 항-TREM2 단클론성 항체는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된다, 즉, 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이 및/또는 번역후 변형 (예를 들면, 이성질체화, 아미드화)를 제외하고 동일하다. 따라서, 변형체 "단클론성"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 것으로서 항체의 특성을 나타낸다.

[0292] 예를 들면, 항-TREM2 단클론성 항체는 하기에 의해 최초 기재된 하이브리도마 방법을 이용하여 만들어질 수 있거나: Kohler 등, *Nature*, 256:495 (1975), 또는 하기에 의해 만들어질 수 있다: 재조합 DNA 방법 (미국 특허 번호 4,816,567).

[0293] 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 햄스터는 면역화를 위하여 사용된 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 TREM2 단백질)에 특이적으로 결합할 항체를 생산하는 또는 생산할 수 있는 림프구를 유도하기 위해 상기에 기재된 바와 같이 면역화된다. 대안적으로, 림프구는 시험관내 면역화될 수 있다. 림프구는 그 다음 하이브리도마 세포를 형성하기 위해, 적합한 융합 제제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 골수종 세포와 융합된다 (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)).

[0294] 면역화 제제는 전형적으로 항원성 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 정제된 또는 재조합 TREM2 단백질) 또는 그것의 융합 변이체를 포함할 것이다. 일반적으로 말초 혈액 림프구 ("PBLs")는 인간 기원의 세포가 요망되면 사용되고, 반면 비장 또는 림프절 세포는 비-인간 포유동물 공급원이 바람직하면 사용된다. 림프구 (lymphocytes)는 그 다음, 하이브리도마 세포를 형성하기 위해, 적합한 융합 제제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 불멸화된 세포주와 융합된다. Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic



Press (1986), pp. 59-103.

- [0295] 불멸화된 세포주는 일반적으로 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소 또는 인간 기원의 골수종 세포이다. 일반적으로, 랫트 또는 마우스 골수종 세포주는 이용된다. 따라서 제조된 하이브리도마 세포는 비융합된, 친계 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제시키는 1종 이상의 서브스틴스를 바람직하게는 함유하는 적합한 배양 배지에서 씨딩 및 성장된다. 예를 들면, 친계 골수종 세포가 효소 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 전달효소 (HGPRT 또는 HPRT)가 부족하면, 하이브리도마용 배양 배지는 전형적으로, HGPRT-결핍된-세포의 성장을 예방하는 서브스틴스인, 하이포잔틴, 아미노프테린, 및 티미딘 (HAT 배지)를 포함할 것이다.
- [0296] 바람직한 불멸화된 골수종 세포는 효율적으로 융합하는, 선택된 항체-생산 세포에 의해 항체의 안정적인 고-수준 생산을 뒷받침하는, 및 배지 예컨대 HAT 배지에 감수성인 것이다. 이들 중에서, 바람직한 것은 쥐와 골수종 주, 예컨대 하기이다: (Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA로부터 이용가능한) MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유래된 것, 뿐만 아니라 SP-2 세포 및 그것의 유도체 (예를 들면, X63-Ag8-653) (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA로부터 이용가능한). 인간 골수종 및 마우스-인간 헤테로골수종 세포주는 또한 인간 단클론성 항체의 생산에 대하여 기재되어 있다 (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur 등, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).
- [0297] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 항원에 관한 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질)의 생산에 대하여 검정된다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단클론성 항체의 결합 특이성은 면역침강에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정된다.
- [0298] 하이브리도마 세포가 배양되는 배양 배지는 요망된 항원에 관한 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질)의 존재에 대하여 검정될 수 있다. 바람직하게는, 단클론성 항체의 결합 친화성 및 특이성은 면역침강에 의해 또는 시험관내 결합 검정, 예컨대 방사선면역검정 (RIA) 또는 효소-결합 검정 (ELISA)에 의해 결정될 수 있다. 그와 같은 기술 및 검정은 종래 기술에서 공지된다. 예를 들면, 결합 친화성은 하기의 스캐차드 분석에 의해 결정될 수 있다: Munson 등, *Anal. BioChem.*, 107:220 (1980).
- [0299] 요망된 특이성, 친화성, 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 확인된 후, 클론은 제한 희석 절차에 의해 서브클로닝될 수 있고 표준 방법에 의해 성장될 수 있다 (Goding, 상동). 이러한 목적을 위해 적합한 배양 배지는, 예를 들면, D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는 포유동물에서 종양으로서 생체내 성장될 수 있다.
- [0300] 서브클론에 의해 분리된 단클론성 항체는 상기에 기재된 바와 같이 종래의 면역글로불린 정제 절차 예컨대, 예를 들면, 단백질 A-세파로오스 크로마토그래피, 하이드록실인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 친화성 크로마토그래피, 및 다른 방법에 의해 배양 배지, 복수 유체, 또는 혈청으로부터 적합하게 분리된다.
- [0301] 항-TREM2 단클론성 항체는 또한 재조합 DNA 방법, 예컨대 하기에 개시된 것에 의해 만들어질 수 있다: 미국 특허 번호 4,816,567, 및 상기에 기재된 바와 같이. 단클론성 항체를 인코딩하는 DNA는 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면, 쥐와 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합하는 올리고뉴클레오타이드 탐침 이용에 의해) 쉽게 분리 및 서열분석된다. 하이브리도마 세포는 그와 같은 DNA의 바람직한 공급원으로서 작용한다. 일단 분리되면, DNA는 발현 벡터에 배치될 수 있고, 그 다음 그와 같은 재조합 hosT-세포내 단클론성 항체를 합성하기 위해, 면역글로불린 단백질을 달리 생산하지 않는 hosT-세포 예컨대 *E. coli* 세포, 유인원 COS 세포, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 골수종 세포에 형질감염된다. 항체를 인코딩하는 DNA의 박테리아내 재조합 발현에 관한 검토 논문은 하기를 포함한다: Skerra 등, *Curr.Opin.Immunol.*, 5:256-262 (1993) 및 Plückthun, *Immunol. Rev.* 130:151-188 (1992).
- [0302] 특정 구현예에서, 항-TREM2 항체는 하기에 기재된 기술을 이용하여 생성된 항체 파아지 라이브러리로부터 분리될 수 있다: McCafferty 등, *Nature*, 348:552-554 (1990). Clackson 등, *Nature*, 352:624-628 (1991) 및 Marks 등, *J. Mol. Biol.*, 222:581-597 (1991) (파아지 라이브러리로부터 쥐와 및 인간 항체, 각각의 단리를 기재함). 차후의 공개는 하기를 기재한다: 사슬 서플링에 의한 고친화도 (나노몰 ("nM") 범위) 인간 항체의 생산 (Marks 등, *Bio/Technology*, 10:779-783 (1992)), 뿐만 아니라 매우 큰 파아지 라이브러리 작제용 전략으로서 조합 감염 및 생체내 재조합 (Waterhouse 등, *Nucl. Acids Res.*, 21: 2265-2266 (1993)). 따라서, 이들 기술은 요망된 특이성의 단클론성 항체의 단리용 전통적 단클론성 항체 하이브리도마 기술에 대한 생존가능한 대



안 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질을 결합시키는 것)이다.

[0303] DNA 인코딩 항체 또는 그것의 단편은 또한, 예를 들면, 하기에 의해 변형될 수 있다: 상동성 컷과 서열 대신에 인간 중쇄 및 경쇄 불변 도메인용 코딩 서열 치환 (미국 특허 번호 4,816,567; Morrison, 등, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984)), 또는 비-면역글로불린 폴리펩타이드용 코딩 서열의 모두 또는 일부의 면역글로불린 코딩 서열에 공유적으로 연결. 전형적으로 그와 같은 비-면역글로불린 폴리펩타이드는 항체의 불변 도메인에 대하여 치환되거나, 이들은 항체의 하나의 항원-결합 부위의 가변 도메인에 대하여 치환되어 항원에 대하여 특이성을 갖는 하나의 항원-결합 부위 및 상이한 항원에 대하여 특이성을 갖는 또 다른 항원-결합 부위를 포함하는 키메라성 2가 항체를 창출한다.

[0304] 본 명세서에서 기재된 단클론성 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 또는 그것의 단편)은 1가일 수 있고, 이의 제조는 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 하나의 방법은 면역글로불린 경쇄 및 변형된 중쇄의 제조를 포함한다. 중쇄는 중쇄 가교결합을 예방하기 위해 Fc 영역에서 임의의 지점에 일반적으로 절단된다. 대안적으로, 관련된 시스테인 잔기는 또 다른 아미노산 잔기로 치환될 수 있거나 가교결합을 예방하기 위해 결실된다. 시험관내 방법은 또한 1가 항체 제조에 적합하다. 그것의 단편, 특히 Fab 단편을 생산하기 위한 항체의 소화는 당해 분야에 공지된 일상적인 기술을 이용하여 달성될 수 있다.

[0305] 키메라성 또는 하이브리드 항-TREM2 항체는 또한, 가교결합제를 연루한 것을 포함하는, 합성 단백질 화학에 공지된 방법을 이용하여 시험관내 제조될 수 있다. 예를 들면, 면역독소는 디설파이드-교환 반응을 이용하여 또는 티오에테르 결합 형성에 의해 작제될 수 있다. 이러한 목적을 위해 적합한 시약의 예는 이미노티올레이트 및 메틸-4-머캅토부티르이미데이트를 포함한다.

### [0306] (3) 인간화된 항체

[0307] 본 개시내용의 항-TREM2 항체 또는 그것의 항체 단편은 추가로 인간화된 또는 인간 항체를 포함할 수 있다. 비-인간 (예를 들면, 쥐과) 항체의 인간화된 형태는 비-인간 면역글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라성 면역글로불린, 면역글로불린 사슬 또는 그것의 단편 (예컨대 항체의 Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')<sub>2</sub> 또는 다른 항원-결합 하위서열)이다. 인간화된 항체는 수령체의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터 잔기가 요망된 특이성, 친화성 및 수용력을 갖는 비-인간 중 (공여체 항체) 예컨대 마우스, 랫트 또는 토끼의 CDR로부터 잔기에 의해 대체되는 인간 면역글로불린 (수령체 항체)를 포함한다. 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 대응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다. 인간화된 항체는 또한 수령체 항체에서도 또는 도입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지 않은 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 적어도 1, 및 전형적으로 2, 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함할 것이고, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것에 대응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열의 것이다. 인간화된 항체는 최적으로 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로 인간 면역글로불린의 것을 또한 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).

[0308] 비-인간 항-TREM2 항체의 인간화 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 일반적으로, 인간화된 항체는 비-인간인 공급원으로부터 그 속에 도입된 1종 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 종종, "도입" 가변 도메인으로부터 전형적으로 취득되는, "도입" 잔기로서 지칭된다. 인간화는 하기의 방법에 따라 본질적으로 수행될 수 있다: Winter 및 공동-작업자, Jones 등, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann 등, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen 등, *Science* 239:1534-1536 (1988), 또는 인간 항체의 대응하는 서열로 설치류 CDRs 또는 CDR 서열 치환을 통해. 따라서, 그와 같은 "인간화된" 항체는 키메라성 항체이고 (미국 특허 번호 4,816,567), 여기서 온전한 인간 가변 도메인의 실질적으로 미만은 비-인간 종으로부터 대응하는 서열에 의해 치환되어 왔다. 실제로, 인간화된 항체는 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체내 유사한 부위로부터 잔기에 의해 치환되는 전형적으로 인간 항체이다.

[0309] 인간화된 항체 만들기에 사용되는, 양쪽 경 및 중, 인간 가변 도메인의 선택은 항원성 감소에 매우 중요하다. 소위 "최적화" 방법에 따르면, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변성-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 선별된다. 설치류의 것에 가장 가까운 인간 서열은 그 다음 인간화된 항체용 인간 프레임워크 (FR)로서 허용된다. Sims 등, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); 초티아 등, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정한 하위그룹의 모든 인간 항체의 공통 서열에서 유래된 특정한 프레임워크를 이용한다. 동일한 프레임워크는 몇 개의 상이한 인간화된 항체를 위하여 사용될 수 있다. Carter 등, *Proc.*

*Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); Presta 등, *J. Immunol.* 151:2623 (1993).

- [0310] 더욱이, 항체가 항원에 대하여 고친화도 및 다른 양호한 생물학적 특성의 유지하면서 인간화되는 것이 중요하다. 상기 목표를 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따르면, 인간화된 항체는 친계 및 인간화된 서열의 3차원 모델을 이용하여 모 서열 및 다양한 개념의 인간화된 생성물 분석 방법에 의해 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 통상적으로 이용가능하고 당해 분야의 숙련가에 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 정확한 3차원 형태적 구조를 설명 및 표시하는 컴퓨터 프로그램은 이용가능하다. 이들 표시의 점검은 후보 면역글로불린 서열의 분석화에서 잔기의 유사한 역할의 분석, 즉, 그것의 항원을 결합시키는 후보 면역글로불린의 능력에 영향을 주는 잔기의 분석을 허용한다. 이런 식으로, FR 잔기는 수령체 및 도입 서열로부터 선택 및 조합될 수 있어서 이로써 하기에 대하여 요망된 항체 특징, 예컨대 증가된 친화성: 표적 항원 또는 항원 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질)은 달성된다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합 영향에서 직접적으로 및 가장 실질적으로 관여된다.
- [0311] 다양한 형태의 인간화된 항-TREM2 항체는 고려된다. 예를 들면, 인간화된 항-TREM2 항체는 1종 이상의 TREM2 리간드, 예컨대 HSP60과 선택적으로 결합되는 항체 단편, 예컨대 Fab일 수 있다. 대안적으로, 인간화된 항-TREM2 항체는 온전한 항체, 예컨대 온전한 IgG1 항체일 수 있다.
- [0312] (4) 항체 단편
- [0313] 특정 구현예에서 전체의 항-TREM2 항체보다는, 항-TREM2 항체 단편 이용에 이점이 있다. 일부 구현예에서, 더 작은 단편 크기는 급속 청소능 및 더 나은 뇌 침투를 허용한다.
- [0314] 다양한 기술은 항체 단편의 생산을 위하여 개발되었다. 종래에, 이들 단편은 온전한 항체의 단백질 분해 소화를 통해 유래되었다 (참고, 예를 들면, Morimoto 등, *J. BioChem. Biophys.Method.* 24:107-117 (1992); 및 Brennan 등, *Science* 229:81 (1985)). 그러나, 이들 단편은, 예를 들면, 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 인코딩하는 핵산을 이용하여 재조합 호스트-세포에 의해 직접적으로 이제 생산될 수 있다. Fab, Fv 및 scFv 항체 단편은 모두 *E. coli*에서 발현될 수 있고 이로부터 분비될 수 있고, 따라서 이들 단편의 다량의 간단한 생산을 허용한다. 항-TREM2 항체 단편은 또한 상기에 논의된 바와 같이 항체 파아지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, Fab'-SH 단편은 F(ab')<sub>2</sub> 단편을 형성하기 위해 *E. coli*로부터 직접적으로 회수될 수 있고 화학적으로 커플링될 수 있다 (Carter 등, *Bio/Technology* 10:163-167 (1992)). 또 다른 접근법에 따르면, F(ab')<sub>2</sub> 단편은 재조합 숙주-세포 배양으로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 증가된 생체내 반감기를 가진 Fab 및 F(ab')<sub>2</sub> 항체 단편의 생산은 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 5,869,046. 다른 구현예에서, 선택의 항체는 단일 사슬 Fv 단편 (scFv)이다. 참조 WO 93/16185; 미국 특허 번호 5,571,894 및 미국 특허 번호 5,587,458. 항-TREM2 항체 단편은 또한, 예를 들면, 하기에 기재된 바와 같이 "선형 항체"일 수 있다: 미국특허 5,641,870. 그와 같은 선형 항체 단편은 단일특이적 또는 이중특이적일 수 있다.
- [0315] (5) 이중특이적 및 다특정항체
- [0316] 이중특이적 항체 (BsAbs)는, 동일 또는 또 다른 단백질 (예를 들면, 본 개시내용의 1종 이상의 TREM2 단백질)에 서의 것을 포함하는, 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 항체이다. 대안적으로, BsAb의 하나의 일부는 상기 표적 TREM2 항원에 결합하기 위해 아암될 수 있고, 또 다른 것은 제2 단백질에 결합하는 아암과 조합될 수 있다. 그와 같은 항체는 하기에 유래될 수 있다: 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들면, F(ab')<sub>2</sub> 이중특이적 항체).
- [0317] 이중특이적 항체의 제조 방법은 당해 기술에 공지되어 있다. 전장 이중특이적 항체의 전통적 생산은, 2 쇠가 상이한 특이성을 갖는, 2개의 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍의 공동발현에 기반된다. Millstein 등, *Nature*, 305:537-539 (1983). 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 랜덤 배열 때문에, 이들 하이브리도마 (quadromas)는 10 상이한 항체 분자의 잠재적인 혼합물을 생산하고, 이들 중 단 하나는 올바른 이중특이적 구조를 갖는다. 일반적으로 친화성 크로마토그래피 단계에 의해 실시되는, 올바른 분자의 정제는 다소 다루기 힘들고, 생성물 수율은 낮다. 유사한 절차는 하기에 개시된다: WO 93/08829 및 Traunecker 등, *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).
- [0318] 상이한 접근법에 따르면, 요망된 결합 특이성 (항체-항원 결합 부위)를 가진 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 융합은 바람직하게는, 힌지의 적어도 일부, C<sub>H</sub>2, 및 C<sub>H</sub>3 영역을 포함하는, 면역글로불린 중쇄 불변 도메인을 가진 것이다. 융합 중 적어도 하나에서 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유

하는 제1 중쇄 불변 영역 ( $C_H1$ )을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합 및, 요망하는 경우, 면역글로불린 경쇄를 인코딩하는 DNAs는 별도의 발현 벡터에 삽입되고, 적합한 숙주 유기체에 공-형질감염된다. 이것은 작제에서 사용된 3 폴리펩타이드 쇄의 불공평한 비가 최적의 수율을 제공하는 경우 구현예에서 3 폴리펩타이드 단편의 상호 분을 조정에서 대단한 가요성을 제공한다. 그러나, 공평한 비로 적어도 2종의 폴리펩타이드 쇄의 발현이 고수율을 초래하는 경우 또는 상기 비가 특정한 유의성이 없는 경우 하나의 발현 벡터에서 2 또는 모두 3 폴리펩타이드 쇄에 대하여 코딩 서열을 삽입하는 것이 가능하다.

[0319] 상기 접근법의 바람직한 구현예에서, 이중특이적 항체는 하나의 아암에서 제1 결합 특이성을 가진 하이브리드 면역글로불린 중쇄, 및 다른 아암에서 (제2 결합 특이성을 제공하는) 하이브리드 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍으로 구성된다. 이중특이적 분자의 단지 절반에서 면역글로불린 경쇄의 존재가 분리의 쉬운 방식을 제공함에 따라, 상기 비대칭 구조가 원치않는 면역글로불린 쇄 조합으로부터 요망된 이중특이적 화합물의 분리를 용이하게 한다는 것이 밝혀졌다. 상기 접근법은 WO 94/04690에서 개시된다. 이중특이적 항체 생성의 추가 세부사항에 대하여, 참조, 예를 들면, Suresh 등, *Methods in Enzymology* 121:210 (1986); 및 Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

[0320] 하기에 기재된 또 다른 접근법에 따르면: WO 96/27011 또는 미국 특허 번호 5,731,168, 한 쌍의 항체 분자 사이 계면은 재조합-세포 배양으로부터 회수되는 이중이량체의 백분율을 최대화하기 위해 조작될 수 있다. 바람직한 계면은 항체 불변 도메인의  $C_H3$  영역의 적어도 한 일부를 포함한다. 상기 방법에서, 제1 항체 분자의 계면으로부터 1종 이상의 작은 아미노산 측쇄는 더 큰 측쇄 (예를 들면, 티로신 또는 트립토판)으로 대체된다. 큰 측쇄(들)에 동일한 또는 유사한 크기의 보상성 "공동"은 큰 아미노산 측쇄를 더 작은 것 (예를 들면, 알라닌 또는 트레오닌)으로 대체함으로써 제2 항체 분자의 계면에서 창출된다. 이것은 다른 원치않는 최종 산물 예컨대 호모다이머에 대해 이중이량체의 수득 증가용 기전을 제공한다.

[0321] 항체 단편으로부터 이중특이적 항체의 생성 기술은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 이중특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. Brennan 등, *Science* 229:81 (1985)는 온전한 항체가  $F(ab')_2$  단편을 생성하기 위해 단백분해적으로 절단되는 절차를 기재한다. 이들 단편은 근접 디티올을 안정화시키기 위해 그리고 분자간 디설파이드 형성을 예방하기 위해 디티올 착화제 나트륨 아르세나이트의 존재하에 감소된다. 생성된  $Fab'$  단편은 그 다음 티오니트로벤조이트 (TNB) 유도체로 전환된다.  $Fab'$ -TNB 유도체 중 하나는 그 다음  $Fab'$ -TNB 유도체로 재전환되어 이중특이적 항체를 형성한다. 생산된 이중특이적 항체는 효소의 선택적 고정화용 제제로서 사용될 수 있다.

[0322]  $Fab'$  단편은 이중특이적 항체를 형성하기 위해 *E. 콜리*로부터 직접적으로 회수될 수 있고 화학적으로 커플링될 수 있다. Shalaby 등, *J. Exp. Med.* 175:217-225 (1992)는 완전 인간화된 이중특이적 항체  $F(ab')_2$  분자의 생산을 기재한다. 각각의  $Fab'$  단편은 *E. 콜리*로부터 개별적으로 분리되었고 시험관내 유도된 화학적 커플링에 적용되어 이중특이적 항체를 형성하였다. 따라서 형성된 이중특이적 항체는 ErbB2 수용체 및 정상 인간 T-세포를 과발현하는 세포에 결합할 수 있었고, 뿐만 아니라 인간 유방 종양 표적에 대해 인간 세포독성 림프구의 용해 활성을 유발시킬 수 있었다.

[0323] 재조합-세포 배양으로부터 직접적으로 2가 항체 단편의 다양한 제조 및 단리 기술은 또한 기재되어 있다. 예를 들면, 2가 이중이량체는 류신 지퍼를 이용하여 생산되어 왔다. Kostelny 등, *J. Immunol.*, 148(5): 1547-1553 (1992). Fos 및 Jun 단백질로부터 류신 지퍼 펩타이드는 유전자 융합에 의해 2개의 상이한 항체의  $Fab'$  부분에 연결되었다. 항체 호모다이머는 힌지 영역에서 감소되어 모노머를 형성하였고 그 다음 재산화되어 항체 이중이량체를 형성하였다. 하기에 의해 기재된 "디아바디" 기술: Hollinger 등, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)은 이중특이적/2가 항체 단편 제조를 위하여 대안적인 기전을 제공하였다. 단편은 동일한 쇄에서 2 도메인 사이 짝짓기를 허용하기에 너무 짧은 링커에 의해 경쇄 가변 도메인 ( $V_L$ )에 연결된 중쇄 가변 도메인 ( $V_H$ )을 포함한다. 따라서, 하나의 단편의  $V_H$  및  $V_L$  도메인은 또 다른 단편의 상보적  $V_L$  및  $V_H$  도메인과 강제로 짝짓기시켜, 이로써 2 항원-결합 부위를 형성하였다. 단일-쇄 Fv (sFv) 이량체의 사용에 의한 이중특이적/2가 항체 단편 제조용 또 다른 전략은 또한 보고되었다. 참고 Gruber 등, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994).

[0324] 이중특이적 항체를 생성하는 또 다른 방법은, 이중특이적 IgG1 (bsIgG1)을 생성하는 사용하기 쉬운 방법인, 제어된 Fab-아암 교환 (cFAE)으로 지정된다. 프로토콜은 하기를 포함한다: (i) CH3 도메인에서 단일 매칭 점 돌연변이를 함유하는 2 친계 IgG1s의 별도의 발현; (ii) 절반-분자의 재조합을 가능하게 하기 위해 시험관내 허용된 산화환원 조건하에 친계 IgG1s의 혼합; (iii) 쇄간 디설파이드 결합의 재산화를 허용하기 위한 환원제의 제거;

및 (iv) 크로마토그래피-기반 또는 질량 분광분석법 (MS)-기반 방법을 이용하여 교환 효율 및 최종 생성물의 분석. 프로토콜은 대규모 제조 (킬로그램)를 모델링하기 위해 설계되는 미니-생물반응기 척도 (밀리그램 내지 그램)에서 및 벤치 규모 (마이크로그램 내지 밀리그램)에서 모두 규칙적 IgG 구조, 특징 및 품질 속성을 가진 bsAbs를 생성한다. 양호한-품질 정제된 단백질에서 출발하여,  $\geq 95\%$ 의 교환 효율성은 (품질관리를 포함하여) 2-3 일 내에 수득될 수 있다. 참고 Labrijn 등, *Natur Protocols* 9, 2450-2463 (2014); 및 Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

[0325] 2 초과 원자가를 가진 항체는 또한 고려된다. 예를 들면, 삼중특이적 항체는 제조될 수 있다. Tutt 등, J. Immunol. 147:60 (1991).

[0326] 예시적인 이중특이적 항체는 제공된 분자 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질)에서 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서 이중특이적 항체는 제1 항원, 예컨대 본 개시내용의 TREM2 또는 DAP12 단백질, 및 혈액-뇌 장벽을 거쳐 수송을 용이하게 하는 제2 항원에 결합한다. 혈액-뇌 장벽을 거쳐 수송을 용이하게 하는 수많은 항원은 당해 기술에 공지되어 있다 (참고, 예를 들면, Gabathuler R., Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, *Neurobiol.Dis.* 37 (2010) 48-57). 그와 같은 제2 항원은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 트랜스페린 수용체 (TR), 인슐린 수용체 (HIR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 저밀도 지질단백질 수용체 관련된 단백질 1 및 2 (LPR-1 및 2), CRM197 (디프테리아 독소의 무독성 돌연변이체)를 포함하는, 디프테리아 독소 수용체, 일라마 단일 도메인 항체 예컨대 TMEM 30(A) (Flippase), 단백질 형질도입 도메인 예컨대 TAT, Syn-B, 또는 페네트라틴, 폴리-아르기닌 또는 일반적으로 양으로 하전된 펩타이드, 안지오펙 펩타이드 예컨대 ANG1005 (참고, 예를 들면, Gabathuler, 2010), 및 혈액-뇌 장벽 내피 세포에서 풍부한 다른 세포 표면 단백질 (참고, 예를 들면, Daneman 등, *PLoS One*. 2010 Oct 29;5(10): e13741). 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체용 제2 항원은, 비제한적으로, 본 개시내용의 DAP12 항원을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 양쪽 TREM2 및 DAP12에 결합하는 이중특이적 항체는 1종 이상의 TREM2 활성을 용이하게 할 수 있고 향상시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 항-TREM2 항체용 제2 항원은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)으로 구성되는 디펩타이드 반복부, (DPRs 펩타이드)를 포함하는, A 베타 펩타이드, 항원 또는 알파 시누클레인 단백질 항원 또는, 타우 단백질 항원 또는, TDP-43 단백질 항원 또는, 프리온 단백질 항원 또는, 헌팅틴 단백질 항원, 또는 RAN, 번역 생성물 항원.

[0327] (6) 다가 항체

[0328] 다가 항체는 항체가 결합하는 항원을 발현시키는 세포에 의해 2가 항체보다 더 빠르게 내재화될 수 있다 (및/또는 이화될 수 있다). 본 개시내용의 항-TREM2 항체 또는 그것의 항체 단편은, 항체의 폴리펩타이드 쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 쉽게 생산될 수 있는, 3 이상의 항원 결합 부위를 가진 (IgM 부류가 아닌) 다가 항체 (예를 들면, 4가 항체)일 수 있다. 다가 항체는 이량체화 도메인 및 3 이상 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 바람직한 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 힌지 영역을 포함한다. 상기 시나리오에서, 항체는 Fc 영역에 3 이상의 항원 결합 부위 아미노-말단 및 Fc 영역을 포함할 것이다. 본 명세서에서 바람직한 다가 항체는 3 내지 약 8, 그러나 바람직하게는 4, 항원 결합 부위를 함유한다. 다가 항체는 적어도 1종의 폴리펩타이드 쇄 (및 바람직하게는 2 폴리펩타이드 쇄)를 함유하고, 여기서 상기 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 2종 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들면, 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc를 포함할 수 있고, 여기서 VD1은 제1 가변 도메인이고, VD2는 제2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩타이드 쇄이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩타이드를 나타내고, n은 0 또는 1이다. 유사하게, 폴리펩타이드 쇄 또는 쇄들은 V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-가요성 링커-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-Fc 영역 쇄; 또는 V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-Fc 영역 쇄를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 다가 항체는 바람직하게는 적어도 2종의 (및 바람직하게는 4) 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드를 추가로 포함한다. 본 명세서에서 다가 항체는, 예를 들면, 약 2 내지 약 8 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 여기에서 고려된 경쇄 가변 도메인 폴리펩타이드는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 선택적으로, CL 도메인을 추가로 포함한다. 다가 항체는, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR), 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자 수용체로 구성되는 디펩타이드 반복부, (DPRs 펩타이드)를 포함하는, TREM2 항원 뿐만 아니라 비제한적으로 추가의 항원 A 베타 펩타이드, 항원 또는 알파 시누클레인 단백질 항원 또는, 타우 단백질 항원 또는, TDP-43 단백질 항원 또는, 프리온 단백질 항원 또는, 헌팅틴 단백질 항원, 또는 RAN, 번역 생성물 항원을 인식할 수 있다. 혈액 뇌 장벽을 거쳐 항체 이입을 용이하게 하는 트랜스페린 수용체 또는 임의의 다른 항원.



[0329] (7) 효과기 기능 공학기술

[0330] 효과기 기능을 변형시키기 위해 및/또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 예를 들면, 불변 영역에서 Fc 수용체 결합 부위는 항체-의존적 세포-매개된 세포독성을 감소시키기 위해 특정 Fc 수용체, 예컨대 FcγRI, FcγRII, 및/또는 FcγRIII에 결합 친화성을 제거 또는 감소하도록 변형 또는 돌연변이될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 항체의 (예를 들면, IgG의 CH 2 도메인에서) Fc 영역의 N-당화 제거에 의해 손상된다. 일부 구현예에서, 효과기 기능은 하기에 기재된 바와 같이 인간 IgG의 영역 예컨대 233-236, 297, 및/또는 327-331 변형에 의해 손상된다: PCT WO 99/58572 및 Armour 등, *Molecular Immunology* 40:585-593 (2003); Reddy 등, *J. Immunology* 164:1925-1933 (2000). 다른 구현예에서, 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 및 항체-의존적 세포 식균작용을 포함하여 체액성 반응 활성화 없이 인접한 세포에서 TREM2 항체의 클러스터링을 증가시키기 위해 ITIM-함유 FcγRIIb (CD32b)를 향한 찾기 선택성을 증가시키는 효과기 기능을 변형시키도록 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 변형시키는 것이 또한 바람직할 수 있다.

[0331] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 하기에 기재된 바와 같이 항체 (특히 항체 단편)에 회수 수용체 결합 에피토프를 편입시킬 수 있다: 미국특허 5,739,277, 예를 들면. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "회수 수용체 결합 에피토프"는 하기의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다: IgG 분자 (예를 들면, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, 또는 IgG<sub>4</sub>) (IgG 분자의 생체내 혈청 반감기 증가를 책임짐).

[0332] (8) 다른 아미노산 서열 변형

[0333] 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 그것의 항체 단편의 아미노산 서열 변형은 또한 고려된다. 예를 들면, 항체 또는 항체 단편의 결합 친화성 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 항체 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 항체 단편을 인코딩하는 핵산에 적절한 뉴클레오타이드 도입에 의해, 또는 펩타이드 합성에 의해 제조된다. 그와 같은 변형은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열 이내 잔기의 결실, 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물에 도달하도록 만들어지고, 단, 최종 작제물은 요망된 특징 (즉, 본 개시내용의 TREM2 단백질과 결합하는 또는 물리적으로 상호작용하는 능력)을 보유한다. 아미노산 변화는 또한 항체의 번역후 공정, 예컨대 당화 부위의 수 또는 위치 변화를 변경시킬 수 있다.

[0334] 돌연변이유발에 바람직한 위치인 항-TREM2 항체의 영역 또는 특정 잔기의 유용한 확인 방법은 하기에 기재된 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"로 칭해진다: Cunningham and Wells in *Science*, 244:1081-1085 (1989). 여기에서, 잔기 또는 표적 잔기의 그룹 (예를 들면, 하전된 잔기 예컨대 arg, asp, his, lys, 및 glu)은 확인되고 중성 또는 음으로 하전된 아미노산 (가장 바람직하게는 알라닌 또는 폴리알라닌)에 의해 대체되어 표적 항원과 아미노산의 상호작용에 영향을 준다. 치환에 기능성 감수성을 증명하는 이들 아미노산 위치는 그 다음 치환의 부위에서, 또는 부위에 추가의 또는 다른 변이체 도입에 의해 정제된다. 따라서, 아미노산 서열 변동 도입용 부위는 예정된 반면, 돌연변이 자체의 성질은 예정될 필요 없다. 예를 들면, 주어진 부위에서 돌연변이의 성능을 분석하기 위해, 알라닌 스캐닝 또는 랜덤 돌연변이유발은 표적 코돈 또는 영역에서 수행되고 발현된 항체 변이체는 요망된 활성을 위하여 선별된다.

[0335] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기 내지 100 이상 잔기를 함유하는 폴리펩타이드 길이 범위의 아미노- ("N") 및/또는 카복시- ("C") 말단 융합, 뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 가진 항체 또는 세포독성 폴리펩타이드에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드 또는 효소에 대한 항체의 N- 또는 C-말단에 융합을 포함한다.

[0336] 변이체의 또 다른 유형은 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 상이한 잔기에 의해 대체된 항체 분자에서 적어도 1종의 아미노산 잔기를 갖는다. 치환형 돌연변이유발에 대하여 가장 큰 관심의 부위는 초가변성 영역을 포함하지만, FR 변형은 또한 고려된다. 보존적 치환은 "바람직한 치환"의 제목하에 아래 표 C에서 보여진다. 그와 같은 치환이 생물학적 활성에서 변화를 초래하면, 표 B에서 "예시적인 치환"으로 증명된, 또는 아미노산 부류와 관련하여 아래에서 추가로 기재된 바와 같이, 더욱 실질적인 변화는 도입될 수 있고 생성물은 선별될 수 있다.

표 B: 아미노산 치환

최초 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

[0337]

[0338]

항체의 생물학적 특성에서 실질적인 변형은 (a) 예를 들면, 시트 또는 나선 형태로서, 치환의 영역에서 폴리펩타이드 골격의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크 유지에 관해 그것의 효과에서 상당히 상이한 치환 선택에 의해 달성된다. 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 기반하여 그룹으로 분할된다:

[0339]

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

[0340]

(2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[0341]

(3) 산성: asp, glu;

[0342]

(4) 염기성: asn, gln, his, lys, arg;

[0343]

(5) 쇠 배향에 영향을 주는 잔기: gly, pro; 및

[0344]

(6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0345]

비-보존적 치환은 이들 부류의 하나의 구성원의 또 다른 부류로의 변화를 수반한다.

[0346]

항체의 적절한 형태 유지에 관여되지 않은 임의의 시스테인 잔기는 또한, 일반적으로 세린으로 치환되어, 분자의 산화적 안정성을 개선 및 비정상적인 가교결합을 예방할 수 있다. 반대로, 시스테인 결함(들)은 항체에 첨가되어 (특히 항체가 항체 단편, 예컨대 Fv 단편인 경우) 그것의 안정성을 개선할 수 있다.

[0347]

치환형 변이체의 특히 바람직한 유형은 모체 항체 (예를 들면 인간화된 또는 인간 항-TREM2 항체)의 1종 이상의 추가변성 영역 잔기 치환을 포함한다. 일반적으로, 추가 발생을 위하여 선택된 수득한 변이체(들)은 이들이 생성되는 모 항체에 비하여 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 그와 같은 치환형 변이체 생성을 위하여 편리한 방식은 파아지 디스플레이를 이용하는 친화성 성숙을 포함한다. 간단히, 몇 개의 추가변성 영역 부위 (예를 들면, 6-7 부위)는 돌연변이되어 각각의 부위에서 모든 가능한 아미노 치환을 생성한다. 따라서 생성된 항체 변이체는 각각의 입자 내에 포장된 M13의 유전자 III 생성물에 융합으로서 섬유상 파아지 입자로부터 1가 방식으로 표시된다. 파아지-표시된 변이체는 그 다음 본 명세서에서 개시된 바와 같이 그것의 생물학적 활성 (예를 들면, 결합 친화성)에 대하여 선별된다. 변형용 후보 추가변성 영역 부위를 확인하기 위해, 알려진 스캐닝 돌연변이 유발은 항원 결합에 상당히 기여하는 추가변성 영역 잔기를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 항체와 항원 (예를 들면, 본 개시내용의 TREM2 단백질) 사이 접점을 확인하기 위해 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 유익할 수 있다. 그와 같은 접촉 잔기 및 인접하는 잔기는 본 명세서에서 정교화된 기술에 따른 치환용 후보이다. 일단 그와 같은 변이체가 생성되면, 변이체의 패널은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 선별에 적용되고 1종 이상의 관련된 검정에서 우월한 특성을 가진 항체는 추가 발생을 위하여 선택될 수

있다. 친화도 성숙은 또한, 효모 제시 기술 예컨대, 예를 들어, 하기에서 개시된 것을 이용하여 수행될 수 있다: W02009/036379A2; W02010105256; W02012009568; 및 Xu 등, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663-70 (2013)

[0348] 항체의 아미노산 변이체의 또 다른 유형은 항체의 최초 당화 패턴을 변경시킨다. 변경은 항체에서 발견된 1종 이상의 탄수화물 모이어티 결실, 및/또는 항체에서 존재하지 않는 1종 이상의 당화 부위 첨가를 의미한다.

[0349] 항체의 당화는 전형적으로 N-연결 또는 O-연결된다. N-연결된다는 것은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기에서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다)은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소 부착용 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드내 이들 트리펩타이드 서열의 어느 한쪽의 존재는 잠재적인 당화 부위를 창출한다. O-연결된 당화는, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록실라이신이 또한 사용될 수 있어도, 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로 세린 또는 트레오닌에 당류 N-아세틸갈락토사민, 갈락토오스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다.

[0350] 항체에 당화 부위의 첨가 (N-연결된 당화 부위용) 상기-기재된 트리펩타이드 서열 중 하나 이상을 함유하는 정도로 아미노산 서열 변경에 의해 편리하게 달성된다. 변경은 또한 (O-연결된 당화 부위용) 최초 항체의 서열에 1종 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가, 또는 치환에 의해 실시될 수 있다.

[0351] 항-IgE 항체의 아미노산 서열 변이체를 인코딩하는 핵산 분자는 당해 분야에서 공지된 다양한 방법에 의해 제조된다. 이들 방법은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: (자연 발생 아미노산 서열 변이체의 경우에서) 천연 공급원으로부터 단리 또는 항체 (예를 들면, 본 개시내용의 항-TREM2 항체) 또는 항체 단편의 초기 제조된 변이체 또는 비-변이체 버전의 올리고뉴클레오타이드-매개된 (또는 부위 지향적) 돌연변이유발, PCR 돌연변이유발, 및 카세트 돌연변이유발에 의한 제조.

[0352] (9) 다른 항체 변형

[0353] 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 그것의 항체 단편은 당해 기술에 공지되어 있는 및 쉽게 이용가능한 추가의 비-단백질성 모이어티를 함유하도록, 또는 당해 기술에 공지되어 있는 및 쉽게 이용가능한 약물 콘주게이트의 상이한 유형을 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 바람직하게는, 항체의 유도체화에 적합한 모이어티는 수용성 폴리머이다. 수용성 폴리머의 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1, 3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레산 무수물 코폴리머, 폴리아미노산 (어느 한쪽 호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머), 및 텍스트란 또는 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 호모폴리머, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코-폴리머, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예를 들면, 글리세롤), 폴리비닐 알코올, 및 이들의 혼합물. 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데하이드는 물에서 그것의 안정성 때문에 제조에서 이점을 가질 수 있다. 폴리머는 임의의 분자량일 수 있고, 분지형 또는 비분지형일 수 있다. 항체에 부착된 폴리머의 수는 다양할 수 있고, 1 초과 폴리머가 부착되면, 이들은 동일 또는 상이한 분자일 수 있다. 일반적으로, 유도체화에 사용된 폴리머의 수 및/또는 유형은, 항체 유도체가 정의된 조건, 등하에 요법에 사용될 것이든 아니든, 비제한적으로, 개선되는 항체의 특정한 특성 또는 기능을 포함하여, 고려사항들에 기반하여 결정될 수 있다. 그와 같은 기술 및 다른 적합한 제형은 하기에서 개시된다: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed., Alfonso Gennaro, ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

[0354] 약물 콘주게이션(conjugation)은 특정 종양 마커 (예를 들면, 이상적으로, 종양 세포내 또는 세포상에서 단지 발견되는 단백질)을 구체적으로 표적하는 항체에 생물학적 활성 세포독성 (항암) 적제물 또는 약물의 커플링을 포함한다. 항체는 바디에서 이들 단백질을 찾아내고 암 세포의 표면에 자체 부착한다. 항체와 표적 단백질 (항원) 사이 생화학적 반응은 종양 세포에서 신호를 유발시키고, 그 다음 세포독소와 함께 항체를 흡수 또는 내재화한다. ADC가 내재화된 후, 세포독성 약물은 방출되고 암을 사멸시킨다. 상기 표적화 때문에, 이상적으로 약물은 더 낮은 부작용을 갖고 다른 화학치료제보다 더 넓은 적정 약물 농도를 제공한다. 항체를 콘주게이트하는 기술은 개시된다 당해 기술에 공지된다 (참조, 예를 들면, Jane de Lartigue, OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; 및 Ducry 등, (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1): 5-13).

[0355] 결합 검정 및 다른 검정

[0356] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 예를 들면, 공지된 방법 예컨대 ELISA, 웨스턴 블랏, 등에 의해 항원 결합 활

성에 대하여 시험될 수 있다.

[0357] 일부 구현예에서, 경쟁 검정은 TREM2에 결합하기 위해 표 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, 및 7에서 열거되거나, 또는 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90로부터 선택된 항체 중 임의의 것과 경쟁하는 항체를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 그와 같은 경쟁 항체는 표 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6, 및 7에서 열거되거나 AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, AL2p-62, AL2p-h19, AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, AL2p-h47, AL2p-h59, AL2p-h76, 및 AL2p-h90로부터 선택된 항체 중 임의의 것에 의해 결합된 동일한 에피토프 (예를 들어, 선형 또는 형태적 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프의 상세한 예시적인 맵핑 방법은 하기에서 제공된다: Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," *Methods in Molecular Biology* vol.66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0358] 예시적인 경쟁 검정에서, 세포 표면에서 TREM2를 발현시키는 세포 또는 고정된 TREM2는 TREM2 (예를 들면, 인간 또는 비-인간 영양류)에 결합하는 제1 표지된 항체 및 TREM2에 결합용 제1 항체와 경쟁하는 그것의 능력에 대하여 시험되는 제2 비표지된 항체를 포함하는 용액에서 인큐베이션된다. 제2 항체는 하이브리도마 상청액에서 존재할 수 있다. 대조군으로서, TREM2를 발현시키는 세포 또는 고정된 TREM2는 제1 표지된 항체를 포함하지만 제2 비표지된 항체를 포함하지 않는 용액에서 인큐베이션된다. TREM2에 제1 항체의 결합에 대하여 허용된 조건하에 인큐베이션후, 과잉의 미결합된 항체는 제거되고, TREM2를 발현시키는 세포 또는 고정된 TREM2와 관련된 표지의 양은 측정된다. TREM2를 발현시키는 세포 또는 고정된 TREM2와 관련된 표지의 양이 대조군 샘플에 비하여 시험 샘플에서 실질적으로 감소되면, 그것은 제2 항체가 TREM2에 결합을 위하여 제1 항체와 경쟁중임을 나타낸다. 참조 Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

[0359] **핵산, 벡터, 및 숙주세포**

[0360] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 예를 들면, 하기에 기재된 바와 같이 재조합 방법 및 조성물을 이용하여 생산될 수 있다: 미국 특허 번호 4,816,567. 일부 구현예에서, 임의의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 단리된 핵산은 제공된다. 그와 같은 핵산은 항-TREM2 항체 (예를 들면, 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)의 VL을 함유하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 함유하는 아미노산 서열을 인코딩할 수 있다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 함유하는 1종 이상의 벡터 (예를 들면, 발현 벡터)는 제공된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 핵산을 함유하는 숙주세포는 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 숙주세포는 하기를 함유한다 (예를 들면, 하기로 형질도입된다): (1) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 제1 벡터 및 항체의 VH를 함유하는 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 함유하는 제2 벡터. 일부 구현예에서, 숙주세포는 하기이다: 진핵, 예를 들면, 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 림프양 세포 (예를 들면, YO, NS0, Sp20 세포). 본 개시내용의 숙주세포는 또한, 비제한적으로, 단리된 세포, 시험관내 배양 세포, 및 생체의 배양 세포를 포함한다.

[0361] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 제조 방법은 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, 항체의 발현에 적합한 조건하에, 항-TREM2 항체를 인코딩하는 핵산을 함유하는 본 개시내용의 숙주세포 배양을 포함한다. 일부 구현예



에서, 항체는 그 뒤에 숙주세포 (또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수된다.

- [0362] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 재조합 생산을 위하여, 항-TREM2 항체를 인코딩하는 핵산은 숙주세포에서 추가 클로닝 및/또는 발현을 위하여 1종 이상의 벡터에 단리 및 삽입된다. 그와 같은 핵산은 종래의 절차를 이용하여 (예를 들면, 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 구체적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 이용에 의해) 쉽게 단리 및 서열분석될 수 있다.
- [0363] 임의의 본 개시내용의 항-TREM2 항체, 또는 본 명세서에서 기재된 (항체를 포함하는) 그것의 단편 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 적합한 벡터는, 비제한적으로, 클로닝 벡터 및 발현 벡터를 포함한다. 적합한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당해 분야에서 이용가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터가 사용되도록 의도된 숙주세포에 따라 다양할 수 있는 반면, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자기-복제하는 능력을 갖고, 특정한 제한 엔도뉴클레아제용 단일 표적을 소유할 수 있고/거나, 벡터를 함유하는 클론 선택에서 사용될 수 있는 마커용 유전자를 운반할 수 있다. 적합한 예는 하기를 포함한다: 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들면, pUC18, pUC19, Bluescript (예를 들면, pBS SK+) 및 그것의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파아지 DNAs, 및 서틀 벡터 예컨대 pSA3 및 pAT28. 이들 및 많은 다른 클로닝 벡터는 상업적 판매인 예컨대 BioRad, Strategene, 및 Invitrogen으로부터 이용가능하다.
- [0364] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시내용의 핵산을 함유하는 복제가능 폴리뉴클레오타이드 작제물이다. 발현 벡터는 염색체 DNA의 일체부로서 또는 에피솜으로서 숙주세포에서 복제가능할 수 있다. 적합한 발현 벡터는 비제한적으로 하기를 포함한다: 플라스미드, 아데노바이러스, 아데노-관련된 바이러스, 레트로바이러스를 포함하는, 바이러스 벡터, 코스미드, 및 하기에서 개시된 발현 벡터(들): PCT 공개 번호WO 87/04462. 벡터 성분은 일반적으로, 비제한적으로, 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 신호 서열; 복제의 기원; 1종 이상의 마커 유전자; 적합한 전사 제어 요소 (예컨대 프로모터, 인핸서 및 종결자). 발현 (즉, 번역)을 위하여, 1종 이상의 번역 제어 요소, 예컨대 리보솜 결합 부위, 번역 시작 부위, 및 정지 코돈은 또한 일반적으로 요구된다.
- [0365] 관심 핵산을 함유하는 벡터는, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-텍스트란, 또는 다른 서브스틴스를 사용하는 형질감염, 전기천공; 미세투사물 폭격; 리포펙션; 및 감염 (예를 들면, 벡터가 감염원 예컨대 백시니아 바이러스인 경우)를 포함하는, 임의의 수의 적절한 수단에 의해 숙주세포에 도입될 수 있다. 도입 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드의 선택은 종종 숙주세포의 특징에 의존할 것이다. 일부 구현예에서, 벡터는 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 인코딩하는 1종 이상의 아미노산 서열을 함유하는 핵산을 함유한다.
- [0366] 항체-인코딩 벡터의 발현 또는 클로닝에 적합한 숙주세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 특히 당화 및 Fc 효과기 기능이 필요없는 경우, 박테리아에서 생산될 수 있다. 박테리아내 폴리펩타이드 및 항체 단편의 발현에 대하여 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,648,237, 5,789,199, 및 5,840,523; 및 Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol.248 (B.K.C.Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, *E. 콜리*내 항체 단편의 발현 기재.). 발현후, 항체는 가용성 분획에서 박테리아 세포 페이스트로부터 단리될 수 있고 추가로 정제될 수 있다.
- [0367] 원핵생물에 더하여, 진핵 미생물, 예컨대 사상균 또는 효모는 또한, 당화 경로가 "인간화되어", 부분적으로 또는 완전 인간 당화 패턴을 가진 항체의 생산을 초래하는 진균 및 효모 균주를 포함하는, 항체-인코딩 벡터용 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다 (예를 들면, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); 및 Li 등, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).
- [0368] 당화된 항체의 발현에 적합한 숙주세포는 또한 다중세포 유기체 (무척추동물 및 척추동물)에서 유래될 수 있다. 무척추동물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 특히 *스포도프테라 프루지페르다* 세포의 형질감염을 위하여, 곤충 세포와 함께 사용될 수 있는 수많은 바콜로바이러스 균주는 확인되었다. 식물 세포 배양물은 또한 숙주로서 이용될 수 있다 (예를 들면, 미국 특허 번호 5,959,177, 6,040,498, 6,420,548, 7,125,978, 및 6,417,429, 형질전환 식물내 항체 생산용 PLANTIBODIES™ 기술 기재.).
- [0369] 척추동물 세포는 또한 숙주로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 현탁액에서 성장하도록 적응되는 포유동물 세포주는 유용할 수 있다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 하기이다: SV40 (COS-7)에 의해 전환된 원숭이 신장 CV1 라인; 인간 배아 신장 라인 (예를 들면, 하기에 기재된 바와 같은 293 또는 293 세포: Graham 등, *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); 어린 햄스터 신장 세포 (BHK); 마우스 세르톨리 세포 (예를 들면, 하기에 기재된 바와 같은 TM4 세포: Mather, *Biol.Reprod.* 23:243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포 (CV1); 아프리카 녹색 원숭이

신장 세포 (VERO-76); 인간 자궁경부 암종 세포 (HELA); 갯과 신장 세포 (MDCK; 버팔로 랫트 간 세포 (BRL 3A); 인간 폐 세포 (W138); 인간 간 세포 (Hep G2); 마우스 유선 종양 (MMT 060562); 예를 들면, 하기에 기재된 바와 같은 TRI 세포: Mather 등, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); MRC 5 세포; 및 FS4 세포. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는 하기를 포함한다: 하기를 포함하는, 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포: DHFR- CHO 세포 (Urlaub 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); 및 골수종 세포주 예컨대 YO, NSO 및 Sp2/0. 항체 생산에 적합한 특정 포유동물 숙주 세포주의 검토를 위하여, 참조, 예를 들면, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol.248 (B.K.C.Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

[0370] **약제학적 조성물**

[0371] 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 적절한 약제학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제와 항체의 조합에 의해 치료적 투여를 위하여 다양한 제형으로 편입될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로 제형화될 수 있다. 그와 같은 제형의 예는, 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 주사, 흡입제, 젤, 마이크로구형체, 및 에어로졸을 포함한다. 약제학적 조성물은, 요망된 제형에 따라, 동물 또는 인간 투여용 약제학적 조성물을 제형화하는데 통상적으로 사용된 비히클인, 희석제의 약제학적으로-허용가능한, 무독성 캐리어를 포함할 수 있다. 희석제는 조합의 생물학적 활성에 영향을 주지 않기 위해 선택된다. 그와 같은 희석제의 예는, 비제한적으로, 증류수, 완충수, 생리적 염수, PBS, 링거액, 텍스트로오스 용액, 및 한스 용액을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물 또는 제형은 추가로 다른 캐리어, 아쥘란트, 또는 무독성, 비치료제, 비면역원성 안정화제, 부형제 및 기타 동종의 것을 포함할 수 있다. 조성물은 또한 생리적 병태를 근사하기 위한 추가의 서브스틴스, 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제, 습윤제 및 세제를 포함할 수 있다.

[0372] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 또한 임의의 다양한 안정화제, 예컨대 산화방지제 예를 들면 포함할 수 있다. 약제학적 조성물이 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 생체내 안정성을 향상시키는, 또는 달리 그것의 약리적 특성을 향상시키는 (예를 들면, 폴리펩타이드의 반감기를 증가시키는, 그것의 독성을 감소시키는, 및 용해도 또는 흡수를 향상시키는) 다양한 공지된 화합물로 복합체화될 수 있다. 그와 같은 변형 또는 착화제의 예는, 비제한적으로, 설페이트, 글루코네이트, 시트레이트 및 포스페이트를 포함한다. 조성물의 폴리펩타이드는 또한 그것의 생체내 속성을 향상시키는 분자와 복합체화될 수 있다. 그와 같은 분자는, 비제한적으로, 탄수화물, 폴리아민, 아미노산, 다른 펩타이드, 이온 (예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 망간), 및 지질을 포함한다.

[0373] 투여의 다양한 유형에 적합한 제형의 추가 예는 아래에 발견될 수 있다: Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985). 약물 전달 방법의 간단한 검토를 위하여, 참조, Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990).

[0374] 경구 투여를 위하여, 활성 성분은 고형 복용 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 및 분말로, 또는 액체 복용 형태, 예컨대 엘릭시르, 시럽, 및 현탁액으로 투여될 수 있다. 활성 성분(들)은 불활성 성분 및 분말화된 캐리어, 예컨대 글루코스, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 전분, 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 나트륨 사카린, 활석, 탄산마그네슘과 함께 젤라틴 캡슐에서 캡슐화될 수 있다. 바람직한 색상, 맛, 안정성, 완충 수용력, 분산물 또는 다른 공지된 바람직한 특징을 제공하기 위해 첨가될 수 있는 추가의 불활성 성분의 예는 적색 산화철, 실리카겔, 나트륨 라우릴 설페이트, 이산화티타늄, 및 식용 백색 잉크이다. 유사한 희석제는 압축 정제를 만들기 위해 사용될 수 있다. 양쪽 정제 및 캡슐은 일정 기간 동안 약물의 연속 방출을 제공하기 위해 지속 방출 생성물로서 제조될 수 있다. 압축 정제는 임의의 좋지 않은 맛을 마스킹하기 위해 및 대기로부터 정제를 보호하기 위해 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있거나, 위장관에서 선택적 분해를 위하여 장용 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 복용 형태는 환자 승인을 증가시키기 위해 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0375] 비경구 투여에 적합한 제형은 하기를 포함한다: 산화방지제, 완충제, 정균제, 및 의도된 수령체의 혈액으로 제형을 등장으로 만드는 용질을 함유할 수 있는, 수성 및 비-수성, 등장의 멸균된 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균된 현탁액.

[0376] 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용된 성분은 바람직하게는 고순도이고 실질적으로 잠재적으로 유해한 오염물질이 없다 (예를 들면, 적어도 National Food (NF) 등급, 일반적으로 적어도 분석적 등급, 및 더욱 전형적으로 적어도 약품 등급). 또한, 생체내 사용으로 의도된 조성물은 일반적으로 멸균된다. 주어진 화합물이 사용 전에 합성되어야 하는 정도로, 수득한 생성물은 전형적으로, 합성 또는 정제 공정 동안 존재할 수 있는, 임의의 잠재적으로 독성 제제, 특히 임의의 내독소가 실질적으로 없다. 친계 투여용 조성물은 또한 멸균되고, 실질적으로

등장이고 GMP 조건하에 만들어진다.

- [0377] 제형은 뇌 또는 중추신경계에서 유지 및 안정화에 최적화될 수 있다. 제제가 두개 구획으로 투여되는 경우, 확산하거나 달리 혈액 뇌 장벽을 교차하지 않고, 제제가 구획에서 유지되는 것이 바람직하다. 안정화 기술은 분자량 증가를 달성하기 위해 기 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴아미드, 중성 단백질 캐리어, 등에 가교결합, 다량체화, 또는 연결을 포함한다.
- [0378] 유지 증가를 위한 다른 전략은 생분해성 또는 생체불활성 이식물에서 항체, 예컨대 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 포착을 포함한다. 치료적으로 활성제의 방출 속도는 폴리머 매트릭스를 통한 수송의 속도, 및 이식물의 생체내분해에 의해 제어된다. 폴리머 장벽을 통한 약물의 수송은 또한 화합물 용해도, 폴리머 친수성, 폴리머 가교결합의 정도, 폴리머 장벽을 약물에 더욱 침투성으로 만들기 위한 물 흡수시 폴리머의 팽창, 이식물의 기하학, 및 기타 동종의 것에 의해 영향받을 것이다. 이식물은 이식의 부위로서 선택된 영역의 크기 및 형상에 비례한 치수이다. 이식물은 입자, 시트, 패치, 플라크, 섬유, 마이크로캡슐 및 기타 동종의 것일 수 있고 삽입의 선택된 부위와 양립가능한 임의의 크기 또는 형상일 수 있다.
- [0379] 이식물은 모놀리식, 즉 폴리머 매트릭스를 통해 균일하게 분포된, 또는 캡슐화된 활성제를 가질 수 있고, 여기에서 활성제의 저장소는 폴리머 매트릭스에 의해 캡슐화된다. 이용된 폴리머 조성물의 선택은 투여 부위, 요망된 치료 기간, 환자 내성, 치료받는 질환의 성질 및 기타 동종의 것으로 다양할 것이다. 폴리머의 특징은 이식의 부위에서 생분해능, 관심 제제와 혼용성, 캡슐화의 편리, 생리적 환경에서 반감기를 포함할 것이다.
- [0380] 이용될 수 있는 생분해성 폴리머 조성물은, 분해된 경우, 모노머를 포함하는, 생리적으로 허용가능한 분해 생성물을 초래하는, 유기 에스테르 또는 에테르일 수 있다. 무수물, 아마이드, 오르토에스테르 등은, 자체로 또는 다른 모노머와 조합으로, 용도를 찾을 수 있다. 폴리머는 축합 폴리머일 것이다. 폴리머는 가교결합 또는 비-가교결합될 수 있다. 특정 관심인 것은 하이드록시지방족 카복실산의 폴리머, 어느 한쪽 호모- 또는 코폴리머, 및 다당류이다. 관심 폴리에스테르 중에 포함된 것은 D-락트산, L-락트산, 라세미 락트산, 글라이콜산, 폴리카프로락톤의 폴리머, 및 이들의 조합이다. L-락테이트 또는 D-락테이트를 이용하여, 천천히 생체내분해하는 폴리머는 달성되고, 반면에 분해는 라세미체로 실질적으로 향상된다. 글라이콜산 및 락트산의 코폴리머는 특정 관심이고, 여기에서 생체내분해의 속도는 글라이콜산 대 락트산의 비에 의해 제어된다. 가장 빠르게 분해된 코폴리머는 글라이콜산 및 락트산의 거의 동등량을 갖고, 어느 한쪽 호모폴리머는 분해에 더욱 저항성이다. 글라이콜산 대 락트산의 비는 이식물에서의 취성에 또한 영향을 줄 것이고, 여기에서 더욱 가요성 이식물은 더 큰 기하학적 구조에 바람직하다. 관심 다당류 중에는 칼슘 알기네이트, 및 작용화된 셀룰로오스, 특히 수불용성, 약 5 kD 내지 500 kD의 분자량, 등인 것을 특징으로 하는 카복시메틸셀룰로오스 에스테르가 있다. 생분해성 하이드로겔은 또한 본 발명의 이식물에서 이용될 수 있다. 하이드로겔은 전형적으로, 액체를 흡입하는 능력을 특징으로 하는, 코폴리머 재료이다. 이용될 수 있는 예시적인 생분해성 하이드로겔은 하기에 기재된다: Heller in:Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N.A. Peppas ed., Vol.III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp 137-149.
- [0381] 약제학적 복용량
- [0382] 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 함유하는 본 개시내용의 약제학적 조성물은 항-TREM2 항체로 치료가 필요한 개체, 바람직하게는 인간에, 공지된 방법에 따라, 예컨대 볼러스로서 정맥내 투여 또는 일정 기간에 걸쳐 연속 주입에 의해, 근육내, 복강내, 내척수내, 두개내, 척수내, 피하, 관절내, 활막내, 척추강내, 경구, 국소, 또는 흡입 경로로 투여될 수 있다.
- [0383] 본 개시내용의 약제학적 조성물의 복용량 및 요망된 약물 농도는 예상된 특정 용도에 따라 다양할 수 있다. 적절한 복용량 또는 투여 경로의 결정은 양호하게 통상적인 숙련자의 기술 이내이다. 동물 실험은 인간 요법용 효과적인 용량의 결정을 위하여 신뢰할 수 있는 안내를 제공한다. 효과적인 용량의 중간 척도화는 하기에 기재된 원리를 따라 수행될 수 있다: Mordenti, J. and Chappell, W."The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics", In *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi 등, Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp. 42-46.
- [0384] 임의의 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 생체내 투여를 위하여, 정상 복용량은, 투여 경로에 의존하여, 약 10 ng/kg 최대 약 100 mg/kg의 개체의 체중 이상 / 일, 바람직하게는 약 1 mg/kg/1일 내지 10 mg/kg/1일로 다양할 수 있다. 며칠 이상 동안 반복된 투여를 위하여, 질환의 중증도, 장애, 또는 치료받는 병태에 의존하여, 치료는 증상의 요망된 억제가 달성되는 때까지 지속된다.
- [0385] 예시적인 투약 레지멘은 약 2 mg/kg의, 항-TREM2 항체의 초기 용량, 이어서 격주로 약 1 mg/kg의 매주 유지 용

량 투여를 포함할 수 있다. 다른 복용 요법은, 의사가 달성하기 바라는 약동학적 소실의 패턴에 의존하여, 유용할 수 있다. 예를 들면, 1 주 1 내지 21 회 개체 투약은 본 명세서에서 고려된다. 특정 구현예에서, 약 3  $\mu$ g/kg 내지 약 2 mg/kg (예컨대 약 3  $\mu$ g/kg, 약 10  $\mu$ g/kg, 약 30  $\mu$ g/kg, 약 100  $\mu$ g/kg, 약 300  $\mu$ g/kg, 약 1 mg/kg, 및 약 2/mg/kg) 범위의 투약은 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 투약 빈도는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일로 1회, 매주 1회, 매 2주 1회, 매 4주 1회, 매 5주 1회, 매 6주 1회, 매 7주 1회, 매 8주 1회, 매 9주 1회, 매 10주 1회, 또는 매월 1회, 매 2월 1회, 매 3월 1회, 또는 초과이다. 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정으로 쉽게 모니터링된다. 투여된 항-TREM2 항체를 포함하는, 투약 레지멘은 사용된 용량과 독립적으로 경시적으로 다양할 수 있다.

[0386] 특정한 항-TREM2 항체용 복용량은 항-TREM2 항체의 1종 이상의 투여가 주어진 개체에서 실험적으로 결정될 수 있다. 개체는 항-TREM2 항체의 증분적 용량으로 주어진다. 항-TREM2 항체의 효능을 사정하기 위해, 본 개시내용의 질환, 장애, 또는 병태의 ay의 임상 증상 (예를 들면, 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 나수-하코라 질환, 및 다발성 경화증)은 모니터링될 수 있다.

[0387] 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 투여는, 예를 들면, 수령체의 생리적 병태, 투여 목적이 치료적 또는 예방적인지 여부, 및 당업자에 공지된 다른 인자에 의존하여, 연속적 또는 간헐적일 수 있다. 항-TREM2 항체의 투여는 사전선택된 기간 동안 본질적으로 연속적일 수 있거나 일련의 이격된 용량일 수 있다.

[0388] 특정한 복용량 및 전달 방법에 관한 안내는 하기 문헌에서 제공된다; 참조, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,657,760; 5,206,344; 또는 5,225,212. 상이한 제형이 상이한 치료 및 상이한 장애에 효과적일 것, 그리고 특정 장기 또는 조직을 치료하기 위해 의도된 투여가 또 다른 장기 또는 조직에 대한 것과 상이한 방식으로 전달을 필요로 할 수 있다는 것이 본 개시내용의 범위 이내이다. 또한, 복용량은 1종 이상의 개별의 투여, 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다. 며칠 이상 동안 반복된 투여를 위하여, 병태에 의존하여, 치료는 질환 증상의 요망된 억제가 발생하는 때까지 지속된다. 그러나, 다른 복용 요법은 유용할 수 있다. 상기 요법의 진행은 종래의 기술 및 검정으로 쉽게 모니터링된다.

#### [0389] 치료 용도

[0390] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 하기를 예방하고, 그 위험을 감소시키거나, 치료하기 위해 사용될 수 있다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생, 골화성 질환, 뼈의 파열 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 매닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및/또는 헤모필루스 인플루엔자. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 효능제 항체이다.

[0391] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 하기를 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나, 그것을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다: 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 혼합된 치매, 크로이츠펠트-야콥병, 정상압 수두증, 근위축 측삭 경화증, 헌팅턴병, 타우병증 질환, 나수-하코라 질환, 뇌졸중, 급성 트라우마, 만성 트라우마, 인지 결손, 기억 상실, 낭창, 급성 및 만성 결장염, 류마티스성 관절염, 상처 치유, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 비만, 말라리아, 본태 떨림, 중추신경계 낭창, 베체트병, 파킨슨병, 루이스체를 가지고 있는 치매, 다계통 위축증, 샤이-드레이가 증후군, 진행성 핵상 마비, 피질 기저 신경절 퇴행, 급성 파종성 뇌척수염, 육아종성 장애, 유육종증, 노화의 질환, 발작, 척수 손상, 외상성 뇌 손상, 연령 관련 황반 변성, 녹내장, 색소성 망막염, 망막 퇴행, 기도 감염, 폐혈증, 눈 감염, 전신 감염, 낭창, 관절염, 다발성 경화증, 낮은 골밀도, 골다공증, 골발생,



골화성 질환, 뼈의 파궤 질환, 암, 방광암, 뇌암, 유방암, 결장암, 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수 백혈병 (CML), 다발성 골수종, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 원발성 또는 특발성 골수섬유증, 원발성 또는 특발성 골수경화증, 골수-유래된 종양, TREM2를 발현시키는 종양, 갑상선암, 감염, CNS 헤르페스, 기생충 감염, 트리파노솜 감염, 크루지 감염, 슈도모나스 에어루기노사 감염, 라이쉬마니아 도노바니 감염, 그룹 B 연쇄상구균 감염, 캄필로박터 제주니 감염, 나이세리아 메닌지티디스 감염, 1형 HIV, 및 헤모필루스 인플루엔자. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체, 및/또는 또 다른 표준 또는 조사적인 항-암 요법을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 항체는 단리된 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-B- 및 T-림프구 감쇠기 (BTLA) 항체, 항-살해 억제성 수용체 (KIR) 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 항-CD27 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 표준 또는 조사적인 항-암 요법은 방사선요법, 세포독성 화학요법, 표적 요법, 호르몬 요법, 이마티닙 (Gleevec®), 트라스투주맙 (Herceptin®), 베바시주맙 (Avastin®), 오파투주맙 (Arzerra®), 리툽시맙 (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), 한랭요법, 절제, 고주파 절제, 입양 세포 전달 (ACT), 키메라성 항원 수용체 T 세포 전이 (CAR-T), 백신 요법, 및 사이토킨 요법으로부터 선택된 1종 이상의 요법이다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 단리된 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 항-CCL2 항체, 항-CSF-1 항체, 항-IL-2 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 자극성 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 자극성 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체는 단리된 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 자극성 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체는 효능제 항-CD40 항체, 효능제 항-OX40 항체, 효능제 항-ICOS 항체, 효능제 항-CD28 항체, 효능제 항-CD137/4-1BB 항체, 효능제 항-CD27 항체, 효능제 항-글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질 GITR 항체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 개체에게 적어도 1종의 자극 사이토카인을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 자극 사이토카인은 단리된 항체와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 자극 사이토카인은 TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, 케모카인 단백질 계열의 TGF-베타 구성원, IL20 패밀리 일원, IL-33, LIF, OSM, CNTF, TGF-베타, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, IL-23, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-18, GM-CSF, G-CSF, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0392] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 알츠하이머병을 예방하거나, 그 위험을 감소시키거나, 그것을 가지고 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 1종 이상의 염증성 매개체의 발현을 증가시키되, 예컨대 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 1종 이상의 염증성 매개체, 예컨대 FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시킨다로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 개체에서 Abeta 펩타이드의 수준을 감소시킨다 (예를 들면, 개체의 뇌에서). 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 개체의 뇌에서 CD11b<sup>+</sup> 미세신경교 세포의 수를 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 개체에서 기억을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 개체에서 인지 결손을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 개체에서 운동 협응을 증가시킨다.

[0393] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 기억을 증가시키고, 인지 결손을 감소시키거나 둘 모두인 방법을 제공한다.

[0394] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 운동 협응을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0395] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 Abeta 펩타이드 수준을 감소시키는 방법을 제공한다.

- [0396] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 CD11b<sup>+</sup> 미세신경교 세포의 수를 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0397] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 FLT1, OPNCSF1, CD11c, 및 AXL 중 하나 이상의 수준을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0398] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 증가시킨다.
- [0399] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, as 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 염증성 매개체, 예컨대 FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 감소시킨다.
- [0400] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 DAM 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체의 하나 이상의 세포에서 신경 퇴행성 질환 (DAM) 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합과 연관된 하나 이상의 2 단계 미세아교 유형의 발현을 조절할 수 있다. 참고 Keren-Shaul et al. Cell 169:1276-1290 (2017) (이는 전체적으로 참고로 편입됨). 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의

DAM 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합의 발현과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체의 하나 이상의 세포에서 하나 이상의 DAM 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합의 발현을 조절한다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Cst7이다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Ccl6이다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Itgax이다. 일부 구현예에서, 조절은 증가된 발현이다.

[0401] 개체가 항-TREM2 항체 치료에 대해 반응군인지 또는 비-반응군인지를 결정하는 방법인 본 명세서에 추가로 제공되고, 상기 방법은 하기의 단계를 포함한다: (a) 치료 전에, 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 신경퇴행성 질환 (DAM) 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합과 연관된 하나 이상의 2 단계 미세아교 유형의 수준을 측정하는 단계, (b) 상기 제1 치료 후의 시점에서 상기 개체로부터 수득된 샘플에서 신경퇴행성 질환 (DAM) 마커, 예컨대 Trem2, Cst7, Cts1, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, 및 이들의 임의의 조합과 연관된 하나 이상의 2 단계 미세아교 유형의 수준을 측정하는 단계, 및 (c) 단계 ii)에서 측정된 수준을 단계 i)에서 측정된 수준을 비교하는 단계로서, 상기 수준 사이의 차이가, 상기 개체가 반응군 또는 비-반응군인지를 나타내는 단계. 일부 구현예에서, 상기 수준 사이의 차이는 증가되고, 상기 개체가 반응군임을 나타낸다. 일부 구현예에서, 상기 수준 사이의 차이는 감소되거나 변화가 없고, 상기 개체가 비-반응군임을 나타낸다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Cst7이다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Ccl6이다. 일부 구현예에서, DAM 마커는 Itgax이다.

[0402] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 Abeta 펩타이드의 수준과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체의 하나 이상의 세포에서 Abeta 펩타이드의 수준을 감소시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 하나 이상의 세포에서 Abeta 펩타이드의 수준과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체의 하나 이상의 세포에서 Abeta 펩타이드의 수준을 감소시킨다.

[0403] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 기억과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체의 기억을 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체의 기억과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체의 기억을 증가시킨다.

[0404] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체에서 인지 결손과 비교시, 예를 들어 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%, 적

어도 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%까지 개체에서 인지 결손을 감소시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체에서 인지 결손과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 인지 결손을 감소시킨다.

[0405]

일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체에서 운동 협응과 비교시, 예를 들어 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%까지 개체에서 운동 협응을 증가시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 항-TREM2 항체로 처리되지 않은 상응하는 개체에서 운동 협응과 비교시, 예를 들어 적어도 1.5 배, 적어도 1.6 배, 적어도 1.7 배, 적어도 1.8 배, 적어도 1.9 배, 적어도 2.0 배, 적어도 2.1 배, 적어도 2.15 배, 적어도 2.2 배, 적어도 2.25 배, 적어도 2.3 배, 적어도 2.35 배, 적어도 2.4 배, 적어도 2.45 배, 적어도 2.5 배, 적어도 2.55 배, 적어도 3.0 배, 적어도 3.5 배, 적어도 4.0 배, 적어도 4.5 배, 적어도 5.0 배, 적어도 5.5 배, 적어도 6.0 배, 적어도 6.5 배, 적어도 7.0 배, 적어도 7.5 배, 적어도 8.0 배, 적어도 8.5 배, 적어도 9.0 배, 적어도 9.5 배, 또는 적어도 10 배까지 개체에서 운동 협응을 증가시킨다.

[0406]

본 개시내용의 다른 측면은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 1종 이상의 TREM2 리간드의 TREM2 단백질에의 결합에 의해 유도된 1개 이상의 TREM2 활성을 향상시키는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다른 측면은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 1개 이상의 TREM2 활성을 유도하는 방법에 관한 것이다. TREM2 활성을 측정하는 임의의 적합한 방법, 예컨대 본 개시내용의 시험관내 세포 기반 검정 또는 생체내 모델이 사용될 수 있다. 예시적인 TREM2 활성은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: DAP12에 결합하는 TREM2; TREM2 인산화; DAP12 인산화; 1종 이상의 티로신 키나제의 활성화로서, 선택적으로 상기 1종 이상의 티로신 키나제는 Syk 키나제, ZAP70 키나제, 또는 둘 모두를 포함하는 상기 활성화; 포스포티딜이노시톨 3-키나제 (PI3K)의 활성화; 단백질 키나제 B (Akt)의 활성화; 포스포리파제 C-감마 (PLC-감마)의 세포 원형질막으로의 동원; PLC-감마의 활성화, 또는 둘 모두; TEC-계열 키나제 dVar의 세포 원형질막으로의 동원; 핵 인자-rB (NF-rB)의 활성화; MAPK 신호전달의 억제; T 세포 (LAT)의 활성화를 위한 링커, B 세포 (LAB)의 활성화를 위한 링커, 또는 둘 모두의 인산화; IL-2-유도된 티로신 키나제 (Itk)의 활성화; IFN-a4, IFN-b, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, 케모카인 단백질 계열의 TGF-베타 구성원, IL-20 패밀리 일원, IL-33, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, TGF-베타, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, 및 MCP-1로부터 선택된 1종 이상의 전-염증 매개체의 일시적 활성화 이어서 억제로서, 선택적으로 상기 일시적 활성화 이어서 억제는 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 및 미세신경교 세포로부터 선택된 1개 이상의 세포에서 일어나는 상기 억제; 세포의 신호-조절된 키나제 (ERK)의 인산화; 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 수지상 세포, 단핵구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 1개 이상의 세포에서 C-C 케모카인 수용체 7 (CCR7)의 증가된 발현; CCL19 및 CCL21 발현 세포에 대한 미세신경교 세포 화학주성의 유도; 파괴된 TREM2/DAP12-의존적 유전자 발현의 정규화; Syk, ZAP70, 또는 둘 모두의 DAP12/TREM2 복합체로의 동원; 1종 이상의 TREM2-의존적 유전자의 활성의 증가로서, 선택적으로 상기 1종 이상의 TREM2-의존적 유전자는 활성화된 T-세포의 핵 인자 (NFAT) 전사 인자를 포함하는 상기 증가; 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합의 증가된 성숙; T-세포 증식을 유도하기 위한 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합의 증가된 능력; 항원-특이적 T-세포 증식을 유도하기 위한 골수-유래된 수지상 세포의 향상된 능력, 정규화된 능력, 또는 둘 모두; 파골세포 생성의 유도, 파골세포 생성의 증가율, 또는 둘 모두; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵



구, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 쿠퍼 세포, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 또는 이들의 임의의 조합의 증가된 생존; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 또는 이들의 임의의 조합의 기능의 증가; 수지상 세포, 대식세포, M1 대식세포, 활성화된 M1 대식세포, M2 대식세포, 단핵구, 미세아교, M1 미세아교, 활성화된 M1 미세아교, 및 M2 미세아교, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 식균작용의 조절; 세포자멸적 뉴런 청소능, 신경 조직 잔해 청소능, 비-신경 조직 잔해 청소능, 박테리아 또는 다른 이물질 청소능, 질환 유발 제제 청소능, 종양 세포 청소능, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 유형의 청소능의 유도로서, 선택적으로 상기 질환 유발 제제는 하기로부터 선택되는 상기 유도: 아밀로이드 베타 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔슬린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 및 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물 (이는 디펩타이드 반복, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)으로 구성된 (DPRs 펩타이드), 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복-확장 RNA를 포함함); 세포자멸적 뉴런, 신경 조직 잔해, 비-신경 조직 잔해, 박테리아, 다른 이물질, 질환 유발 제제, 종양 세포, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상의 식균작용의 유도로서, 선택적으로 상기 질환 유발 제제는 하기로부터 선택되는 상기 유도: 아밀로이드 베타 또는 그것의 단편, 타우, IAPP, 알파-시누클레인, TDP-43, FUS 단백질, 프리온 단백질, PrPSc, 헌팅틴, 칼시토닌, 초과산화물 디스무타제, 아탁신, 루이체, 심방나트륨 이노 인자, 소도 아밀로이드 폴리펩타이드, 인슐린, 아포지질단백질 AI, 혈청 아밀로이드 A, 메딘, 프로락틴, 트랜스티레틴, 리소자임, 베타 2 마이크로글로불린, 겔슬린, 케라토에피텔린, 시스타틴, 면역글로불린 경쇄 AL, S-IBM 단백질, 및 반복-관련된 비-ATG (RAN) 번역 생성물 (이는 디펩타이드 반복, 글리신-알라닌 (GA), 글리신-프롤린 (GP), 글리신-아르기닌 (GR), 프롤린-알라닌 (PA), 또는 프롤린-아르기닌 (PR)으로 구성된 (DPRs 펩타이드), 안티센스 GGCCCC (G2C4) 반복-확장 RNA를 포함함); CD83, CD86 MHC 부류 II, CD40, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 자극 분자의 증가된 발현으로서, 선택적으로 상기 CD40는 수지상 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 이들의 임의의 조합 상에서 발현되고, 그리고 선택적으로 상기 수지상 세포는 골수-유래된 수지상 세포를 포함하는 상기 발현; 1종 이상의 염증성 매개체의 감소된 분비로서, 선택적으로 상기 1종 이상의 염증성 매개체는 하기로부터 선택되는 상기 분비: CD86, IFN- $\alpha$ 4, IFN- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, 케모카인 단백질 계열의 TGF-베타 구성원, IL-20 패밀리에 속한, IL-33, LIF, IFN- $\gamma$ , OSM, CNTF, TGF-베타, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, 및 MCP-1, 및 이들의 임의의 조합; 증가된 기억; 및 감소된 인지 결손.

[0407] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, 대식세포, 중성구, NK 세포, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 및 쿠퍼 세포를 비제한적으로 포함하는 1개 이상의 세포 및/또는 세포주 상의 TREM2의 세포 수준을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 1개 이상의 세포 상의 TREM2의 세포 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 1개 이상의 세포는 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, 대식세포, 중성구, NK 세포, 파골세포, 피부의 랑게르한스 세포, 및 쿠퍼 세포, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. TREM2의 세포 수준은 비제한적으로, TREM2의 세포 표면 수준, TREM2의 세포내 수준, 및 TREM2의 총 수준을 지칭할 수 있다. 일부 구현예에서, TREM2의 세포 수준의 감소는 TREM2의 세포 표면 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TREM2의 세포 표면 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, TREM2의 세포 수준의 감소는 TREM2의 세포내 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TREM2의 세포내 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, TREM2의 세포 수준의 감소는 TREM2의 총 수준의 감소를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, TREM2의 총 수준은 본 명세서에서 기재되거나 당해 분야에서 공지된 임의의 시험관내 세포 기반 검정 또는 적합한 생체내 모델에 의해 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체는 TREM2 열화, TREM2 절단, TREM2 내재화, TREM2 웨딩, 및/또는 TREM2 발현의 하향조절을 유도한다. 일부 구현예에서, TREM2의 세포 수준은 시험관내 세포 검정을 이용하여 일차 세포 (예를 들면, 수지상 세포, 골수-유래된 수지상 세포, 단핵구, 미세아교, 및 대식세포) 또는 세포주에 대해 측정된다.

[0408] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 기억을 증가시키고/거나 인지 결손을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 개체에게 치료적 유효량의 본 개시내용

의 항-TREM2 항체를 투여하여 필요한 개체에서 기억을 증가시키고/거나 인지 결손을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0409] 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 14를 인코딩하는 핵산 서열에서 글루탐산 대 정지 코돈 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 33을 인코딩하는 핵산 서열에서 글루타민 대 정지 코돈 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 44을 인코딩하는 핵산 서열에서 트립토판 대 정지 코돈 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 47에서 아르기닌 대 히스티딘 아미노산 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 78을 인코딩하는 핵산 서열에서 트립토판 대 정지 코돈 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기에 상응하는 아미노산에서 126에 상응하는 아미노산에서 발린 대 글리신 아미노산 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 하기의 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 134의 아미노산 잔기에 상응하는 아미노산에서의 아스파르트산 대 글리신 아미노산 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1). 특정 구현예에서, 개체는 하기의 인간 TREM2 단백질의 아미노산 잔기 186의에 상응하는 아미노산에서의 라이신 대 아스파라긴 아미노산 치환을 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다 (서열번호: 1).

[0410] 일부 구현예에서, 개체는 하기를 갖는 이중접합성 TREM2 변이체 대립유전자를 갖는다: 서열번호: 1를 인코딩하는 핵산 서열의 뉴클레오타이드 잔기 G313에 상응하는 뉴클레오타이드에서의 구아닌 뉴클레오타이드 결실; 서열번호: 1를 인코딩하는 핵산 서열의 뉴클레오타이드 잔기 G267에 상응하는 뉴클레오타이드에서의 구아닌 뉴클레오타이드 결실; 서열번호: 1의 아미노산 잔기 Thr66에 상응하는 아미노산에서의 트레오닌 대 메티오닌 아미노산 치환; 및/또는 서열번호: 1의 아미노산 잔기 Ser116에 상응하는 아미노산에서의 세린 대 시스테인 아미노산 치환.

[0411] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한 타고난 면역 세포 생존의 유도 및/또는 촉진을 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 그것이 필요한 개체에서 타고난 면역 세포 생존의 유도 또는 촉진 방법을 제공한다.

[0412] 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 또한, 예컨대 손상후 상처 치유 유도 및/또는 촉진을 위하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 상처 치유는 손상후 결장 상처 치유일 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 그것을 필요로 하는 상처 치유 개체의 유도 또는 촉진 방법을 제공한다.

[0413] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 TLR 길항제와 또는 제제 중화하는 TLR 효능제와 항-TREM2 항체, 또는 이중특이적 항체 (예를 들면, 중화하는 사이토카인 또는 인터류킨 항체)의 공투여를 포함할 수 있다.

[0414] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은, TREM2 리간드, 예컨대 HSP60과 함께 본 개시내용의 항-TREM2 항체를 포함하는, 키메라성 작제물의 투여를 포함할 수 있다.

[0415] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 1종 이상의 타고난 면역 세포의 성장을 억제시키지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 50 nM 미만, 45 nM 미만, 40 nM 미만, 35 nM 미만, 30 nM 미만, 25 nM 미만, 20 nM 미만, 15 nM 미만, 10 nM 미만, 9 nM 미만, 8 nM 미만, 7 nM 미만, 6 nM 미만, 5 nM 미만, 4 nM 미만, 3 nM 미만, 2 nM 미만, 또는 1 nM 미만의  $K_D$ 를 가진 1종 이상의 1차 면역 세포에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는 혈액에서 항체의 농도의 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상인 정도로 뇌, 또는 뇌척수액 (CSF), 또는 둘 모두에서 축적한다.

[0416] 일부 구현예에서, 대상체 또는 개체는 포유동물이다. 포유동물은, 비제한적으로, 사육된 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개, 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류 예컨대 원숭이), 토끼, 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫트)를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 개체는 인간이다.

[0417] *치매*

- [0418] 치매는 정상 노화에서 기대된 것 이상으로, 이전에 손상되지 않은 사람의 전반적인 인지 능력의 심각한 손실로서 나타나는 비-특이적 증후군 (즉, 일련의 징후 및 증상)이다. 치매는 특유의 전반적인 뇌 손상의 결과로서 정적일 수 있다. 대안적으로, 치매는, 바디에서 손상 또는 질환으로 인한 장기간 쇠퇴를 초래하는, 진행성일 수 있다. 치매가 노인 집단에서 훨씬 더 흔한 반면, 65세 이전에 또한 발생할 수 있다. 치매에 의해 영향받는 인지 영역은, 비제한적으로, 기억, 주의 범위, 언어, 및 문제 해결을 포함한다. 일반적으로, 증상은 개체가 치매로 진단되기 전에 적어도 6 개월 동안 나타나야 한다.
- [0419] 치매의 예시적인 형태는, 비제한적으로, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 혈관 치매, 의미 치매, 및 루이소체 치매를 포함한다.
- [0420] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 치매를 예방, 치매 위험을 감소, 및/또는 치매를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 치매를 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).
- [0421] 전두측두 치매
- [0422] 전두측두 치매 (FTD)는 뇌의 전두엽의 진행성 악화에서 비롯하는 병태이다. 경시적으로, 퇴행은 측두엽으로 나아갈 수 있다. 유병률에서 알츠하이머병 (AD)에 이어 두번째로, FTD는 사전-노인성 치매 사례의 20%를 차지한다. FTD의 임상 특징은 기억 결손, 행동 비정상, 인격 변화, 및 언어 손상을 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)).
- [0423] FTD 사례의 상당한 부분은 상염색체 우세한 방식에서 선천적이지만, 심지어 하나의 계열에서, 증상은 행동 방해를 동반한 FTD부터 원발 진행 실어증까지, 피질-기저 신경절 퇴행까지 스펙트럼에 미칠 수 있다. FTD는, 대부분의 신경퇴행성 질환처럼, 이환 뇌에서 특이 단백질 응집물의 병리적 존재를 특징으로 할 수 있다. 역사상, FTD의 최초 설명은 신경섬유 엉킴 또는 픽 바디에서 하이퍼인산화된 타우 단백질의 신경세포내 축적의 존재를 인식하였다. 미세소관 관련된 단백질 타우에 대하여 원인적 역할은 몇 개의 계열에서 타우 단백질을 인코딩하는 유전자에서 돌연변이의 확인에 의해 지지되었다 (Hutton, M., 등, Nature 393:702-705 (1998)). 그러나, 다수의 FTD 뇌는 하이퍼인산화된 Tau의 축적을 보여주지 않지만 유비퀴틴 (Ub) 및 TAR DNA 결합 단백질 (TDP43)에 번역 반응성을 나타낸다 (Neumann, M., 등, Arch.Neurol.64:1388-1394 (2007)). Ub 내포물 (FTD-U)을 가진 대다수의 이들 FTD 사례는 프로그래밍된 유전자에서 돌연변이를 운반하는 것으로 나타났다.
- [0424] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 FTD를 예방, FTD의 위험을 감소, 및/또는 FTD를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 FTD를 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).
- [0425] 알츠하이머병
- [0426] 알츠하이머병 (AD)는 치매의 가장 흔한 형태이다. 진행함에 따라 악화하고, 결국 사망을 유발시키는, 질환에 대하여 치유는 없다. 가장 자주, AD는 65 세 초과 사람에서 진단된다. 그러나, 덜-만연한 초기-발병 알츠하이머병은 훨씬 초기에 발생할 수 있다.
- [0427] 알츠하이머병의 흔한 증상은, 행동 증상, 예컨대 최근 사건 기억하기의 어려움; 인지 증상, 혼란, 자극감수성 및 공격, 기분 변동, 언어 장애, 및 장기간 기억 상실을 포함한다. 질환이 진행함에 따라 신체적으로 기능은 상실되고, 궁극적으로 사망으로 이어진다. 알츠하이머병은 완전히 분명해지기 전 미공지된 및 가변성 시간 양 동안 발달하고, 수년간 미진단된채 진행할 수 있다.
- [0428] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 알츠하이머병을 예방, 알츠하이머병 위험을 감소, 및/또는 알츠하이머병을 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 알츠하이머병을 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).
- [0429] 나수-하코라 질환
- [0430] 대안적으로 경화 백색질뇌증을 가진 다낭성 지방막성 골이형성증 (PLOS)로서 지칭될 수 있는, 나수-하코라 질환 (NHD)는 다리 및 팔의 다낭성 골성 병변으로 인한 재발성 골절과 관련된 진행성 초로기 치매를 특징으로 하

는 희귀 선천적 백질이상증이다. NHD 질환 과정은 4 단계로 일반적으로 분할된다: 잠재성, 골성, 초기 신경성, 및 후기 신경성. 소아기 동안 정상 발달 (잠재성 단계) 후, NHD는 손, 손목, 발목, 및 발에서 통증을 갖는 청소년기 또는 청년기 (개시 20-30세의 전형적인 연령) 동안 명백하게 시작한다. 환자는 그 다음 팔다리 뼈에서 다낭성 골성 및 골다공성(osteoporotic) 병변으로 인한 재발성 골절을 앓기 시작한다 (골성 단계). 20대 또는 30대 동안 (초기 신경성 단계), 환자는 전두엽 증후군의 확연한 인격 변화 (예를 들면, 다행증, 집중력 결여, 판단력 상실, 및 사회적 억제) 특징으로 나타난다. 환자는 또한 전형적으로 진행성 기억 장애를 앓는다. 간질 발작은 또한 빈번하게 관측된다. 마지막으로 (후기 신경성 단계), 최중도 치매로 진행되는 환자는 말할 수 없고 움직일 수 없고, 일반적으로 50세때 사망한다.

[0431] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 나수-하코라 질환 (NHD)을 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 NHD를 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0432] 파킨슨병

[0433] 특발성 또는 원발성 파킨슨증, 운동기능감퇴 경직 증후군 (시간), 또는 진전 마비로서 지칭될 수 있는, 파킨슨병은 운동계 제어에 영향을 주는 신경퇴행성 뇌 장애이다. 뇌에서 도파민-생산 세포의 진행성 사멸은 파킨슨병의 주요 증상을 유발시킨다. 가장 자주, 파킨슨병은 50 세 초과 사람에서 진단된다. 파킨슨병은 대부분의 사람에서 (공지된 원인이 없는) 특발성이다. 그러나, 유전적 인자는 또한 질환에서 역할을 한다.

[0434] 파킨슨병의 증상은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 손, 팔, 다리, 턱, 및 얼굴의 떨림, 사지 및 몸통에서 근육 강성/경직성, 동작완만 (운동완서), 체위성 불안정, 걷기 어려움, 신경정신 문제, 말하기 또는 행동 변화, 우울증, 불안, 통증, 정신병, 치매, 환각, 및 수면 문제.

[0435] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 파킨슨병을 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 파킨슨병을 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0436] 근위축 측삭 경화증

[0437] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 근위축 측삭 경화증 (ALS) 또는, 운동 뉴런 질환 또는, 루게릭 질환은 상호교환적으로 사용되고 급속 진행 약화, 근위축 및 근다발수축, 근육 경직, 말하기 어려움 (말더듬증), 삼키기 어려움 (연하곤란), 및 숨쉬기 어려움 (호흡곤란)을 특징으로 하는 다양한 병인을 가진 쇠약 질환을 지칭한다.

[0438] 하기인 것이 밝혀졌다: 프로그래놀린이 ALS에서 역할을 하고 (Schymick, JC 등, (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754-6) ALS 유발 단백질 예컨대 TDP-43에 의해 야기된 손상에 대해 보호한다 (Laird, AS 등, (2010). PLoS ONE 5:e13368). pro-NGF가 척수 손상 이후 회소돌기교세포 및 피질척수 뉴런의 p75 매개된 사멸을 유도하는 것이 또한 실증되었다 (Beatty 등, Neuron (2002), 36, pp. 375-386; Giehl 등, Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226-30).

[0439] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 ALS를 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 ALS를 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0440] 헌팅턴병

[0441] 헌팅턴병 (HD)는 헌팅턴 유전자 (HTT)에서 상염색체 우세한 돌연변이에 의해 야기된 선천적 신경퇴행성 질환이다. 헌팅턴 유전자 이내 사이토카인-아데닌-구아닌 (CAG) 삼중항 반복부의 팽창은 유전자에 의해 인코딩된 헌팅턴 단백질 (Htt)의 돌연변이체 형태의 생산을 초래한다. 상기 돌연변이체 헌팅턴 단백질 (mHtt)는 독성이고 뉴런의 사멸에 기여한다. 헌팅턴병의 증상은, 이들이 임의의 나이에서 나타날 수 있어도, 가장 통상적으로 35세 내지 44세 사이 나타난다.

[0442] 헌팅턴병의 증상은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 운동 제어 문제, 흔들림, 랜덤 운동 (무도병), 비정상적인 눈 운동, 손상된 밸런스, 발작, 씹기 어려움, 삼키기 어려움, 인지 문제, 언어 장애, 기억 결손, 생각 어려움,



불면증, 피로, 치매, 인격 변화, 우울증, 불안, 및 강박성 행동.

[0443] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 헌팅틴병 (HD)를 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 HD를 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0444] *타우병증 질환*

[0445] 타우병증 질환, 또는 타우병증은 뇌 내에서 미세소관-관련된 단백질 타우의 응집에 의해 야기된 신경퇴행성 질환의 부류이다. 알츠하이머병 (AD)는 가장 널리-공인된 타우병증 질환이고, 불용성 신경섬유 엉킴 (NFTs)의 형태로 뉴런 내에 타우 단백질의 축적을 포함한다. 다른 타우병증 질환 및 장애는 하기를 포함한다: 진행성 핵상 마비, 권투선수 치매 (크로산 외상성 뇌병증), 염색체 17에 연결된 전두측두 치매 및 파킨슨증, 라이티코-보디그 질환 (팜 파킨슨-치매 복합증), 엉킴-우세한 치매, 신경절교종 및 신경절세포종, 수막혈관종증, 아급성 경화 범뇌염, 납독성뇌증, 결절성 경화증, 할러포르텐-슈파츠 질환, 지질갈색소증, 피크병, 피질기저 퇴행증, 은진화성 입자 질환 (AGD), 헌팅틴병, 전두측두 치매, 및 전두측두엽 퇴행.

[0446] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 타우병증 질환을 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 타우병증 질환을 갖는 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 또는 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0447] *다발성 경화증*

[0448] 다발성 경화증 (MS)는 또한 파종성 경화증 또는 산재성 뇌척수염으로서 지칭될 수 있다. MS는 뇌 및 척수의 축색돌기 주변 지방 수초 외피가 손상되어, 탈수초화 및 흉터 뿐만 아니라 광범위 스펙트럼의 징후 및 증상을 초래하는, 염증성 질환이다. MS는 서로 효과적으로 통신하기 위해 뇌 및 척수에서 신경 세포의 능력에 영향을 준다. 신경 세포는, 수초라는 절연 서브스텐스 내에 함유되는, 축색돌기라는 장섬유 아래로 활동 전위라는 전기 신호를 보냄으로써 통신한다. MS에서, 바디의 자체 면역계는 수초를 공격 및 손상시킨다. 수초가 손실되는 경우, 축색돌기는 더 이상 효과적으로 신호를 수행할 수 없다. MS 개시는 일반적으로 청소년에서, 및 더욱 흔하게 여성에서 발생한다.

[0449] MS의 증상은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 감각 변화, 예컨대 감수성 또는 가려움 상실; 따끔거림 또는 저림, 예컨대 감각저하 및 지각이상증; 근육 약화; 간헐성 경련; 근경직; 움직이기 어려움; 협응 및 균형 어려움, 예컨대 운동실조증; 언어 장애, 예컨대 말더듬증, 또는 삼키기 장애, 예컨대 연하곤란; 시각적 문제, 예컨대 안진, 안내섬광을 포함하는 시신경염, 및 복시; 피로; 급성 또는 만성 통증; 및 방광 및 장 어려움; 가변 정도의 인지 손상; 우울증 또는 불안정한 기분의 정서 증상; 일반 주위 온도보다 더 높은 온도에 노출 때문에 잔존 증상의 악화인, 우토프 현상; 및 목을 굽히는 경우 등 아래로 흐르는 전기 감각인, 레미트 징후.

[0450] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체 투여는 다발성 경화증을 예방, 상기 위험을 감소, 및/또는 상기를 치료할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-TREM2 항체 투여는 다발성 경화증을 가진 개체에서 하기를 유도할 수 있다: 1종 이상의 TREM2 활성화 (예를 들면, DAP12 인산화, PI3K 활성화, 1종 이상의 항-염증성 매개체의 증가된 발현, 및 1종 이상의 전-염증 매개체의 감소된 발현).

[0451] *암*

[0452] 본 개시내용의 더욱 추가 측면은, 본 개시내용의 단리된 항-TREM2 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 개체의 예방, 위험 감소, 또는 치료 방법을 제공한다. 본 개시내용의 임의의 단리된 항체는 이들 방법에서 사용될 수 있다.

[0453] 상기에 기재된 바와 같이, 종양 미세환경은, T 림프구, 대식세포 및 골수/파립구성 계통의 세포를 포함하는, 불균질 면역 침윤물을 함유하는 것으로 공지된다. 특히, 종양내 M2-대식세포의 존재는 좋지 못한 예후와 관련된다. 종양에서 이들 세포의 수를 감소시키는 요법, 예컨대 CSF-1R 차단제는 전임상 모델 및 초기 단계 임상 연구에서 유익한 효과를 보여주고 있다. TREM2가 *시험관내* 대식세포의 생존을 촉진시키기 위해 CSF-1과 상승 작용한다는 것, 그리고 상기 효과는, 다른 유형의 식균 세포와 비교하여, M2-유형 대식세포에서 특히 두드러진다는 것이 밝혀졌다. 정맥 전임상 연구는 또한 하기 사이 상승효과를 보여주어: 하기를 표적하는 약물: 종양-관련된 대식세포 (예를 들면, CSF-1/CSF-1R 차단 항체) 및 T 세포를 표적하는 체크포인트 차단 항체, 양쪽 세포

유형 조종이 개별 요법이 저조하게 효과적인 종양 모델에서 효과를 보여준다는 것을 나타냈다 (Zhu Y; Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18): 5057-69). 따라서, 이론에 의해 구속되기를 바라지 않으면서, 종양 관련된 대식세포에서 TREM2 신호전달 차단이, 치료 항종양 면역 반응을 초래하는, 종양 미세환경에서 면역 반응의 억제를 저해할 수 있다고 생각된다.

- [0454] TREM2와 CSF-1 사이, 및 표적 종양-관련된 대식세포와 표적 T 세포 사이 상승효과로 인해, 일부 구현예에서, 암을 갖는 개체의 예방, 상기 위험의 감소, 또는 상기의 치료 방법은 추가로 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 항체의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-BTLA 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 및 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 본 개시내용의 항-TREM2 항체와 조합으로 투여된다.
- [0455] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 의해 예방 또는 치료되는 암은, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 편평상피 세포 암 (예를 들면, 상피성 편평상피 세포 암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평상피 암종을 포함하는 폐암, 복막의 암, 간세포 암, 위장 암 및 위장 기질 암을 포함하는 위 또는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 요로의 암, 간종양, 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장 또는 신장암, 전립선암, 외음부 암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 선단 흑자성 흑색종, 결절성 흑색종, 다발성 골수종 및 B-세포 림프종; 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 급성 림프아구성 백혈병 (ALL); 모발 세포 백혈병; 만성 골수아세포 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD), 뿐만 아니라 모반증과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종 (예컨대 뇌종양과 관련된 것), 메이그스 증후군, 뇌, 뿐만 아니라 두경부 암, 및 관련된 전이. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암이다. 일부 구현예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 비-소세포 폐암, 교모세포종, 신경교세포종, 신장 세포 암종, 방광암, 난소암, 흑색종, 유방 암종, 위암, 및 간세포 암종. 일부 구현예에서, 암은 삼중-음성 유방 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 초기 단계 암 또는 후기 단계 암일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 원발성 종양일 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 암의 임의의 상기 유형에서 유래된 제2 부위에서 전이성 종양일 수 있다.
- [0456] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 항-TREM2 항체는, 비제한적으로, 하기를 포함하는, 암의 예방, 암 위험의 감소, 또는 암 치료에 사용될 수 있다: 방광암 유방암, 결장 및 직장암, 자궁내막 암, 신장암, 신장 세포 암, 신우 암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 비-호지킨 림프종, 췌장암, 전립선암, 난소암, 섬유육종, 및 갑상선암.
- [0457] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 본 개시내용의 항-TREM2 항체의 치료적 유효량을 개체에게 투여함으로써, 암을 갖는 개체의 예방, 상기의 위험의 감소, 또는 상기의 치료 방법을 제공한다.
- [0458] 일부 구현예에서, 방법은 억제성 체크포인트 분자, 및/또는 또 다른 표준 또는 조사적 항-암 요법에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 단리된 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 하기로부터 선택된다: 항-PD-L1 항체, 항-CTLA-4 항체, 항-PD-L2 항체, 항-PD-1 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 및 항-HVEM 항체, 항-B 및 T-림프구 감쇠기 (BTLA) 항체, 항-살해 억제성 수용체 (KIR) 항체, 항-GAL9 항체, 항-TIM3 항체, 항-A2AR 항체, 항-LAG-3 항체, 항-포스파티딜세린 항체, 항-CD27 항체, 및 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에서, 표준 또는 조사적인 항-암 요법은 하기로부터 선택된 1종 이상의 요법이다: 방사선요법, 세포독성 화학요법, 표적 요법, 이마티닙 (Gleevec®), 트라스투주맙 (Herceptin®), 입양 세포 전달 (ACT), 키메라성 항원 수용체 T 세포 전이 (CAR-T), 백신 요법, 호르몬 요법, 베바시주맙 (Avastin®), 오파투무맙 (Arzerra®), 리톡시맙 (Avastin®, MabThera®, Zytux®), 한랭요법, 절제, 고주파 절제, 및 사이토카인 요법.
- [0459] 일부 구현예에서, 방법은 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 단리된 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체는 하기로부터 선택된다: 항-CCL2 항체, 항-CSF-1 항체, 항-IL-2 항체, 및 이들의 임의의 조합.
- [0460] 일부 구현예에서, 방법은 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체는 단리된 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로

결합하는 적어도 1종의 작용적 항체는 하기로부터 선택된다: 효능제 항-CD40 항체, 효능제 항-OX40 항체, 효능제 항-ICOS 항체, 효능제 항-CD28 항체, 효능제 항-CD137/4-1BB 항체, 효능제 항-CD27 항체, 효능제 항- 글루코코르티코이드-유도된 TNFR-관련된 단백질 GITR 항체, 및 이들의 임의의 조합.

[0461] 일부 구현예에서, 방법은 추가로 개체에게 적어도 1종의 자극 사이토카인을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 자극 사이토카인은 단리된 항체와 조합으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 1종의 자극 사이토카인은 하기로부터 선택된다: 케모카인 단백질 계열의 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, TGF-베타 구성원, IL-20 패밀리 구성원, IL-33, LIF, IFN-감마, OSM, CNTF, TGF-베타, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, CRP, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-18, IL-23, CXCL10, CCL4, MCP-1, VEGF, GM-CSF, G-CSF, 및 이들의 임의의 조합.

#### [0462] 키트/제조 물품

[0463] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체), 또는 그것의 기능적 단편을 함유하는 키트를 제공한다. 본 개시내용의 키트는 본 개시내용의 정제된 항체를 포함하는 1종 이상의 용기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 추가로 본 개시내용의 방법에 따른 사용 지침을 포함한다. 일부 구현예에서, 이들 지침은, 본 개시내용의 임의의 방법에 따라, 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 나수-하코라 질환, 다발성 경화증, 및 암으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 손상을 갖는 개체를 예방, 개체의 위험을 감소, 또는 개체를 치료하기 위해 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)의 투여의 설명을 포함한다.

[0464] 일부 구현예에서, 지침은, 예를 들면 개체에서, 조직 샘플에서, 또는 세포에서 TREM2를 검출하는 방법의 설명을 포함한다. 본 키트는 개체가 질환 및 질환의 단계를 갖는지 확인에 기반하여 치료에 적합한 개체 선택의 설명을 추가로 포함할 수 있다.

[0465] 일부 구현예에서, 키트는 본 개시내용의 또 다른 항체 (예를 들면, 억제성 체크포인트 분자에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체, 억제성 사이토카인에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 항체, 및/또는 자극 체크포인트 단백질에 특이적으로 결합하는 적어도 1종의 작용적 항체) 및/또는 적어도 1종의 자극 사이토카인을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 키트는 본 개시내용의 임의의 방법에 따르면 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)와 조합으로 항체 및/또는 자극 사이토카인 사용을 위한 지침, 항체 및/또는 자극 사이토카인과 조합으로 본 개시내용의 단리된 항체 사용을 위한 지침, 또는 본 개시내용의 단리된 항체 그리고 항체 및/또는 자극 사이토카인 사용을 위한 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0466] 지침은 일반적으로 의도된 치료를 위한 복용량, 투약 계획, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들면, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 본 개시내용의 키트에서 공급된 지침은 전형적으로 표지 또는 포장 삽입물 상의 서면 지침 (예를 들면, 키트에서 포함된 종이 시트)이지만, 기계-판독가능한 지침 (예를 들면, 자기 또는 광학 저장 디스크에서 운반된 지침)은 또한 허용가능하다.

[0467] 표지 또는 포장 삽입물은 본 조성물이, 예를 들면, 본 개시내용의 질환 치료에 사용되는 것을 나타낸다. 지침은 본 명세서에서 기재된 임의의 방법 실시를 위하여 제공될 수 있다.

[0468] 본 개시내용의 키트는 적합한 패키징내에 있다. 적합한 패키징은, 비제한적으로, 바이알, 병, 항아리, 가요성 패키징 (예를 들면, 밀봉된 마일러 또는 비닐 봉지), 및 기타 동종의 것을 포함한다. 또한 고려된 것은 특정 디바이스, 예컨대 흡입기, 비강 투여 디바이스 (예를 들면, 아토마이저) 또는 주입 디바이스 예컨대 미니펌프와 조합으로 사용을 위한 패키지이다. 키트는 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 용기는 또한 멸균된 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 용기는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 본 조성물에서 적어도 1종의 활성제는 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2)이다. 용기는 제2 약제학적으로 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0469] 키트는 추가의 성분 예컨대 버퍼 및 해석적 정보를 선택적으로 제공할 수 있다. 정상적으로, 본 키트는 용기 그리고 용기에서 또는 이와 관련된 표지 또는 포장 삽입물(들)을 포함한다.

#### [0470] 진단 용도

[0471] 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)는 또한 진단 유용성을 갖는다.

본 개시내용은 따라서, 진단 목적, 예컨대 개체에서 유래된 조직 샘플에서 또는 개체에서 TREM2의 검출을 위하여, 본 개시내용의 항체, 또는 그것의 기능성 단편의 이용 방법을 제공한다.

[0472] 일부 구현예에서, 개체는 인간이다. 일부 구현예에서, 개체는 암을 앓고 있는, 또는 암 발생에 대하여 위험에 처한 인간 환자이다. 일부 구현예에서, 진단 방법은 생물학적 샘플, 예컨대 생검 시료, 조직, 또는 세포에서 TREM2 검출을 포함한다. 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)는 생물학적 샘플과 접촉되고 항원-결합된 항체는 검출된다. 예를 들면, 종양 샘플 (예를 들면, 생검 시료)는 하기를 검출 및/또는 정량화하기 위해 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체로 염색될 수 있다: 종양-관련된 대식세포 (예를 들면, M2-유형 대식세포). 검출 방법은 항원-결합된 항체의 정량화를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플에서 항체 검출은, 면역형광 현미경검사, 면역세포화학, 면역조직화학, ELISA, FACS 분석, 면역침강, 또는 마이크로-양전자 방출 단층촬영을 포함하는, 당해 분야에 공지된 임의의 방법으로 일어날 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 예를 들면  $^{18}\text{F}$ 로 방사선표지되고, 그 뒤에 마이크로-양전자 방출 단층촬영 분석을 이용하여 검출된다. 항체-결합은 또한 비-침습성 기술 예컨대 양전자 방출 단층촬영 (PET), X-선 전산화단층촬영법, 단일-광자 방출 전산화단층촬영법 (SPECT), 전산화단층촬영법 (CT), 및 계산된 축상 단층촬영 (CAT)에 의해 환자에서 정량화될 수 있다.

[0473] 다른 구현예에서, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)는, 예를 들면, 전임상 질환 모델 (예를 들면, 비-인간 질환 모델)로부터 취득된 뇌 시료에서 미세아교를 검출 및/또는 정량화하는데 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 단리된 항체 (예를 들면, 본 명세서에서 기재된 항-TREM2 항체)는, 대조군과 비교된 경우, 신경계 질환 또는 손상 예컨대 치매, 전두측두 치매, 알츠하이머병, 나수-하코라 질환, 또는 다발성 경화증용 모델에서 치료후 치료 반응 평가에 유용할 수 있다.

#### [0474] 변형된 불변 영역을 갖는 항체

[0475] 본 개시내용의 다른 양태는 변형된 불변 영역 (즉, Fc 영역)을 갖는 항체에 관한 것이다. 일부 구현예에서 변형된 Fc 영역은 2개 이상의 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 갖는 상응하는 항체와 비교시, 활성화 보체 없이 항체 클러스터링을 증가시키는 2개 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 항체는 Fc 영역을 포함하는 항체이되, 상기 항체는 위치 E430G에서의 아미노산 치환 및 하기: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, 및 이들의 임의의 조합로부터 선택된 잔기 위치에서의 Fc 영역에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기의 넘버링은 EU 또는 카밧 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, L243A, L235A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G 및 K322A에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, A330S, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 A330S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 위치 E430G, K322A, 및 P331S에서의 아미노산 치환을 포함하고, 상기 잔기 위치의 넘버링은 EU 넘버링에 따른 것이다.

[0476] 일부 구현예에서, Fc 영역은 아미노산 치환을 포함하지 않는 Fc 영역을 포함하는 상응하는 항체와 비교시, 활성화 보체 없이 클러스터링을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항체는 상기 항체에 의해 특이적으로 결합된 표적 중 하나 이상의 활성을 유도한다. 일부 구현예에서, 항체는 TREM2에 결합한다.

[0477] 본 개시내용은 하기 실시예를 참고로 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나, 이들이 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 개시내용 전반에 걸친 모든 인용은 이로써 명시적으로 참고로 편입된다.

[0478] 실시예

[0479] 실시예 1: 인간화된 AL2p 항체는 친화도 및 기능을 보유한다

[0480] 마우스 항-TREM2 항체 AL2p는 WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828)에서 9F5 및 9F5a로도 알려져 있다.

[0481] 방법

[0482] 마우스 항-TREM2 항체 AL2p의 인간화된 버전은 VH의 21개 인간 IgG1 버전을 VK의 6개 인간 IgG1 버전과 배합시



킴에 의해 생성되었고, 각각은 0 내지 11개 프레임워크 잔기 돌연변이를 함유한다. 이들 변이체는 TREM2 항원에 대한 친화도에 대해 ForteBio에 의해 시험되었고 94개 변이체가 추가의 시험관내 분석을 위해 선택되었다.

[0483] TREM2 항체의 친화도는 문헌 [Estep 등, Mabs 2013: 5(2):270-278]에 의해 이전에 기재된 바와 같이 ForteBio OctetRed에 의한 그것의  $K_D$  뿐만 아니라 온- 및 오프-레이트를 측정함에 의해 결정되었다. 간단히, IgG의 것은 AHQ 센서 상으로 온라인으로 장입되었다. 센서는 30 분 동안 검정 완충액에서 오프라인으로 평형화되었고 그 다음 기준선 확립을 위해 60 초 동안 온라인으로 모니터링되었다. 열렬한 결합 측정을 위해, 장입된 IgG를 갖는 센서가 3 분 동안 100 nM 항원 (전체 TREM2 ECD를 사용한 인간 TREM2 Fc 용합; 단 하나의 Fc 아암이 TREM2에 융합되었음)에 노출되었고, 나중에 이들은 오프-레이트 측정을 위해 3 분 동안 검정 완충액으로 이전되었다. 1가 결합 측정이 AHQ 센서에 인간 TREM2 Fc 용합 항원을 장입하고 이어서 ~100 nM TREM2 항체 Fab에 노출함에 의해 수득되었다. 동력학 데이터는 ForteBio에 의해 제공된 데이터 분석 소프트웨어에 1:1 결합 모델을 사용하여 적정되었다. 검정은 실온에서 (25 °C) 수행되었다.

[0484] 항-TREM2 항체의 세포 결합을 조사하기 위해, 재조합인 인간 TREM2-발현 BW5147.G.1.4 세포 (ATCC® TIB48™)가 바이러스성 감염을 사용하여 Dap12와 함께 마우스 TREM2 또는 인간 TREM2 중 어느 하나를 안정적으로 발현함에 의해 확립되었다. 세포는 스크래핑에 의해 수확되고, PBS에서 세정되고, 계수되고  $1 \times 10^5$  세포/웰로 96-웰 U 바닥 플레이트 상에 플레이팅되었다. 플레이트는 3 분 동안 1,400 rpm으로 회전되고 일차 항-TREM2 또는 대조군 항체가 FACS 완충액 (PBS + 2% FBS)에 첨가되고 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션되었다. 세포는 후속으로 이전과 같이 원심분리되고 FACS 완충액으로 3회 세정되었다. 세포는 그런 다음 얼음 상에서 30 분 동안 FACS 완충액에서 항-인간 PE 접합된 이차 항체 (BD Biosciences)로 인큐베이션되었다. 세포는 다시 FACS 완충액으로 3회 세정되고 BD FACS Canto 상에서 분석되었다. 결합은 APC 채널에서 평균 형광 강도로 측정되었다.

[0485] 인간 TREM2-의존적 유전자를 활성화시키는 플레이트-결합된 전장 항-TREM2 항체의 능력은 NFAT (활성화된T-세포의 핵 인자) 프로모터의 제어하에서 루시퍼라제 리포터 유전자를 사용하여 평가되었다. 마우스 가슴샘 림프종 T 림프구로부터 유래된 세포주 BW5147.G.1.4는 인간 TREM2/DAP12 융합 단백질, 및 Cignal Lenti NFAT-루시퍼라제 바이러스 (Qiagen)로 감염되었다. 용액에서 항체를 시험하기 위해, 이들은 세포와 함께 배양판에 첨가되어 4 내지 6 시간 동안 37 °C에서 인큐베이션되었다. 루시퍼라제 활성은 각 웰에 OneGlo Reagent (Promega)를 부가하고 플레이트 진탕기 상에서 3 분 동안 실온에서 인큐베이션함에 의해 측정되었다. 루시퍼라제 신호는 BioTek 플레이트 리더를 사용하여 측정되었다.

[0486] **결과**

[0487] 항-TREM2 항체 AL2p의 인간화된 버전은 VH의 21개 인간 IgG1 버전을 VK의 6개 인간 IgG1 버전과 배합시킴에 의해 생성되었고, 각각은 0 내지 11개 프레임워크 잔기 돌연변이를 함유한다. 26개 인간화된 항-TREM2 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열은 표 6 및 7에 묘사되어 있다.

[0488] 클론은 ForteBio Octet Red에 의해 인간 TREM2에 대한 친화도에 대해 시험되었다 (표 1). 대부분 인간화된 AL2p 변이체는 (마우스 항체 가변 영역 및 인간 Fc 영역을 갖는) 인간 마우스 AL2p 키메라 친계 항체와 유사한 친화도를 유지했다. 또한, 인간화된 변이체는 일부가 친계 항체에 대해 개선된 친화도를 나타내면서, BW 세포 상에 발현된 인간 TREM2에 결합하는 능력을 유지했다 (표 1). 게다가, 인간화된 변이체는 이중성 NFAT:루시퍼라제 신호전달 검정에서 TREM2 신호전달을 유도하는 능력을 유지했다 (표 1). 2개 변이체 (AL2p-h50 및 AL2p-h77)가 이들 둘 모두가 낮은 면역원성을 나타내는 인간 생식계열로부터 약간의 변화를 포함하면서 친계 항체의 친화도 및 기능을 유지했기 때문에 친화도 성숙으로 이동하도록 선택되었다.

표 1: 항-TREM2 항체 AL2p 의 인간화된 버전의 특성규명

항체	Fab K <sub>D</sub> 인간 TREM2-Fc (M) 1 가	세포 결합 인간 TREM2/DAPI2 BWZ (FOB)	10µg/ml 에서 가용성 투시퍼라제 활성화 대조군에 비한 배수
AL2p	1.02E-07	79	3.55
AL2p-h19	1.93E-07	87	4.97
AL2p-h21	1.37E-07	76	6.28
AL2p-h22	3.25E-07	61	5.00
AL2p-h23	3.34E-07	76	5.38
AL2p-h24	1.15E-06	69	4.36
AL2p-h25	1.53E-07	90	7.45
AL2p-h26	9.53E-08	78	7.25
AL2p-h27	1.20E-07	78	7.23
AL2p-h28	N.B.	79	5.59
AL2p-h29	N.B.	82	5.80
AL2p-h30	1.81E-07	88	6.01
AL2p-h31	1.16E-07	83	5.04
AL2p-h32	1.44E-07	81	5.60
AL2p-h33	2.25E-07	74	6.21
AL2p-h34	1.42E-07	84	6.92
AL2p-h35	1.27E-07	69	6.81
AL2p-h36	N.B.	85	4.13
AL2p-h42	1.41E-07	79	9.29
AL2p-h43	1.34E-07	91	8.65
AL2p-h44	1.80E-07	80	7.29
AL2p-h47	1.61E-07	93	9.28
AL2p-h50	1.80E-07	78	6.36
AL2p-h59	1.30E-07	69	7.06
AL2p-h76	8.30E-08	86	6.52
AL2p-h77	9.39E-08	83	7.14
AL2p-h90	6.12E-08	126	4.35

[0489]

[0490]

표 1에서, "N.B."는 결합 없음을 지칭하고; "FOB"는 배경에 비한 배수를 지칭한다.

[0491]

실시예 2: 친화도 성숙된 AL2p 항체는 고도로 개선된 친화도를 나타낸다.

[0492]

방법

[0493]

인간화된 AL2p 변이체 AL2p-h50 및 AL2p-h77의 친화도 성숙이 수행되었다. 간단히, 중쇄 또는 경쇄 내 주요 아미노산 잔기가 선택적으로 돌연변이 유발되었고 결합을 개선한 돌연변이체가 추가 라운드의 스크리닝을 통해 선택되었다. 이 과정은 동시에 특이성, 중 교차-반응성, 및 현상성 프로파일을 개선하여, 원하는 작용 기전, 생물학적 검정에서의 효력, 및 전-임상 모델링을 위해 중요한 특성의 정확한 조율을 가능하게 한다. 전달 특성규명은 Forte Bio 및 MSD 친화도 측정, 세포 결합 및 몇 개의 현상성 검정을 포함했다. 제1 라운드의 친화도 성숙 후, 상승된 친화도를 갖는 항체는 또한 상승된 다중특이적 반응성 (PSR)을 표시하고, 이는 항체의 비특이적 결합을 결정하기 위해 사용된다. 따라서, 제2 라운드의 친화도 성숙은 PSR을 상승함이 없이 친화도를 개선하기 위해 수행되었다.

[0494]

친화도 성숙된 항-TREM2 항체의 친화도는 문헌 [Estep 등, Mabs 2013: 5(2):270-278]에 의해 이전에 기재된 바와 같이 ForteBio OctetRed에 의한 그것의 K<sub>D</sub> 뿐만 아니라 온- 및 오프-레이트를 측정함에 의해 결정되었다. 간단히, IgG는 AHQ 센서 상으로 온라인으로 장입되었다. 센서는 30 분 동안 검정 완충액에서 오프라인으로 평형화되었고 그 다음 기준선 확립을 위해 60 초 동안 온라인으로 모니터링되었다. 열렬한 결합 측정을 위해, 장입된 IgG를 갖는 센서가 3 분 동안 100 nM 항원 (전체 TREM2 ECD를 사용한 인간 또는 사이노몰구스 원숭이 TREM2 Fc 융합; 단 하나의 Fc 아암이 TREM2에 융합되었음)에 노출되었고, 나중에 이들은 오프-레이트 측정을 위해 3 분 동안 검정 완충액으로 이전되었다. 1가 결합 측정이 AHQ 센서에 인간 TREM2 Fc 융합 항원을 장입하고 이어서 ~100 nM TREM2 항체 Fab에 노출함에 의해 획득되었다. 동력학 데이터는 ForteBio에 의해 제공된 데이터 분석 소

프트웨어에 1:1 결합 모델을 사용하여 적정되었다. 검정은 실온에서 (25 °C) 수행되었다.

[0495] 친화도 성숙된 항-TREM2 항체의 세포 결합을 조사하기 위해, 원발성 인간 단핵구 유래된 수지상 세포 및 제조된 인간 TREM2 발현 세포 둘 모두가 이용되었다. 후자의 경우, 바이러스성 감염을 사용하여 Dap12와 함께 인간 TREM2를 안정적으로 발현하는 BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) 및 HEK293T 세포가 확립되었다. 원발성 인간 단핵구 유래된 수지상 세포의 경우, 인간 단핵구는 RosetteSep 인간 단핵구 강화 각테일 (Stemcell technologies) 및 제조자 프로토콜에 따른 피콜 원심분리를 사용하여 전혈로부터 분리되었다. ACK 용해 완충액으로 적혈구를 용해한 후, 단핵구를 100 ng/ml 인간 GM-CSF (hu-GMCSF) 및 인간 IL-4 (hu-IL-4)를 갖는 완전 배지 (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-글루타민, HEPES, 비-필수 아미노산, 나트륨 피루베이트)에서 재현탁시켜 6 일 동안 수지상 세포를 분화시켰다.

[0496] 세포는 트립신화 (Hek293T) 또는 스크래핑 (BW 및 수지상 세포)에 의해 수확되고, PBS에서 세척되고, 계수되고  $1 \times 10^5$  세포/웰로 96-웰 U 바닥 플레이트 상에 플레이팅되었다. 플레이트는 3 분 동안 1,400 rpm으로 회전되고 일차 TREM2 또는 대조군 항체가 FACS 완충액 (PBS + 2% FBS)에 첨가되고 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션되었다. 세포는 후속으로 이전과 같이 원심분리되고 FACS 완충액으로 3회 세정되었다. 세포는 그런 다음 얼음 상에서 30 분 동안 FACS 완충액에서 항-인간 PE 접합된 이차 항체 (BD Biosciences)로 인큐베이션되었다. 세포는 다시 FACS 완충액으로 3회 세정되고 BD FACS Canto 또는 Intellicyt 흐름세포측정기 상에서 분석되었다. 결합은 APC 채널에서 평균 형광 강도로 측정되었다.

[0497] 결과

[0498] 2 라운드의 친화도 성숙이 AL2p 변이체 AL2p-h50 및 AL2p-h77에 대해 수행되었다. 전체에서, 57개 친화도 성숙된 클론이 AL2p-h50 계열로부터 선택되었고 4개 클론이 AL2p-h77 계열로부터 선택되었다. 항체의 중쇄 가변 영역 HVR 서열이 표 2A 내지 2C에 묘사되어 있다. 항체의 경쇄 가변 영역 HVR 서열이 표 3A 내지 3C에 묘사되어 있다. 항체의 중쇄 프레임워크 영역은 표 4A 내지 4D에 묘사되어 있다. 항체의 경쇄 프레임워크 영역은 표 5A 내지 5D에 묘사되어 있다. 항체의 중쇄 가변 영역 서열은 표 6A에 묘사되어 있다. AL2p 변이체 항체의 중쇄 서열은 표 6B에 묘사되어 있다. 항체의 경쇄 가변 영역 서열은 표 7A에 묘사되어 있다. AL2p 변이체 항체의 경쇄 서열은 표 7B에 묘사되어 있다.

표 2A: 항-TREM2 항체의 중쇄 HVR H1 서열

Ab	HVR H1	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-33, AL2p-h77, 및 AL2p-36	YAFSSSWMN	124
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61, 및 AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, 및 AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 및 AL2p-8	YAFSLSWMN	157
AL2p-9	YAFSRSWMN	158
AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, 및 AL2p-59	YAFSSHWMN	159
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
식 I	YAFX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> WMN X <sub>1</sub> 은 S 또는 W 임 X <sub>2</sub> 는 S, L, 또는 R 임 X <sub>3</sub> 은 S, D, H, Q, 또는 E 임	121

표 2B: 항-TREM2 항체의 중쇄 HVR H2 서열

Ab	HVR H2	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, 및 AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 및 AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p-37 및 AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45, AL2p-46, 및 AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 및 AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 및 AL2p-27	RIYPQGDTNYAQKFQG	164
AL2p-7 및 AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20, 및 AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p-21 및 AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGDTNYAQKRQG	173
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39, 및 AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p-41 및 AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 및 AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, 및 AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGDTNYAQKRQG	180

[0499]



Ab	HVR H2	서열번호:
식 II	RIYPGX <sub>1</sub> GX <sub>2</sub> TNYAX <sub>3</sub> KX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> G X <sub>1</sub> 은 D, G, E, Q, 또는 V 임 X <sub>2</sub> 는 D 또는 Q 임 X <sub>3</sub> 은 Q, R, H, W, Y, 또는 G 임 X <sub>4</sub> 는 F, R, 또는 W 임 X <sub>5</sub> 는 Q, R, K, 또는 H 임	122

표 2C: 항-TREM2 항체의 중쇄 HVR H3 서열

Ab	HVR H3	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-37, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 및 AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, 및 AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p-8 및 AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, 및 AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
식 III	ARLLRNX <sub>1</sub> PGX <sub>2</sub> SYAX <sub>3</sub> DY X <sub>1</sub> 은 Q 또는 K 임 X <sub>2</sub> 는 E, S, 또는 A 임 X <sub>3</sub> 은 M 또는 H 임	123

표 3A: 항-TREM2 항체의 경쇄 HVR L1 서열

Ab	HVR L1	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, 및 AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, 및 AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 및 AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142
AL2p-5, AL2p-58, 및 AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, 및 AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28, 및 AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27, 및 AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15, AL2p-21, 및 AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 및 AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 및 AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40, AL2p-42, 및 AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57, 및 AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
식 IV	RX <sub>1</sub> SX <sub>2</sub> SLX <sub>3</sub> HSNX <sub>4</sub> YTYLH X <sub>1</sub> 은 S 또는 T 임 X <sub>2</sub> 는 Q, R, 또는 S 임 X <sub>3</sub> 은 V 또는 I 임	127

[0500]

Ab	HVR L1	서열번호:
	X <sub>4</sub> 는 G, R, W, Q, 또는 A 임	

표 3B: 항-TREM2 항체의 경쇄 HVR L2 서열

Ab	HVR L2	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-14, AL2p-24, AL2p-29, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	KVSNRFS	131
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-22, AL2p-26, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-60, 및 AL2p-61	KVSNRRS	134
AL2p-9, AL2p-11, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-33, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, 및 AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15, AL2p-21, 및 AL2p-30	KVSNRKS	193
식 V	KVSNRX <sub>1</sub> S X <sub>1</sub> 은 F, R, V, 또는 K 임	128

표 3C: 항-TREM2 항체의 경쇄 HVR L3 서열

Ab	HVR L3	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 및 AL2p-62	SQSTRVPYT	129

표 4A: 항-TREM2 항체의 중쇄 프레임워크 1 서열

Ab	VH FRI	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-54, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASG	9
AL2p-33, AL2p-49, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56, 및 AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASG	10
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASG	11

[0501]

표 4B: 항-TREM2 항체의 중쇄 프레임워크 2 서열

Ab	VH FR2	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	WVRQAPGQGLEWMG	12
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

표 4C: 항-TREM2 항체의 중쇄 프레임워크 3 서열

Ab	VH FR3	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	RVTTADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC	14
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	RVTTADTSASTAYMELSSLRSEDVAVYYC	15

표 4D: 항-TREM2 항체의 중쇄 프레임워크 4 서열

Ab	VH FR4	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-61, 및 AL2p-62	WGQGTLVTVSS	16

[0502]

표 5A: 항-TREM2 항체의 경쇄 프레임워크 1 서열

Ab	VL FR1	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-11, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, 및 AL2p-57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	17
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	18
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	19
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	20

표 5B: 항-TREM2 항체의 경쇄 프레임워크 2 서열

Ab	VL FR2	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, 및 AL2p-62	WYQKPGQSPKLLIY	22

표 5C: 항-TREM2 항체의 경쇄 프레임워크 3 서열

Ab	VL FR3	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48,	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	23

[0503]



Ab	VL FR3	서열번호:
AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, 및 AL2p-62	GVPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYC	24

표 5D: 항-TREM2 항체의 경쇄 프레임워크 4 서열

Ab	VL FR4	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-7, AL2p-8, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-11, AL2p-12, AL2p-13, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-16, AL2p-17, AL2p-18, AL2p-19, AL2p-20, AL2p-21, AL2p-22, AL2p-23, AL2p-24, AL2p-25, AL2p-26, AL2p-27, AL2p-28, AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, AL2p-44, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, 및 AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, 및 AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

표 6A: 항-TREM2 항체의 중쇄 가변 영역 서열

Ab	HCVR	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-5, 및 AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGLTVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGLTVTVSS	28
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGLTVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGQGDNTNYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGLTVTVSS	30
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSLWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGLTVTVSS	31
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSLWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGSSYAMDY WGQGLTVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSRWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGLTVTVSS	33
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITAD	34

[0504]

Ab	HCVR	서열번호:
	ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	37
AL2p-14 및 AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTILVTVSS	39
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	40
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQGRVTITA DESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGSSYAM DYWGQGTILVTVSS	41
AL2p-19 및 AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	45
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD	49

[0505]

Ab	HCVR	서열번호:
	YWGGGTLVTVSS	
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	50
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	51
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGDDTNYAWKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	52
AL2p-31, AL2p-60, 및 AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNW RQAPGQGLEWMGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTTLVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNW RQAPGQGLEWMGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTTLVTVSS	55
AL2p-h77, AL2p-h26, 및 AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLWIGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTTLVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLWIGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAHY WGQGTTLVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLWIGRIYPGDDTNYARKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	58
AL2p-37 및 AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLWIGRIYPGGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTTLVTVSS	59
AL2p-38, AL2p-39, 및 AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGGGTLVTVSS	60
AL2p-41 및 AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGGGTLVTVSS	61
AL2p-43 및 AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGGDTNYARKFGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGGGTLVTVSS	62
AL2p-45 및 AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	63
AL2p-47 및 AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGGTLVTVSS	64

[0506]



Ab	HCVR	서열번호:
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	65
AL2p-50 및 AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGTLLTVTVSS	66
AL2p-52 및 AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	67
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGTLLTVTVSS	68
AL2p-55, AL2p-56, 및 AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADES TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGTLLTVTVSS	70
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLIEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	71
AL2p-h19 및 AL2p- h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRATITADT STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	72
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTMTTR DTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAM DYWGQGTLLTVTVSS	73
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTMTAD TSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGGTLLTVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYAQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYNQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	76
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWV RQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYNQKFQGRATLTADTS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYNQKFQGRATLTADT STSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQGLEWIGRIYPGEGDTNYAQKFQGRATLTADT STSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLLRNKPGESYAMDY WGQGTLLTVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW	80

[0507]



Ab	HCVR	서열번호:
	VRQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTAD TSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTA DTSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAM DYWGQGTILVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS TTTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS TTTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	83
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWV RQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTS TSTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWV RQAPGKQLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTS KNTAYLQMNSLRAEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	85
AL2p-h42 및 AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRD TSASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTS ASTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCASGYAFSSSWMNWV RQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTS ASTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPQGQLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRTMTAD TSTSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADT SASTAYMELSSLRSEDNAVYFCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNW VRQAPQGQLEWIGRIYPGEGQNTYAKRQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTILVTVSS	91

표 6B: 항-TREM2 항체의 중쇄 서열

Ab	HC	서열번호:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDNAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKALPAPIEKTIS	198

[0508]

Ab	HC	서열번호:
	KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLIEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	199
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLIEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK	200
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNW VRQAPGQRLIEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADT SASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDY WGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	201
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	202
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNW VRQAPGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	203

[0509]

Ab	HC	서열번호:
	DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNW VRQAPQGQLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK	204
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNW VRQAPQGQLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	205
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSQWMNW VRQAPQGQLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	206
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSQWMNW VRQAPQGQLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	207
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNW VRQAPQGQLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	208

[0510]



Ab	HC	서열번호:
AL2p-40 huIgG1	KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	209
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	210
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	211
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	212
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGYAFSSHWMNW VRQAPGGGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMD YWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	213

[0511]



표 7A: 항-TREM2 항체의 경쇄 가변 영역 서열

Ab	LCVR	서열번호:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, 및 AL2p- h47	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	92
AL2p-5	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	93
AL2p-6	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWTYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	94
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, 및 AL2p-26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, 및 AL2p-28	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	96
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, 및 AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p-11, AL2p-17, 및 AL2p-19	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p-14, AL2p-24, 및 AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p-15, AL2p-21, 및 AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	103
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, 및 AL2p-h76	DVVMQTSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLH WYQKPGQSPKLLIYKVSNNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	104
AL2p-38 및 AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	105
AL2p-39 및 AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	106
AL2p-40, AL2p-42, 및 AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	107
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, 및 AL2p-56	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNAYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	108
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51,	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKIS	109

[0512]

Ab	LCVR	서열번호:
AL2p-53, AL2p-54, 및 AL2p-57	RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	110
AL2p-62	DVVMQTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYTYLH WYQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK	111
AL2p-58	DVVMQTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLH WYQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	112
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	114
AL2p-h21, AL2p-h22, AL2p-h23, AL2p-h24, AL2p-h25, AL2p-h26, AL2p-h27, AL2p-h28, AL2p-h29, AL2p-h30, AL2p-h31, AL2p-h32, AL2p-h33, AL2p-h34, AL2p-h35, AL2p-h36	DVVMQTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	115
AL2p-h59	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS LQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGKVEIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	118

표 7B: 항-TREM2 항체의 경쇄 서열

Ab	LC	서열번호:
AL2p-58 huIgG1, 및 AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMQTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYL HWYQKPGQSPKLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHK KYYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	214
AL2p-47 huIgG1, 및 AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMQTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNAYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	216
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD	217

Ab	LC	서열번호:
	NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
AL2p-40 huIgG1, 및 AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	218

클론은 OctetRed를 사용하여 친화도에 대해 시험되었고 1가 친화도에서 강한 증가가 관측되었다 (표 8). 또한, 클론은 사이노몰구스 원숭이 TREM2에 대한 결합에 대해 시험되었고 모든 클론은 1가로 결합할 수 있었다 (표 8). 클론은 인간 TREM2-발현 BW 세포에 대한 결합에 대해 시험되었고 개선된 친화도가 또한 이 설정에서 관측되었다 (표 8). 또한, 항체는 내인성으로 인간 TREM2를 발현하는 원발성 인간 수지상 세포에 대해 증가된 결합을 나타냈다 (표 8).

친계 AL2p 항체는 탈-아미드화되는 2개의 잔기인, VH-CDR2에서의 DG 및 VL-CDR1에서의 NG를 함유한다. 친화도

성숙된 AL2p 변이체 항체를 시험할 때, 이들 위치에서 아미노산 치환을 갖는 5개 클론이 생산되었다: AL2p-2 (GG에 대해 DG), AL2p-3 (EG에 대해 DG), AL2p-4 (QG에 대해 DG), AL2p-5 (NR에 대해 NG), AL2p-6 (NW에 대해 NG). 이들 변이체는 친계 AL2p-h50 항체와 같은 친화도를 보유하는 것으로 확인되었다 (표 8). 추가로, AL2p-57에 대한 변이체 AL2p-38은 이들 위치에 아미노산 치환을 이미 포함하여, VL-CDR1에서의 NR 또는 NQ 또는 NA에 대한 NG와 함께 VH-CDR2에서의 GG 또는 EG에 대해 DG이다. 이들 클론은 친계 클론에 비교하여 개선된 친화도 및 기능을 나타내어, 이들 위치에서 아미노산 치환의 조합은 기능에 영향을 미치지 않는다는 것을 시사한다.

표 8: AL2p 변이체 항체의 결합 실험의 요약

항체	ForteBio Fab K <sub>D</sub> huTREM2-Fc (M) 1가	ForteBio IgG K <sub>D</sub> huTREM2-Fc (M) 열릴함	ForteBio Fab K <sub>D</sub> 사이노 TREM2- Fc (M) 1가	세포 결합 huT2 BW K <sub>D</sub> (nM)	huDC에 대한 MFI 결합
AL2p-h50	1.12E-07	1.19E-09	7.70E-06	3.7	26
AL2p-h77	1.02E-07	1.17E-09	1.84E-07	3.9	162
AL2p-2	6.33E-08	8.37E-10	1.40E-06	2.2	
AL2p-3	1.00E-07	1.19E-09	4.58E-06	2.3	
AL2p-4	1.32E-07	8.17E-10	P.F.	2.1	
AL2p-5	9.92E-08	1.00E-09	4.63E-06	2.0	
AL2p-6	2.59E-07	1.06E-09	1.15E-06	4.2	
AL2p-7	8.38E-09	4.27E-10	8.95E-09	1.6	
AL2p-8	4.01E-09	3.00E-10	3.10E-09	1.2	310
AL2p-9	6.44E-09	3.49E-10	5.63E-09	1.1	322
AL2p-10	1.85E-08	8.35E-10	2.77E-08	3.1	
AL2p-11	9.83E-09	5.36E-10	1.02E-08	2.4	
AL2p-12	5.86E-09	5.14E-10	5.25E-09	1.8	
AL2p-13	4.80E-09	3.40E-10	4.93E-09	1.5	
AL2p-14	4.74E-09	3.15E-10	4.66E-09	2.1	
AL2p-15	8.85E-09	5.38E-10	8.76E-09	2.2	262
AL2p-16	1.83E-09	2.22E-10	1.36E-09	1.2	327
AL2p-17	4.83E-09	2.55E-10	4.62E-09	1.4	
AL2p-18	3.17E-09	2.29E-10	2.73E-09	1.3	
AL2p-19	4.02E-09	3.03E-10	4.01E-09	1.4	
AL2p-20	4.73E-09	3.50E-10	4.72E-09	1.2	
AL2p-21	4.15E-09	3.99E-10	3.84E-09	1.5	
AL2p-22	1.58E-09	2.19E-10	1.28E-09	1.5	
AL2p-23	4.35E-09	3.34E-10	4.16E-09	1.2	
AL2p-24	2.10E-09	2.33E-10	1.63E-09	1.7	
AL2p-25	2.34E-09	2.20E-10	1.76E-09	1.7	
AL2p-26	3.15E-09	2.01E-10	2.69E-09	1.1	296
AL2p-27	1.99E-09	2.74E-10	1.82E-09	1.5	
AL2p-28	7.60E-09	4.17E-10	7.91E-09	2.2	
AL2p-29	6.38E-09	4.03E-10	6.47E-09	1.3	
AL2p-30	6.50E-09	3.77E-10	5.66E-09	1.2	
AL2p-31	4.03E-09	3.17E-10	3.44E-09	1.0	288
AL2p-32	3.60E-08	1.12E-09	3.48E-08	2.8	
AL2p-33	1.03E-08	8.89E-10	8.84E-10	4.5	
AL2p-35	2.84E-08	1.85E-09	2.46E-08	3.6	130
AL2p-36	1.21E-08	4.95E-10	7.38E-09	1.7	240
AL2p-37	2.38E-08	7.79E-10	1.61E-08	2.9	194
AL2p-38	6.23E-10		3.70E-10	4.79	499
AL2p-39	6.31E-10		3.46E-10	1.53	590
AL2p-40	6.02E-10		3.70E-10	2.27	547
AL2p-41	7.24E-10		3.52E-10	1.31	534
AL2p-42	8.29E-10		3.12E-10	1.91	662
AL2p-43	4.93E-10		3.60E-10	5.01	1035

[0517]



항체	ForteBio Fab K <sub>D</sub> huTREM2-Fc (M) 1가	ForteBio IgG K <sub>D</sub> huTREM2-Fc (M) 열렬함	ForteBio Fab K <sub>D</sub> 사이노 TREM2- Fc (M) 1가	세포 결합 huT2 BW K <sub>D</sub> (nM)	huDC 에 대한 MFI 결합
AL2p-44	4.10E-10		2.71E-10	4.18	1467
AL2p-45	1.78E-08		2.09E-08	1.54	318
AL2p-46	1.30E-08		1.61E-08	1.33	187
AL2p-47	1.48E-08		1.63E-08	1.09	372
AL2p-48	1.12E-08		1.49E-08	1.40	408
AL2p-49	1.16E-08		1.41E-08	1.15	413
AL2p-50	2.39E-08		3.61E-08	1.80	235
AL2p-51	2.12E-08		2.72E-08	1.92	195
AL2p-52	2.70E-08		2.80E-08	2.42	224
AL2p-53	2.11E-08		3.13E-08	1.72	159
AL2p-54	1.39E-08		1.68E-08	2.30	235
AL2p-55	1.85E-08		2.26E-08	2.05	141
AL2p-56	1.87E-08		1.88E-08	2.01	155
AL2p-57	1.78E-08		1.76E-08	1.83	152
AL2p-59	3.85E-09		3.95E-09		
AL2p-61	3.73E-06		3.84E-09		
AL2p-62	2.11E-08		1.94E-08		
AL2p-58	1.33E-08		1.24E-08	0.51	

[0518]

[0519]

표 8에서, 클론 AL2p-2 내지 AL2p-37에 대한 실험은 AL2p-38 내지 AL2p-57을 특성규명하는 실험과는 별도로 수행되었다. 인간 수지상 세포 (DC's)에 대한 결합은 이들 2 세트의 항체에 대해 상이한 공여체 상에서 수행되었고 그리고 TREM2 발현에서 큰 공여체 대 공여체 가변성이 있기 때문에, MFI 값은 공여체들에 걸쳐 직접적으로 비교될 수가 없다. P.F.= 불량한 적합; MFI= 평균 형광 강도.

[0520]

실시예 3: 친화도 성숙된 AL2p 항체는 고도로 개선된 기능을 나타낸다.

[0521]

방법

[0522]

인간 TREM2-의존적 유전자를 활성화시키는 플레이트-결합된 전장 항-TREM2 항체의 능력은 NFAT (활성화된T-세포의 핵 인자) 프로모터의 제어하에서 루시퍼라제 리포터 유전자를 사용하여 평가되었다. 마우스 가슴샘 림프종 T 림프구로부터 유래된 세포주 BW5147.G.1.4는 인간 TREM2/DAP12 융합 단백질, 및 Cignal Lenti NFAT-루시퍼라제 바이러스 (Qiagen)로 감염되었다. 항체를 시험하기 위해, 플레이트 결합된 항-TREM2 및 아이소타입 대조군 항체를 PBS에 용해시키고, 조직 배양판 상에 10 µg/ml의 농도로 플레이트팅하고 밤새 4° C에서 인큐베이션하여 항체가 플레이트에 흡수되도록 하였다. 플레이트의 세척 후, 세포는 플레이트-결합된 항체 상에 분주되고 4 내지 6 시간 동안 37 °C에서 인큐베이션되었다. 용액에서 항체를 시험하기 위해, 이들은 세포와 함께 배양판에 첨가되었고 그리고 4 내지 6 시간 동안 37 °C에서 인큐베이션되었다. 루시퍼라제 활성은 각 웰에 OneGlo Reagent (Promega)를 부가하고 플레이트 진탕기 상에서 3 분 동안 실온에서 인큐베이션함에 의해 측정되었다. 루시퍼라제 신호는 BioTek 플레이트 리더를 사용하여 측정되었다.

[0523]

인간 TREM2의 천연 리간드의 활성을 변화시키는 가용성, 전장 항-TREM2 항체의 능력이 또한 루시퍼라제 리포터 유전자 검정을 사용하여 평가되었다. 세포는 가용성 항-TREM2 및 아이소타입 대조군 항체와 함께, 포스포티딜세린으로 사전-코팅된 플레이트 상에서 4 내지 6시간 동안 인큐베이션되었다 (지질은 메탄올에 용해되고 적정되어, 플레이트에 첨가되고 메탄올은 밤새워 증발되도록 하였다). 세포는 용해되고 루시퍼라제 활성은 각 웰에 OneGlo Reagent (Promega)를 부가하고 플레이트 진탕기 상에서 3 분 동안 실온에서 인큐베이션함에 의해 측정되었다. 루시퍼라제 신호는 BioTek 플레이트 리더를 사용하여 측정되었다.

[0524]

인간 수지상 세포 및 대식세포의 생존력을 평가하기 위해 인간 단핵구가 RosetteSep 인간 단핵구 강화 카테일 (Stemcell technologies) 및 제조자 프로토콜에 따른 피콜 원심분리를 사용하여 전혈로부터 분리되었다. ACK 용해 완충액으로 적혈구를 용해한 후, 단핵구를 100 ng/ml 인간 GM-CSF (hu-GMCSF) 및 인간 IL-4 (hu-IL-4)를 갖는 완전 배지 (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-글루타민, HEPES, 비-필수 아미노산, 나트륨 피루베이트)에서 재현탁시켜 6 일 동안 수지상 세포를 분화시켰다. 대식세포는 100 ng/ml 인간 hu-MCSF로 완전 배지 (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-글루타민, HEPES, 비-필수 아미노산, 나트륨 피루베이트)에서 5-6 일 동안 분화되었다.

[0525]

항-TREM2 항체 또는 대조군 항체가 96 웰 플레이트 안으로 첨가되었고 4° C에서 밤새 방치되었다. 다음날, 플레이트는 PBS로 2회 세정되었다. 세포는 25000 세포/웰로 분주되고 2 일 동안 배양되었다. 세포는 그 다음 제조자의 프로토콜에 따라 CellTiter-Glo 발광성 세포 생존력 키트 (Promega)를 사용하여 정량화되었고 발광은 세포 생존력의 척도로 결정되었다.



[0526]

결과

[0527]

증가된 친화도가 향상된 기능과 상호관련되는지 여부를 시험하기 위해, 친화도 성숙된 항-TREM2 항체가 가용성 이거나 또는 플레이트 결합되어 첨가될 때 인간 TREM2/Dap12 및 NFAT:루시퍼라제 리포터를 발현하는 BW 세포에 대해 TREM2 신호전달을 유발하는 그것의 능력에 대해 먼저 시험되었다. 친계 AL2p 항체는 세포에 가용성 용액으로 첨가되거나 또는 플레이트에 결합될 때 TREM2 신호전달을 클러스터링하고 활성화시킬 수 있다. 친화도에서 그것의 증가에 따라, AL2p 친화도 성숙된 변이체 항체는 플레이트 결합된 형식 및 가용성 형식 둘 모두에서 TREM2를 클러스터링하고 활성화시키는 향상된 능력을 나타냈다 (표 9A). 특히 플레이트 결합된 형식에서, 친화도 성숙된 항체는 친계 인간화된 클론에 비교하여 NFAT:루시퍼라제 신호전달을 강하게 향상하였다 (표 9A).

[0528]

도 3A 및 도 3B는 AL2p 친화도 성숙된 항체 AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-62, AL2p-47, 및 아이소타입 대조군 IgG 항체의 기능적 분석의 결과를 도시한다. 표 10A에서와 같이, 항체는, 가용성으로 또는 플레이트 결합되어 첨가된, NFAT:루시퍼라제를 발현하는 BW 세포에서 TREM2 신호전달을 유도하는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 항체 AL2p-58은 AL2p-62 클론으로부터 유래되지만, 2개의 상이한 생식계열 (즉, 친계 인간화된 항-TREM2 항체 클론)로부터 경쇄 프레임워크 영역을 포함하는 친화도 성숙된 항체이다. 특히, AL2p-58 항체는 AL2p-h77 생식계열로부터 경쇄 프레임워크 영역 1 및 2 (FR1 및 FR2)를 가지고 AL2p-h50 생식계열로부터 경쇄 프레임워크 영역 3 및 4 (FR3 및 FR4)를 가진다. 그에 반해서, 항체 AL2p-62의 모든 4개의 경쇄 프레임워크 영역은 AL2p-h77 생식계열로부터의 것이다. 결과는 항체 AL2p-58이 특히 AL2p-62 항체에 비교될 때 CDR-H2 및 CDR-L1을 제외하고 동일한 가변성 CDR들을 공유하는 양 항체에도 불구하고, 놀랍게도 양호한 TREM2 신호전달-유도활성을 갖는다는 것을 나타낸다 (도 3A 및 도 3B). 그러나, AL2p-58 및 AL2p-62의 CDR-H2와 CDR-L1 서열과의 차이는 상이한 핫픽스에 기인하며, 이는 항체 친화도 또는 기능에 긍정적 또는 부정적인 영향을 미치는 것으로 나타나지 않았다 (표 9A). 결과는 또한 AL2p-58이 AL2p-37과 같은 중쇄 가변 영역 서열을 가지는 반면, AL2p-58은 AL2p-37에 비교하여 기능적 특성에서 예상외로 높은 개선을 보이는 것을 나타낸다.

[0529]

표 10A에서의 결과는 또한 AL2p-47이, 모두 동일한 경쇄 가변 도메인 및 매우 유사한 중쇄 가변 도메인 서열을 공유하는, 항체 AL2p-45, AL2p-55, 및 AL2p-56에 비교될 때 놀랍게도 더 나은 기능적 특성뿐만 아니라 세포-발현된 TREM2에 대한 더 높은 친화도를 보이는 것을 나타낸다. 특히, AL2p-47과 AL2p-45 사이의 서열에서의 단지 차이는 HVR-H2에 있고, 여기서 AL2p-47은 16번째 위치에서 H를 가지고 AL2p-45는 Q를 가진다 (표 2B). AL2-47 및 AL2p-55 및 AL2p-56 사이의 서열에서의 차이는 HVR-H1에서 단일 아미노산 차이 (표 2A), 중쇄 FR1에서 단일 아미노산 차이 (표 4A), 및 HVR-H2에서 단일 아미노산 차이이고, 여기서 AL2p-47은 13번째 위치에서 R을 가지고 AL2p-55 및 AL2p-56 둘 모두는 Q를 가진다 (표 2B). 이들 결과에 기반하여, 항체 AL2p-47의 HVR-H2 서열의 13번째 위치에서 R과 HVR-H2 서열의 16번째 위치에서 H의 조합은 13번째 위치에서 R 단독 (AL2p-45에 대한 경우와 같음) 또는 16번째 위치에서 H 단독 (AL2p-55 및 AL2p-56에 대한 경우와 같음)에 비교하여 놀라운 효과를 보인다. 이는 AL2p-47은 AL2p-45, AL2p-55, 및 AL2p-56과 같이 인간 TREM2 단백질에 대한 유사한 친화도를 갖는다는 것이 제공되었다.

[0530]

도 3C는 NFAT:루시퍼라제 리포터 검정에 의해 측정될 때 TREM2 신호전달을 유도하는 플레이트 결합된 친화도 성숙된 항체 변이체의 능력을 도시한다. 결과는 상응하는 친계 인간화된 AL2p 항체 (h50 또는 h77) 또는 친계 쥐과 IgG1 항체 (AL2p)에 비교될 때 친화도 성숙된 항체의 효능에서의 극적인 (최대 4-배) 증가를 나타낸다.

[0531]

TREM2는, 감소된 생존력을 보이는 TREM2 녹아웃 세포로, 시험관내 일차 쥐과 대식세포 및 미세아교의 생존에 영향을 주는 것으로 나타났다 (Wang 등, Cell 2015, 160(6):1061-1071). 일차 세포에서 AL2p 변이체 항체의 기능성을 검증하기 위해, 인간 단핵구 유래 대식세포 또는 수지상 세포가 플레이트 결합된 AL2p 변이체 항체로 자극되었고 세포의 생존력은 2 일 후에 측정되었다. 플레이트 결합된 AL2p 친계 항체는 용량 의존 방식으로 생존력을 증가시킨다는 것이 밝혀졌다. 친계 클론에 비교하여, 친화도 성숙된 AL2p 변이체 항체는 생존력을 훨씬 더 증가시킨다 (표 9A 및 10A).

[0532]

클론 AL2p-23, AL2p-31 및 AL2p-37은 하기 변이체를 함유하는 CHO 세포에서 생산되었다: EG에 대한 DG 및 NQ에 대한 NG. 이들 클론은 친계 클론의 친화도를 유지한다 (표 9B).

표 9A: 기능적 분석 친화성 성숙된 항체

항체	루시퍼라제 활성화 가용성 10nM IgG, FOC	루시퍼라제 활성화 플레이트 결합된 33nM IgG, FOC	생존 huDC 플레이트 결합된 IgG, AUC
AL2p-h50	1.26	6.83	337353
AL2p-h77	1.47	6.77	380527
AL2p-2	1.70	7.36	461171
AL2p-3	1.29	6.03	363252
AL2p-4	1.45	7.42	495712
AL2p-5	1.27	9.99	709979
AL2p-6	1.20	5.39	546995
AL2p-7	2.35	18.87	n.d.
AL2p-8	2.78	n.d.	1088000
AL2p-9	2.62	15.21	976481
AL2p-10	1.60	4.63	n.d.
AL2p-11	1.71	23.64	n.d.
AL2p-12	1.96	15.80	n.d.
AL2p-13	2.17	16.53	n.d.
AL2p-14	1.79	22.07	n.d.
AL2p-15	1.80	7.54	487849
AL2p-16	2.60	16.87	880480
AL2p-17	2.13	23.83	n.d.
AL2p-18	2.06	8.46	n.d.
AL2p-19	2.06	25.85	n.d.
AL2p-20	2.12	22.45	n.d.
AL2p-21	1.83	13.05	n.d.
AL2p-22	1.75	24.86	n.d.
AL2p-23	2.53	29.75	1108000
AL2p-24	2.12	24.13	n.d.
AL2p-25	2.35	22.28	n.d.
AL2p-26	2.59	25.91	1113000
AL2p-27	2.06	24.39	n.d.
AL2p-28	2.14	9.27	n.d.
AL2p-29	2.17	26.64	1113000
AL2p-30	2.31	15.78	n.d.
AL2p-31	2.83	28.25	1209000
AL2p-32	1.47	4.90	n.d.
AL2p-33	1.72	3.21	n.d.
AL2p-35	2.05	5.15	453094
AL2p-36	2.64	22.70	1143000
AL2p-37	2.16	9.42	679678

표 9A는 친계 항체 AL2p-h50 및 AL2p-h77에 비교된 AL2p 친화도 성숙된 항체의 세트의 기능적 분석을 도시한다. 표에서, n.d.= 결정되지 않음; AUC= 곡선하 면적; FOC= 대조군에 대한 배수로, 여기서 대조군은 아이소타입 대조군 항체이다. 클론 AL2p-2 내지 AL2p-6은 탈-아미드화 부위를 제거하기 위해 핫픽스를 포함하는 친계 항체 AL2p-h50의 변이체이다.

표 9B: 항-TREM2 항체에 대한 HVR 변이체 시험

항체	VH-HVR2 변이체	VL-HVR1 변이체	세포 결합 huT2 BW K <sub>D</sub> (M)	루시퍼라제 활성화, 가용성 IgG, EC <sub>50</sub> (M)
AL2p-h50	없음	없음	3.7E-01	6.31E-08
AL2p-h77	없음	없음	3.90E-01	2.01E-08
AL2p-2	GG 에 대한 DG	없음	2.2E-01	2.30E-08
AL2p-3	EG 에 대한 DG	없음	2.3E-09	5.00E-08
AL2p-4	QG 에 대한 DG	없음	2.1E-09	6.62E-08
AL2p-5	없음	NR 에 대한 NG	2.0E-09	3.81E-08
AL2p-6	없음	NW 에 대한 NG	4.2E-09	3.86E-08
AL2p-59	EG 에 대한 DG	NQ 에 대한 NG	1.24E-09	1.12E-08
AL2p-60	EG 에 대한 GG	NQ 에 대한 NG	1.12E-09	1.03E-08
AL2p-62	EG 에 대한 DG	NQ 에 대한 NG	2.63E-09	2.51E-08
AL2p-31	GG 에 대한 DG	없음	1.23E-09	6.92E-09

[0535]

[0536]

표 9B에서, 회색 박스에서의 값은 동일한 칼럼의 다른 값과 상이한 실험에서 획득되었다.

표 10A: 탈-아미드화에 민감한 위치에서 아미노산 치환을 포함하는 AL2p 친화성 성숙된 항체의 기능적 분석

항체	BW Luc 점정 플레이트 결합된 7.3nM IgG, FOC	BW Luc 점정 가용성 7.3nM IgG, FOC	DC 생존력 (AUC)	Mac 생존력 (AUC)
AL2p-31	7.49	4.48	860213	83712
AL2p-38	4.47	4.98	785505	39036
AL2p-39	8.12	3.81	850801	66855
AL2p-40	8.49	9.92	824725	63235
AL2p-41	7.61	2.92	859989	80670
AL2p-42	6.52	5.95	780879	57916
AL2p-43	5.41	8.84	n.d.	n.d.
AL2p-44	7.17	11.50	750071	74651
AL2p-45	2.29	2.38	543378	3676
AL2p-46	1.64	2.98	596898	6044
AL2p-47	3.54	3.48	771393	22055
AL2p-48	3.25	3.65	769717	23589
AL2p-49	3.12	3.28	753554	15109
AL2p-50	1.19	2.07	286306	-10420
AL2p-51	1.22	2.30	259485	-11153
AL2p-52	1.30	1.75	283169	-13548
AL2p-53	1.45	2.32	234316	-10245
AL2p-54	1.53	2.17	569761	-7639
AL2p-55	1.49	2.08	630883	-5284
AL2p-56	1.51	2.02	643293	-7621
AL2p-57	1.41	2.03	505964	-3564

[0537]

[0538]

표 10A는 제2 라운드의 친화도 성숙으로부터 AL2p 친화도 성숙된 항체의 기능적 분석을 나타낸다. 항체는, 가용성이거나 또는 플레이트 결합되어 첨가된, NFAT:루시퍼라제를 발현하는 BW 세포에서 TREM2 신호전달을 유도하는 그것의 능력 뿐만 아니라 플레이트 결합된 형식에서 대식세포 또는 수지상 세포의 생존력을 증가시키는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 표 10A에서, n.d.= 결정되지 않음; AUC= 곡선하 면적. DC= 원발성 인간 수지상 세포; Mac= 원발성 인간 대식세포; FOC= 대조군에 대한 배수.

**표 10B: AL2p 친화성 성숙된 항체 변이체의 기능적 분석**

항체	루시퍼라제 활성화, 가용성 IgG, EC <sub>50</sub> (nM)	루시퍼라제 활성화, 플레이트 결합된 IgG, EC <sub>50</sub> (nM)
AL2p	19.3	n.d.
AL2p-31	1.14	10.1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

[0539]

[0540]

표 10B 및 도 4A 및 도 4B는 친계 마우스 항체 AL2p, 친화도 성숙된 항체AL2p-31, AL2p-47, AL2p-58, 및 대조군 항체의 기능적 분석의 결과를 도시한다. 항체 AL2p-31 및 AL2p-58의 경우, 본 항체는 인간 IgG 불변 영역(huFc) 또는 마우스 IgG 불변 영역(msFc) 둘 모두를 사용하여 생성되었다. 항체는, 가용성이거나 또는 플레이트 결합되어 첨가된, NFAT:루시퍼라제를 발현하는 BW 세포에서 TREM2 신호전달을 유도하는 그것의 능력 뿐만 아니라 플레이트 결합된 형식에서 대식세포 또는 수지상 세포의 생존력을 증가시키는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 표 10 B에서, n.d.= 결정되지 않음. 결과는 친화도 성숙된 항체가 친계 마우스 항체 AL2p보다 더 나은 TREM2 신호전달-유도 활성 및 더 낮은 EC<sub>50</sub>을 갖는 것을 나타낸다 (표 10B 및 도 4A 및 도 4B).

[0541]

표 10C는 친화도 성숙된 항체 AL2p-31, AL2p-47, 및 AL2p-58, 그리고 친계 마우스 항체 AL2p 사이의 항체 특성의 비교를 나타낸다.

**표 10C: 친계 쥐와 항체에 대한 친화성 성숙된 항체의 비교**

특성	AL2p	AL2p-47	AL2p-31	AL2p-58
생식계열	젓과	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; VK4-1/VK2D-29
재조합 hTREM2 에 대한 Fab K <sub>D</sub> (nM)	1.12 x 10 <sup>-7</sup>	1.27 x 10 <sup>-8</sup>	3.73 x 10 <sup>-9</sup>	1.33 x 10 <sup>-8</sup>
재조합 hTREM2 Fab 에 대한 k <sub>on</sub> (M)	1.94 x 10 <sup>5</sup>	2.67 x 10 <sup>5</sup>	3.35 x 10 <sup>5</sup>	3.26 x 10 <sup>5</sup>
재조합 hTREM2 에 대한 Fab k <sub>off</sub> (M)	3.4 x 10 <sup>-3</sup>	3.40 x 10 <sup>-3</sup>	1.26 x 10 <sup>-3</sup>	4.33 x 10 <sup>-3</sup>
hTREM2 발현 세포주에 대한 결합 K <sub>D</sub> (nM)	3.04	1.22	0.56	0.51
리포터 검정 플레이트 결합된 IgG (EC <sub>50</sub> , nM)	낮음	206.3	10.1	36.1
리포터 검정 가용성 IgG (EC <sub>50</sub> , nM)	19	104.7	11.4	14.0
수지상 세포 생존력	- (1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

[0542]

[0543]

실시예 4: 친화도 성숙된 AL2p 항체의 PK/PD 분석

[0544]

방법

[0545]

인간 TREM2 형질전환 (Tg) 마우스뿐만 아니라 단지 쥐와 TREM2를 발현하는 야생형 (WT) 한배새끼 대조군이 PK/PD 연구에 사용되어 표적 참여의 존재 또는 부재에서 상이한 AL2p 친화도 성숙된 변이체 항체의 반감기뿐만 아니라 TREM2 Tg 마우스의 혈장에서 가용성 TREM2에 대한 AL2p 항체의 효과 둘 모두를 시험하였다

[0546]

인간 TREM2 Tg 마우스에 15 mg/kg의 WT로 HEK 또는 CHO 생산된 AL2p 변이체 AL2p-31-HF 및 모두 huIgG1 백본에서 PSEG huIgG1, AL2p-23-HF, AL2p-37-HF, AL2p-58-HF, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-47뿐만 아니라 대조군 huIgG1 (n=2-3 마우스/그룹)이 0 일째에 복강내로 주사되었다. 인간 TREM2 Tg 마우스에는 15 mg/kg의 PSEG huIgG1로 HEK 또는 CHO 생산된 AL2p 변이체 AL2p-60, huIgG1로 AL2p-47, huIgG1로 AL2p-58뿐만 아니라 대조군 huIgG1 (n=2-3 마우스/그룹)이 0 일째에 복강내로 주사되었다. 혈액은 하기 시점에서 꼬리 정맥 천자에 의해 수집되었다: 주사 후 4h, 1, 3, 6, 10 및 14일째. 혈장 단리를 위해, 혈액이 헤파린 처리된 튜브에 수집되고 4 °C에서 10분 동안 10,000xg에서 원심분리되었다. 혈장 상청액은 수집되어 -80 °C에서 저장되었다.

[0547]

혈장 내 인간 IgG1 항체의 수준은 구입 (MesoScale Discovery) MSD 검정을 사용하여 결정되었다. 간단히, 96-웰 다중-어레이 플레이트 (MesoScale Discovery)를 플레이트 진탕기 상에서 500rpm에서 IgG (Jackson Immuno Research)에 특이적인 염소 항-인간 Fab 단편 1 µg/ml의 50 µl로 4 °C에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 150 µl 세정 완충액 (PBS + 0.05% Tween)으로 3회 세정하고 플레이트 진탕기 상에서 500rpm에서 1시간 동안 실온에서



결합 완충액 (PBS + 1% BSA)에서 차단하였다. 혈장은 1:200 및 1:10,000에서 결합 완충액에서 희석하고 차단된 플레이트에 첨가하고 1시간 동안 37 °C에서 인큐베이션하였다. 대조군 huIgG1은 표준으로 사용되었다. 플레이트를 후속으로 150 µl 세정 완충액에서 3회 세정하고 실온에서 1시간 동안 결합 완충액 내 1 µg/ml에서 염소 항-인간 설폰-태그 접합된 이차 항체 (MesoScale Discovery)로 인큐베이션하였다. 플레이트를 후속으로 150 µl 세정 완충액에서 3회 세정하고 150 µl 1x 판독 버퍼를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 Sector Imager (MesoScale Discovery)에서 이미지화하였다. 데이터는 GraphPad Prism을 사용하여 분석하였다.

[0548] 인간 특이적 TREM2 ELISA의 경우, 포획 항체 T2K08F11은 PBS에서 밤새 4°C에서 2 µg/ml로 플레이팅되었다 (높은 결합 Elisa 플레이트에서 웰당 100 µL). 플레이트를 플레이트 워셔 및 300 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 표준으로 156-10,000 pg/ml 인간 TREM2-Fc (R&D Systems)가 플레이트뿐만 아니라 결합 완충액 (PBS + 1% BSA)에서 희석된 혈장 샘플에 첨가되었다. 샘플 및 표준을 함유하는 플레이트는 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 300 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 바이오티닐화된 염소 항-인간 TREM2 다클론성 항체 (R&D Systems)를 결합 완충액에서 1:2,000 희석으로 첨가하고 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 300 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 스트렙타비딘-HRP (결합 완충액 내 1:200, R&D Systems)를 플레이트에 첨가하고 20-30 분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 300 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 100 µL TMB 기질액이 첨가되고 색상이 전개될 때까지 인큐베이션되었다. 반응은 50 µl의 2N 황산을 부가함에 의해 중단되었고 플레이트는 450 및 630 nm에서 Synergy H1 플레이트 리더에서 판독되었다. 데이터는 GraphPad Prism을 사용하여 분석되었다.

[0549] 결과

[0550] AL2p 변이체 항체의 반감기는 인간 TREM2 Tg 마우스에서 측정되었다 (표 11). AL2p 변이체 항체의 주입 후, sTREM2의 수준은 대조군 수준의 65%로 상당히 줄어들었고 적어도 6 일 동안 낮게 유지했다 (표 11). 무엇이 이 감소를 야기하는지는 불확실하다. 이것은 클러스터링을 유도한 후 TREM2의 내재화를 야기하는 AL2p에 의하거나 sTREM2의 shedding을 차단하는 AL2p에 의해 야기될 수 있다. 그리고 이들 데이터는 혈장 또는 CSF에서 sTREM2 수준이 환자에서 생체내 말초 또는 뇌 표적 참여에 대한 지표로서 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

표 11: 대조군 huIgG1 및 AL2p 친화성 성숙된 변이체 항체에 대한 인간 TREM2 Tg 마우스에서 생체내에서 측정된 파라미터

항체	추정된 반감기 (일)	6 일째에 기준선의 %로서 혈장 sTREM2
대조군 huIgG1	14.6	99.97
AL2p-60 huIgG1 PSEG	1.5	51.75
AL2p-47 huIgG1	2.8	73.37
AL2p-58 huIgG1	4.6	43.70

[0551]

[0552] 실시예 5: TREM-2 효능적 항체의 Fc 돌연변이 변이체의 생산 및 시험

[0553] 물질 및 방법

[0554] Fc 돌연변이체 항체의 생산

[0555] Fc 돌연변이체 항체는 HEK 세포의 일시적 형질감염을 통한 재조합으로, 그리고 단백질-A 친화도 포획 및 크기 배제 크로마토그래피 (SEC) 폴리스을 통한 정제로 생산되었다.

[0556] BWZ 리포터 검정

[0557] 실시예 2 및 3에 기재된 BWZ 리포터 검정에 부가하여, Fc-돌연변이체에 대한 리포터 세포 검정이 또한 다양한 FcγR-발현 세포주 예컨대 THP-1 또는 Raji와 공동-배양에서 수행되었다. 이 경우에, 검정은 배지의 동일한 최종 용적 (100 µL / 웰)에 각각 10<sup>5</sup>의 리포터 세포주뿐만 아니라 FcγR-발현주를 포함하도록 변형되었다. 2개 세포 유형은 Vi-CELL XR (Beckman Coulter) 상에서 계수되고 96 웰 플레이트로 분취하고 항체의 첨가 직전에 리포터 세포 배지 (DMEM + 10% FBS)에 혼합되었다. 검정은 그런 다음 이전에 기재된 것과 동일한 방식으로 수행되었다 (37 °C에서 항체로 6 시간 인큐베이션, 이어서 ONE-GLO 시약 (Promega)으로 루시페라제의 검출 및 BioTek 플레이트 리더).

- [0558] 보체 (C3b) 침착 검정
- [0559] 보체 침착을 유도하는 항-TREM2 항체의 능력은 인간 TREM2 및 DAP12를 과발현하는 안정한 HEK 세포주뿐만 아니라 일차 세포
- [0560] (단핵구-유래 DC) 상에서 측정되었다. TREM2-발현 세포를 배지 (HEK의 경우 DMEM + 10% FBS, DC의 경우 RPMI) 에서 70  $\mu$ L 및 둥근 바닥 96 웰 플레이트 (Falcon #351177)에서 웰당 분취된 세포의 70  $\mu$ L 당  $10^5$  세포로 희석하였다. 이들 세포에 동일한 배지에 희석된 10uL의 10x 항체를 첨가하였다. 세포 + 항체는 37  $^{\circ}$ C에서 30 분 동안 인큐베이션되었고, 그 다음 20  $\mu$ L의 풀링된 보체 인간 혈청 (Innovative Research, IPLA-CSER)가 보체 공급원으로 웰당 첨가되고 플레이트는 추가의 2 시간 동안 37  $^{\circ}$ C에서 인큐베이션되었다. 그 후, 세포는 FACS 완충액 (PBS + 2% FBS + 1mM EDTA)으로 2 회 세정되고, 100  $\mu$ L의 1:50 희석된 항-C3b-APC 항체 (Biolegend 846106)가 웰당 첨가되고 얼음 상에서 30 분 동안 인큐베이션되었다. 세포는 그런 다음 FACS 완충액으로 2 회 세정되고, iQue 유세포측정기 (IntelliCyt) 상에서 분석 전에 50  $\mu$ L/웰의 FACS 완충액 + 0.25  $\mu$ L/웰의 프로피듐 아이오다이드 (Fischer Scientific, BD 556463에서 재현탁되었다.
- [0561] Fc-감마-수용체 검출 시약의 생산
- [0562] 인간 및 마우스 Fc $\gamma$ R 검출 시약은 부위-특이적인 바이오티닐화 및 정제를 촉진하기 위해 AVI/His 태그의 C-말단 첨가로 각각의 Fc $\gamma$ R의 세포외 도메인을 융합함에 의해 설계되었다 (Boesch 등, 2014). AVI-His Fc $\gamma$ R은 HEK 세포의 일시적 형질감염에 의해 생산되었고 고정된 금속 친화도 크로마토그래피 (IMAC) 포획 이어서 폴리싱을 위한 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 통해 정제되었다. 정제된 Fc $\gamma$ R은 BirA 바이오틴-단백질 리가제 벌크 반응 키트 (Avidity)의 조건에 따라 바이오티닐화되었다. 사량체 Fc $\gamma$ R 시약은 FACS 완충액에서 스트렙타비딘-APC (eBioscience 17-4317-82)의 1/4의 몰비로 1 $\mu$ g/mL의 Fc $\gamma$ R을 혼합하고 그리고 회전하면서 10 분 동안 인큐베이션에 의해 사용 직전에 제조되었다.
- [0563] Fc-감마-수용체 결합 검정
- [0564] Fc 수용체를 결합하는 항원-결합된 항체의 능력은 안정한 TREM2/DAP12 발현 HEK 세포주 상에서 측정되었다. 간단히, TREM2-발현 세포는 배지 (HEK에 대해 DMEM+10% FBS)에서 90  $\mu$ L 및 둥근 바닥 96 웰 플레이트 (Falcon)에서 웰당 분취된 90uL의 세포당 100k 세포로 희석되었다. 이들 세포에 동일한 배지에 희석된 10  $\mu$ L의 10회 항체를 첨가하였다. 세포 + 항체는 37  $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 인큐베이션되어 표적 세포가 흡수인화되고, 그 다음 세포는 FACS 완충액에서 2회 세정되고, 100uL의 FACS 완충액의 사량체 Fc $\gamma$ R 검출 시약이 웰당 첨가되었다. 흡수인화 세포는 4  $^{\circ}$ C에서 1 시간 동안 Fc $\gamma$ R 사량체로 인큐베이션되고, 세포는 FACS 완충액으로 2회 세정되고 iQue 유세포측정기 (IntelliCyt)로 분석 전에 FACS 완충액에 재현탁되었다.
- [0565] 결과
- [0566] 하기 실시예에서 모든 추가의 변형에 대해 서열 FC1 (인간 IgG1 G1m 17,1)이 친계 인간 IgG1 Fc로 사용되었고 그리고 서열 FC10이 친계 인간 IgG2 Fc로 사용되었다.
- [0567] 강한 보체 반응을 유도하는 자기-클러스터링 Fc 돌연변이체가 또한 수용체를 활성화시킬 수 있는 클러스터링을 유도함에 의해 (예를 들어, 항체 다량체화를 유도함에 의해) 효능적 반응을 유도할 수 있다; 그러나, 이러한 돌연변이체는 또한 유리한 활성이 유발되는 바로 표적 세포를 향해 보체 시스템을 표적화할 수 있다. 따라서, Fc 돌연변이체의 조합은 예를 들어 C1q에 대한 단량체 친화도를 감소시킴으로써 보체 의존적 세포독성 (CDC)을 감소시키면서 클러스터링 (예를 들어, 헥사머-형성 돌연변이체)의 유익한 효과를 유지하는 능력에 대해 시험되었다.
- [0568] 보체 활성화를 감소시킬 수 있는 Fc 돌연변이체 (예를 들어, K322A, A330S 및 P331S); 뿐만 아니라 활성화 Fc-감마-수용체에 대한 결합을 감소시키는 다른 Fc 돌연변이체 (예를 들어, L234A, L234F, L235A, L235E, 및 A330L의 조합)와 E430G의 조합 (Armour 등, 2003; Idusogie 등, 2001)이 항-TREM2 항체 결합의 맥락에서 시험되었다.
- [0569] BLZ 리포터 검정
- [0570] 리포터-세포 검정을 사용하여 얻어진 항체의 효능적 능력뿐만 아니라 CDC 및 C3b- 침착 검정을 통해 보체 활성화를 유도하는 그것의 능력이 평가되었다. 항-TREM2 항체의 E430G Fc 변이체는 보상성 돌연변이의 존재에서도 P331S와 같은 C1q 결합을 제거하기 위해 효능적 활성을 강하게 향상시킨다 (도 1A). 이들 결과를 추가로 조사하

기 위해, Fc 감마 수용체를 담지하는 세포 유형의 존재에서 TREM2를 활성화시키는 항-TREM2 항체의 능력이 시험되었다. Fc-감마-수용체 의존적 클러스터링은 생체내에서 이들 항체의 활성화에 대한 중요한 기전일 수 있으며, 이와 같이 것은 가능한 경우 유지되어야 한다. 몇개의 Fc 감마 수용체를 발현하는 단구성 백혈병 세포주인, THP-1 세포 (ATCC® TIB-202™)와 공동-배양 시스템에서, 향상된 TREM2 신호전달 활성이 인간화된 IgG1 변이체로부터 관찰되었다 (도 1B). E430G 돌연변이를 추가하면 활성이 더욱 향상되어, 이들 두 기전의 가능한 부가 또는 상승효과를 나타낸다. 그러나, LALAPS (L234A, L235A, P331S)와 같은 Fc-수용체 결합을 완전히 제거하기 위해 보상성 돌연변이를 추가하는 것은 또한 이 시스템에서 E430G를 사용하는 이점의 대부분을 제거하였다.

[0571] 보체 (C3b) 침착 검정

[0572] E430G 돌연변이체는 친계 IgG1에 비해 C3b 침착 및 CDC에서의 강한 증가를 야기할 수 있다. 이 증가는 보상성 돌연변이 예컨대 LALAPS의 첨가에 따라 개선될 수 있다 (도 2A). E430G와 함께 K322A, A330S 및 P331S의 다양한 Fc 돌연변이체 조합은 보체 활성화를 감소시키면서 (FcγR-기반 기전을 통한 것을 포함하여) 효능적 기능성을 유지하는 그것의 능력에 대해 시험되었다. E430G (PSEG)와 함께 P331S 단독의 봉입은 하나의 친화도-성숙된 AL2p 변이체에서 친계 IgG1에 의해 유도된 수준 이하로 보체 활성화를 감소시키기에 충분한 반면 (도 2B), K322A 및 A330S는 P331S와의 조합에서도 효과가 제한적이었다.

[0573] Fc-감마-수용체 결합 검정

[0574] AL2p 리드의 Fc 돌연변이 변이체는 또한 Fc-감마-수용체를 계합하는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 이 검정에서 TREM-2 발현 세포는 항-TREM2 항체로 옴소닌화되고 그 다음 사랑체화된 FcγR/스트렙타비딘-APC 프로브가 FcγR을 계합하는 그것의 능력을 평가하기 위해 사용된다. 마우스 및 인간 FcγR 둘 모두가 시험된다.

[0575] 실시예 6: 인간 TREM2를 발현하는 BW 세포에 대한 친화도 성숙된 TREM2 항체의 개선된 결합

[0576] 물질 및 방법

[0577] 결합 검정: FACS-기반 세포 결합이 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0578] 결과

[0579] huIgG1로서의 키메라 친계 AL2p 항체 및 huIgG1 또는 huIgG1 PSEG Fc 중 어느 하나에 대한 이들의 다양한 인간화된 및 친화도 성숙된 변이체의 결합에서의 나란한 비교가 수행되었다. AL2p-58 및 AL2p-61은 명백한 친화도에서의 2 내지 3.6 배수 증가를 나타내고, 반면에 제조합 TREM2에 대한 증가된 친화도를 항체 둘 모두가 나타냄에도 불구하고, 세포 발현된 TREM2에 대한 AL2p-37 및 AL2p-47에 의한 친화도 개선은 크지 않다 (표 12).

표 12: 9F5 친화성 성숙된 변이체의 고친화도 결합의 세포 기반 결합 검정

항체 ID	Fc 아이소타입	Kd (nM)	Bmax (MFI)
AL2p	huIgG1	1.32	199026
AL2p-58	huIgG1	0.63	196455
AL2p-58	huIgG1 PSEG	0.36	140225
AL2p-37	huIgG1	1.17	216292
AL2p-47	huIgG1	1.20	226371
AL2p-61	huIgG1	0.42	210636

[0580]

[0581] 실시예 7: AL2p의 친화도 성숙에 의한 개선된 가용성 및 플레이트 결합된 TREM2 신호전달 활성화

[0582] 물질 및 방법

[0583] 루시퍼라제 검정- 인간 TREM2-의존적 유전자를 활성화시키는 플레이트-결합된 또는 가용성, 전장 항-TREM2 항체의 능력이 실시예 3에 기재된 바와 같은 루시퍼라제 리포터 검정을 사용하여 평가되었다.

[0584] 결과

[0585] TREM2-매개된 신호전달을 활성화시키는 AL2p 변이체 항체의 능력이 이중성 NFAT:루시퍼라제 시스템에서 시험되었다. BW 세포는 인간 TREM2/DAP12 키메라뿐만 아니라 천연 리간드 또는 TREM2 항체 중 어느 하나에 의한 TREM2 클러스터링에 의해 활성화된 NFAT:루시퍼라제 리포터 유전자를 발현한다. 플레이트 결합될 때 자극 활성이 거의 없는 AL2p에 비교하여, AL2p-37을 제외한 모든 친화도 성숙된 AL2p 새끼는 AL2p-58 huIgG1 PSEG에 대한 AL2p에 비해 최대 10-배로, 플레이트 결합된 신호 활성화에서 상당한 개선을 나타냈다 (표 13). 유사한 개선이 가용성 IgG에 의한 신호전달 활성화에 대해 관측되었고, 여기서 모든 친화도 성숙된 항체는 AL2p와 비교하여 감소된

EC50 및 증가된 신호전달 수준으로 활성화된 신호전달을 시험하였다.

표 13: NFAT 에서 TREM2 신호전달의 활성화: BW 세포를 발현시키는 루시퍼라제

항체 ID	Fc 아이소타입	플레이트 결합된 IgG, 비자극된 대조군에 비한 배수 (25nM IgG)	가용성 IgG, EC50 (nM)	가용성 IgG, 대조군 IgG 에 비한 배수 (17nM IgG)
AL2p	huIgG1	1.29	14.59	4.51
AL2p-58	huIgG1	9.88	4.83	9.97
AL2p-58	huIgG1 PSEG	12.91	2.99	12.11
AL2p-37	huIgG1	1.56	9.41	7.63
AL2p-47	huIgG1	3.94	6.50	8.77
AL2p-61	huIgG1	8.97	5.24	10.75

실시예 8: AL2p 변이체는 시험관내 원발성 인간 수지상 세포에 의한 sTREM2의 생산을 차단한다

물질 및 방법

인간 수지상 세포의 생성 및 TREM2 항체로 치료-인간 단핵구는 RosetteSep 인간 단핵구 강화 카테일 (Stemcell technologies) 및 제조자 프로토콜에 따라 피콜 원심분리를 사용하여 전혈로부터 단리되었다. ACK 용해 완충액으로 적혈구를 용해한 후, 단핵구를 100 ng/ml 인간 GM-CSF (hu-GMCSF) 및 인간 IL-4 (hu-IL-4)를 갖는 완전 배지 (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-글루타민, HEPES, 비-필수 아미노산, 나트륨 피루베이트)에서 재현탁시켜 6 일 동안 수지상 세포를 분화시켰다.

모든 현탁된 수지상 세포가 수확되고 간단히 FACS 염색에 의해 CD11c 발현에 대해 시험되었고, 세포는 FACS 완충액 (PBS + 2% FBS)에서 세정되고 항-인간 CD11c-FITC 또는 아이소타입 대조군-FITC (BD Biosciences)의 1:5 희석으로 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션되었다. 세포는 2ml FACS 완충액으로 세정되고, 원심분리에 의해 펠릿화되었고 그리고 250ul FACS 완충액이 첨가되고 세포는 BD FACS Canto로 분석되었다. 시험된 양 공여체의 경우, >90%의 세포가 CD11c 양성이었다고 따라서 인간 수지상 세포로 분화되었다.

수확된 DC는 PBS로 세정되어 사이토카인이 제거되고, 계수되고 그리고 50ul에서 96 웰 플레이트 내 완전한 RPMI 배지에서 100,000 세포/웰로 플레이팅되었다. 세포는 37C에서 1 시간 동안 인큐베이션되어 침지되고 플레이트는 혈청 알부민으로 차단하였다. 그 후에, RPMI에서 50ul의 2x 항체 적정이 플레이트에 첨가되었다. 세포는 48h 동안 인큐베이션되었다.

세포 상청액은 sTREM2를 측정하기 위해 수확되었다. PBS + 3mM EDTA가 플레이트에 첨가되었다. 세포가 피펫팅시에 현탁액으로 될 때까지 플레이트는 37C에서 5-10 분 동안 인큐베이션되었다. 세포는 96 웰 U-바닥 플레이트로 이전되고, 원심분리에 의해 펠릿화되고 45ul FACS 완충액에 재현탁되고 그리고 iQE 상에서 분석되었다. 상대 세포 수는 FACS 완충액의 고정된 용적에서의 세포의 수를 계수함에 의해 측정되었다. 데이터는 마이크로소프트 엑셀 및 GraphPad Prism을 사용하여 분석되었다.

TREM2 MSD 검정-A 인간 TREM2-특이적 MSD 검정이 개발되었다. 포획 항-TREM2 항체 T2K0811이 PBS 내 1 µg/ml로 밤새 4C에서 플레이팅되었다 (단일 지점 MSD 플레이트에서 웰당 25 µL, Meso Scale Discovery). 플레이트를 플레이트 워셔 및 150 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3 회 세정하였다. 표준으로 100-0.02 ng/ml 인간 TREM2-Fc (R&D Systems)가 플레이트뿐만 아니라 결합 완충액 (PBS + 1% BSA)에서 희석된 세포 상청액에, 모두 50ul/웰로, 첨가되었다. 샘플 및 표준을 함유하는 플레이트는 실온에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 150 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 바이오티닐화된 염소 항-인간 TREM2 다클론성 항체 (R&D Systems)을 결합 완충액에서 1:2,000 희석으로 첨가하고 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 150 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 25µl 설폰-태그 접합된 스트렙타비딘 (결합 완충액에서 0.2 µg/ml, MesoScale Discovery)을 플레이트에 첨가하고 20 분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 워셔 및 150 µL PBS + 0.05% 트리톤/웰로 3회 세정하였다. 150µl의 1x 판독 버퍼 (MesoScale Discovery)를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 Sector Imager (MesoScale Discovery) 상에서 판독하였다. 데이터는 Excel 및 Graph Pad Prism에서 분석되었다. 상이한 농도의 AL2p 변이체 항체로 MSD 검정을 스카이킹함에 의해 AL2p 계열 항체가 검정을 방해하는지 여부가 시험되었다. 이것은 측정된 신호 수준에 영향을 미치지 않아, AL2p 변이체 항체에 의한 검정 간섭이 없음을 시사한다.

결과

TREM2는 세포외 도메인을 방출하기 위해 절단될 수 있는 세포 표면 수용체로서 생성된다. 인간에서 드문 TREM2



돌연변이 (H157Y)는 sTREM2의 증가된 생산을 야기하고 늦은 발현 알츠하이머 병의 발병 위험을 증가시킨다 (Thornton 등, EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366-78).

[0596] TREM2 항체가 수용체의 웨딩을 차단하는지 여부를 시험하기 위해, 48h의 과정에 걸쳐 원발성 인간 수지상 세포에 의해 배지 안으로 분비된 sTREM2가 ELISA에 의해 측정되었다. 공여체 534 및 535인, 2개 인간 혈액 공여체의 단핵구로부터 유래된 수지상 세포가 시험되었다. 공여체 534에 대한 sTREM2의 평균 농도는 97.0 ng/ml였고 공여체 535에 대해서는 72.5 ng/ml였다. TREM2 항체의 첨가시, sTREM2 분비는 항체 농도가 증가함에 따라 감소하였다 (도 5A 및 도 5B). huIgG1 키메라로서 친계 AL2p 항체에 의해 가장 약한 효과가 관측되었지만, 이것은 공여체 둘 모두에서 더 높은 항체 농도에서 sTREM2 수준을 상당히 감소시켰다. huIgG1 WT 또는 PSEG 중 어느 하나로 인간화된 친화도 성숙된 변이체 AL20-58은 최저 항체 농도에서 가장 강한 감소를 나타냈다. 결과는 두 공여체에서 유사했다.

[0597] sTREM2에서의 감소가 세포사에 기인한 것이고 따라서 세포 수에서의 감소가 있는지를 시험하기 위해, iQE FACS 분석을 사용하여 항체 인큐베이션 후 세포 밀도가 측정되었다. 두 공여체 중 어느 하나에서도 TREM2 항체로 수지상 세포의 처리시 세포 수에서의 변화는 없었다 (도 6A 및 도 6B).

[0598] 실시예 9: TREM2 효능적 항체는 원발성 인간 대식세포 및 수지상 세포의 생존력을 증가시킨다

[0599] 방법

[0600] 3개의 상이한 공여체로부터 인간 단핵구가 RosetteSep 인간 단핵구 강화 각테일 (Stemcell technologies) 및 제조자 프로토콜에 따른 피콜 원심분리를 사용하여 전혈로부터 분리되었다. ACK 용해 완충액으로 적혈구를 용해한 후, 단핵구를 완전 배지 (RPMI, 10% FBS, Pen/Strep, L-글루타민, HEPES, 비-필수 아미노산, 나트륨 피루베이트)에서 재현탁시켰다. 수지상 세포 분화를 위해, 100 ng/ml 인간 GM-CSF (hu-GMCSF) 및 인간 IL-4 (hu-IL-4)를 6 일 동안 단핵구 배양물에 첨가하였다. 대식세포 분화를 위해, 100 ng/ml 인간 M-CSF (huM-CSF)가 대신 사용되었다.

[0601] 플레이트 결합된 항체의 경우, 1일 전, 10 µg/ml 항-TREM2 또는 대조군 항체가 96 웰 플레이트에 첨가되고 4 °C에서 밤새 방치되었다. 다음날, 플레이트를 PBS로 2 회 세정하였다. 세포는 인간 DC 및 대식세포에 대해 추가의 사이토카인 없이 25000 세포/웰로 분주되었고, 2 일 동안 배양되었다. 가용성 항체 조건의 경우, 항체는 세포가 분주될 때 배지에 첨가되었다. 세포 생존력은 제조자의 프로토콜에 따라 CellTiter-Glo Luminescent 세포 생존력 키트 (Promega)를 사용하여 정량되고 발광은 Biotek Synergy H1 플레이트 리더를 사용하여 측정되었다. 데이터는 마이크로소프트 엑셀 및 GraphPad Prism을 사용하여 분석되었다.

[0602] 결과

[0603] 친계 AL2p 항체 및 그것의 친화도 성숙된 새끼 둘 모두가 원발성 인간 수지상 세포 및 대식세포의 생존을 증진시키는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 세포는 플레이트 결합된 항체의 적정을 함유하는 플레이트에 첨가되고, 48 시간 동안 인큐베이션되고, CellTiterGlo (Promega)를 사용하여 세포의 ATP 함량을 측정함으로써 생존력이 평가되었다.

[0604] 아이소타입 대조군 항체에 비교하여, TREM2 항체로 세포를 자극하는 것은 용량 의존 방식으로 원발성 인간 대식세포 및 수지상 세포 둘 모두의 생존력을 증가시켰다 (도 8A 및 도 8B). 친계 AL2p 항체와 비교하여, 모든 친화도 성숙된 변이체는 감소된 반-최대 활성화에 의해 입증되는 바와 같이 효능에서 최대 수 백-배수 증가를 나타냈다 (표 14의 EC50 값 참고 (3개의 상이한 공여체 (D558- 560)로부터 원발성 인간 대식세포 또는 수지상 세포의 생존력을 증가시킴에 있어 상이한 TREM2 항체에 대한 EC50 값 (nM). P.F.는 불량한 곡선 적합을 나타낸다. 모든 항체는 huIgG1로 시험되었고, AL1p-58은 또한 huIgG1 PSEG로도 시험되었다.)). 친계 AL2p 항체는 생존력에서 용량 의존적 증가를 나타냈지만, 그러나 항체의 친화도 성숙된 버전, 특히 AL2p-58 (huIgG1 및 huIgG1 PSEG 같은 둘 모두), AL2p-47 및 AL2p-60은 수 백-배 더 낮은 EC50을 나타내어, 훨씬 높은 효력을 시사한다. AL2p-37은 여전히 친계 IgG에 비교해 감소된 EC50을 나타냈지만, 그러나 이것은 다른 항체보다 효력이 더 낮다.

[0605] 또한, 가용성 형식에서 생존력을 증가시키는 항체 AL2p-58의 능력이 유사한 검정에서 평가되었지만, 그러나 본 항체는 세포가 분주될 때 배지에 첨가되었다. 아이소타입 대조군 항체에 비교하여, AL2p-58은 원발성 인간 대식세포 및 수지상 세포 둘 모두의 생존력을 증가시킬 수 있었다 (도 8C-8F). 이들 결과는 항체 AL2p-58가 생체내에서 기능적 활성일 것이라는 것을 시사한다.

표 14

	대식세포			수지상 세포		
항체	D558	D559	D560	D558	D559	D560
AL2p	12.267	146.067	128.667	95.733	41.180	55.120
AL2p-58	0.005	0.359	0.469	0.288	0.341	0.271
AL2p-58 PSEG	0.001	0.322	0.426	0.206	0.276	0.206
AL2p-47	0.013	1.557	1.247	1.017	1.131	0.672
AL2p-60	P.F.	0.194	0.154	0.152	0.244	0.178
AL2p-37	1.235	18.313	31.827	4.187	6.155	4.472

실시에 10: AL2p 변이체는 생체내 혈장 sTREM2 수준의 수준을 감소시킨다

방법

생체내 절차-인간 TREM2 BAC Tg 마우스는 폴리카보네이트 우리 내에 그룹-수용되고 연구 개시 전 적어도 5 일 동안 순응되었다. 동물은 22±2°C로 유지된 실온 및 대략 50% 습도로 12 hr 명/암 주기로 유지되었고 선택적으로 음식 및 물이 섭취되었다. 실험 I-III을 위해 동물은 0 일째에 AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG, AL2p-61 huIgG1 PSEG 또는 대조군 huIgG1이 I.P. 또는 I.V. 주사되었고 혈장 용 혈액은 연구 개시 2-4 일 이전 및 0일 (주사 4 시간 후), 1, 3, 6, 10 및 14 일째에 해파린 처리된 튜브에 수집되었다. 실험 IV를 위해, AL2p msIgG1, T-21-9 msIgG1 또는 대조군 msIgG1이 0 일째에 20mg/kg I.P.로 주사되었고 혈장은 0일 (주사 4 시간 후), 2, 5, 8 및 14일째에 수집되었다. 혈장은 5,000 rpm에서 5 분 동안 혈액 샘플을 스피닝하고 그 다음 상청액을 수집함에 의해 분리되었다. 총 4번 생체내 실험이 수행되었다: 실험 I: n=3 동물/그룹; 실험 II: n=10 동물/그룹; 실험 III: n=4 동물/ 그룹; 실험 IV: n=4 동물/그룹.

인간 TREM2 MSD 검정-혈장 sTREM2는 실시에 8에서 설명된 바와 같은 MSD에 의해 측정되었다.

결과

AL2p의 친화도 성숙된 변이체는, AL2p 항체가 ADAM 설프다제의 결합을 직접적으로 차단함으로써 또는 TREM2 신호 활성화 및 세포내이음을 유도함으로써 간접적으로 TREM2 웨딩을 차단하는 것을 시사하는 실시에 8에 나타난 시험관내 실험에 기초하여, sTREM2 수준을 감소시키는 그것의 능력에 대해 시험되었다. 인간 TREM2 발현 BAC Tg 마우스에 0 일째에 15mg/kg IgG가 주사되고 sTREM2 수준이 14 일의 경과에 걸쳐 모니터링되었고 전처리 기준선으로 정규화되었다. 표 15는 상이한 AL2p 변이체로 처리 후 관측된 혈장 sTREM2에서의 % 감소를 요약하고, 도 7A-C는 AL2p의 친화도 성숙된 버전으로 인간 BAC Tg 마우스의 처리 후 sTREM2의 감소를 묘사하는 그래프를 도시한다. 그에 반해서, 친계 AL2p는 혈장 sTREM2 수준에 대해 상당한 효과를 갖지 않고 (도 7D), 반면에 단백질의 Ig 도메인에 결합하는 또 다른 TREM2 항체 (T21-9)는, 유사하게 이것이 단백질을 안정시키기 때문에 혈장 sTREM2의 수 배 상승을 야기한다. 단백질이다. 모든 변이체는 처리 후 며칠 동안 sTREM2의 감소를 유도하였다. AL2p-58 huIgG1 PSEG는 sTREM2의 가장 강력하고 오래 지속되는 하향조절을 유도했다. 이들 데이터는 혈장 및 CSF 둘 모두에서 sTREM2가 인간 환자에서 생체내 표적 참여에 대한 마커로서 사용될 수 있다는 것을 시사한다.

표 15: AL2p 변이체 항체에 의한 치료 후 혈장 sTREM2의 감소

항체	huIgG1	실험 #	4h, 0 일째	1 일째	3 일째	6 일째	10 일째	14 일째
AL2p-47	WT	I	102.9	88.3	74.6*	73.4**	87.7**	82.3
		III	89.7	92.9	83.6*	91.5**	111.5	133.0
AL2p-47	ASPSEG	III	103.1	107.5	93.5	97.5*	127.7	150.8
AL2p-58	WT	I	86.3	62.3****	45.0****	43.7****	67.7****	93.2
		II		85.0*	56.7****	54.0****	94.8	100.9
		III	98.5	85.8*	58.0****	59.4****	79.9****	131.9
AL2p-58	PSEG	II		62.8****	46.2****	46.2****	90.2*	113.2
AL2p-61	PSEG	I	74.2	57.8****	47.4****	51.8****	98.2	88.2

huIgG1 WT 또는 huIgG1 PSEG 또는 huIgG1 ASPSEG 로서 상이한 TREM2 항체 변이체로 처리된 인간 TREM2 BAC Tg 마우스의 혈장에서 발견된 % sTREM2가 표시된다. 별표는, 상별 비교를 위해 2-웨이 ANOVA 및 사후 검증을 사용하여 대조군 huIgG1 주사된 마우스 (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001)과 비교하여 상당히 더 낮은 값을 나타낸다.

실시에 11: 생체내 AL2p 변이체

방법

[0616] 8 주령 C57BL/6 (WT) 또는 Bac-TG-hTREM2 마우스에 3 mL의 3% 티오글라이콜레이트를 i.p. 주사하였다. 3 일 후, 복강이 복막 대식세포 (CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> 발현 TREM2)로 풍부하게 될 때, 마우스에 huIgG1 또는 TREM2-특이적 항체 AL2p-58 huIgG1 또는 AL2p-58 huIgG1 (40mg/kg)을 주사하였다. 복막 세포는 1 시간 후 회수되었고, 세포 용해 버퍼 (n-도데실-b-말토시드 1%, 50 mM 트리스-HCl (pH 8.0), 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10% 글리세롤, 플러스 프로테아제 및 포스파타제 억제제)에서 즉시 용해되고, 용해 후 분할되고 그리고 랫트 항-h/m TREM2 (RD, 클론 237920) 또는 아이소타입 대조군으로 면역침강되었다. 침전된 단백질은 SDS-PAGE (비-환원 조건)에 의해 분별하고, 니트로 셀룰로스 막으로 이전되고 항-포스포티로신 항체 (Millipore, 4G10)로 탐색되었다. TREM2 면역 침강에 사용된 각각의 세포 용해물이 동등량의 단백질을 함유하고 있음을 확인하기 위해, 동등량의 용해물이 면역침강 전에 수집되고 SDS-PAGE (환원 조건)에 의해 분별되었다. 면역블랏은 인간 TREM2에 대해 지향된 항체 (R&D #AF1828)로 탐색되었다.

[0617] **결과**

[0618] TREM2 리간드 결합은 그것의 어댑터 단백질 Dap12의 인산화 및 세포내 신호전달 캐스케이드를 유발하는 수용체 클러스터링을 유도한다. AL2p 변이체 항체가 *생체내* TREM2 신호 활성화를 유도하는지 시험하기 위해, WT 또는 인간 TREM2 발현 Bac-Tg 마우스를 티오글라이콜레이트로 처리하여 복막으로 대식세포를 동원하였다. 3 일 후, 마우스에 항-TREM2 또는 대조군 huIgG1 항체를 주사하고 후속으로, 복막 대식세포를 수확하고, 용해하고 그리고 TREM2와 연관된 Dap12의 인산화를 TREM2 신호전달 활성화의 척도로 탐색하였다.

[0619] AL2p-58 huIgG1 또는 AL2p huIgG1 PSEG로 Bac-Tg 마우스의 처리는 대조군 huIgG1에 비교하여 Dap12 인산화에서 강한 증가를 야기하였다 (**도 9**). 그에 반해서, TREM2 항체는, 이들 항체가 컷과 교차-반응성이 아니기 때문에, WT 마우스에서 Dap12에 대해 아무런 효과도 보이지 않았다. 이들 결과는 AL2p-58 항체가 클러스터링할 수 있고 *생체내* TREM2 수용체를 활성화할 수 있다는 것을 입증한다.

[0620] 실시예 12: AL2p 변이체의 비특이적 반응성

[0621] **방법**

[0622] 다중특이적 반응성 (PSR)을 측정하기 위한 FACS-기반 검정이 문헌 [Xu 등, Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70]에서 기재된 바와 같이 수행되었다.

[0623] **결과**

[0624] AL2p의 친계 인간화된 버전 (AL2p-h50, AL2p-h77)은 PSR이 낮아, 이들이 친화도 성숙에 의해 TREM2에 대한 친화도가 증가함에 의해 비-TREM2 표적에 비특이적으로 결합하지 않는다는 것을 나타내지만, AL2p 항체 변이체는 상승된 PSR 값을 나타냈다 (**표 16**). PSR은 친화도 및 더 높은 비특이적 결합과 양성으로 상호관련되어, 신체로부터 순환하는 항체의 더 빠른 제거와 따라서 더 짧은 반감기를 초래할 수 있다. **표 9A-9C, 10A-10C, 11, 13 및 14**에서의 것들과 조합될 때 **표 16**에서의 결과는 높은 PSR을 갖는 AL2p항체 변이체는 너무 짧은 반감기를 가지고 낮은 PSR을 갖는 AL2p 항체 변이체는 충분한 기능성을 나타내지 않는다는 것을 나타낸다. 그러나, 중간 PSR을 갖는 AL2p 항체 변이체는 낮은 PSR을 갖는 AL2p 항체 변이체보다 낮은 비특이적 결합 및 더 나은 기능성 둘 모두를 나타낸다 (**표 9A-9C, 10A-10C, 13 및 14**).

표 16: AL2p 변이체 합체의 PSR 반응성의 요약

항체	PSR 값	PSR 범위
AL2p-h50	0.01	낮음
AL2p-h77	0.09	낮음
AL2p-2	0.10	낮음
AL2p-3	0.05	낮음
AL2p-4	0.10	낮음
AL2p-5	0.15	낮음
AL2p-6	0.10	낮음
AL2p-7	0.74	높음
AL2p-8	0.82	높음
AL2p-9	0.80	높음
AL2p-10	0.14	낮음
AL2p-11	0.68	높음
AL2p-12	0.57	중간
AL2p-13	0.71	높음
AL2p-14	0.80	높음
AL2p-15	0.34	중간
AL2p-16	0.84	높음
AL2p-17	0.77	높음
AL2p-18	0.72	높음
AL2p-19	0.84	높음
AL2p-20	0.74	높음
AL2p-21	0.75	높음
AL2p-22	0.88	높음
AL2p-23	0.70	높음
AL2p-24	0.85	높음
AL2p-25	0.80	높음
AL2p-26	0.80	높음
AL2p-27	0.87	높음
AL2p-28	0.52	중간
AL2p-29	0.72	높음
AL2p-30	0.70	높음
AL2p-31	0.85	높음
AL2p-32	0.10	낮음
AL2p-33	0.05	낮음
AL2p-35	0.10	낮음
AL2p-36	0.82	높음
AL2p-37	0.15	낮음
AL2p-38	0.73	높음
AL2p-39	0.66	높음
AL2p-40	0.69	높음
AL2p-41	0.77	높음
AL2p-42	0.76	높음
AL2p-43	0.70	높음
AL2p-44	0.67	높음
AL2p-45	0.33	중간
AL2p-46	0.44	중간
AL2p-47	0.48	중간
AL2p-48	0.55	중간
AL2p-49	0.54	중간
AL2p-50	0.16	낮음

[0625]

항체	PSR 값	PSR 범위
AL2p-51	0.20	낮음
AL2p-52	0.14	낮음
AL2p-53	0.22	낮음
AL2p-54	0.38	중간
AL2p-55	0.37	중간
AL2p-56	0.37	중간
AL2p-57	0.42	중간
AL2p-59	n.d.	
AL2p-61	0.74	높은
AL2p-62	0.19	낮음
AL2p-58	0.59	중간

[0626]

[0627]

서열



- [0628] 인간 TREM2 단백질 (서열번호: 1)  
MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMDKHWGRRKAWCRQLGEGGPCQ  
RVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRK  
VLVEVLADPLDHRDAGDLWVPESESFEADHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILA  
ASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDGCHDPGYQLQTLPLGLRDT
- [0629]
- [0630] 마우스 TREM2 단백질 (서열번호: 2)  
MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSCYDALKHWGRRKAWCRQLGEEGPC  
QRVVSTHGVWLLAFLKRRNGSTVIADDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVL  
QKVLVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSEFEGAQVEHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKF  
LAASILWAVARGRQKPGTPVVRGLDCGQDAGHQLQILTGPGGT
- [0631]
- [0632] Rat TREM2 단백질 (서열번호: 3)  
MEPLHVFVLLLVTLSQALNTTVLQGVAGQSLRVSCYDALRHGRRKAWCRQLAEEGPC  
QRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVL  
QKVVVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSEFEGAQVEHSTSSQVSSCGSPLTYHLPPKEPIRKDL  
LPTHFHSPPGLCPPEQASYSQHPLGCGQGQAEAGDTGCGWARL
- [0633]
- [0634] 붉은털원숭이 TREM2 단백질 (서열번호: 4)  
MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPWGKGMPEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVVEGQSL  
QVSCPYSMDKHWGRRKAWCRQLGEGGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGT  
LTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPESESFEADH  
VEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGH  
QLQTLPLGLRDT
- [0635]
- [0636] 사이노물구스 원숭이 TREM2 단백질 (서열번호: 5)  
MEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVVEGQSLQVSCPYSMDKHWGRRKAWCRQLGEGGPCQ  
RVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRK  
VLVEVLADPLDHRDAGDLWVPESESFEADHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILA  
AASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPLGLRDT
- [0637]
- [0638] 말 TREM2 단백질 (서열번호: 6)  
MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSKLVSCPYNLSLMHWGRRKAWCRQLGEDGPCQ  
QVVSTHSLWLLSFLKRRNGSTVITDDALGGILTITLRNLQAHDAGFYQCQSLHGGEADTLRK  
VLVEVLADPLDHPQDGLWIPKESSEFEDAQVEHSISRSLVEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLA  
ASAIWAAAWHGQKQETPPASEPDRGHDPGYQLHTLTGERDT
- [0639]
- [0640] 돼지 TREM2 단백질 (서열번호: 7)  
METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHGRRKAWCRQLSEEGLC  
QHVVSTHPTWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLHGSEADTLK  
KVLVEVLADPLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSEESLFPPTSTLFLACVFLSKLLVASALWAA  
AWHGHKQRTSPAGGLDCGRDPGDQDQTLTDELGESSDQDQTLTELRT
- [0641]
- [0642] 개 TREM2 단백질 (서열번호: 8)  
MEPLWLLILLAVTELSGAHNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNLSLKHGRRKAWCRQVDKEGPC  
QRVVSTHRSWLLSFLKRWNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLYGDEADTL  
RKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIPEESKGFEDAHPVPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKF  
LAASALWAAAWRGQKLGTPQASELDCSCDPGYQLQTLTEPRDM
- [0643]
- [0644] 친계 마우스 AL2p 중쇄 가변 영역 (서열번호: 119)  
QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPKGLEWIGRIYPGDGDTNYN  
GEFRVRATLTADTSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGASVTVS  
S
- [0645]
- [0646] 친계 마우스 AL2p 경쇄 가변 영역 (서열번호: 120)  
DVVMTQTPLSLPVSLGDAQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSG  
VPDRFSGSGGTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK
- [0647]

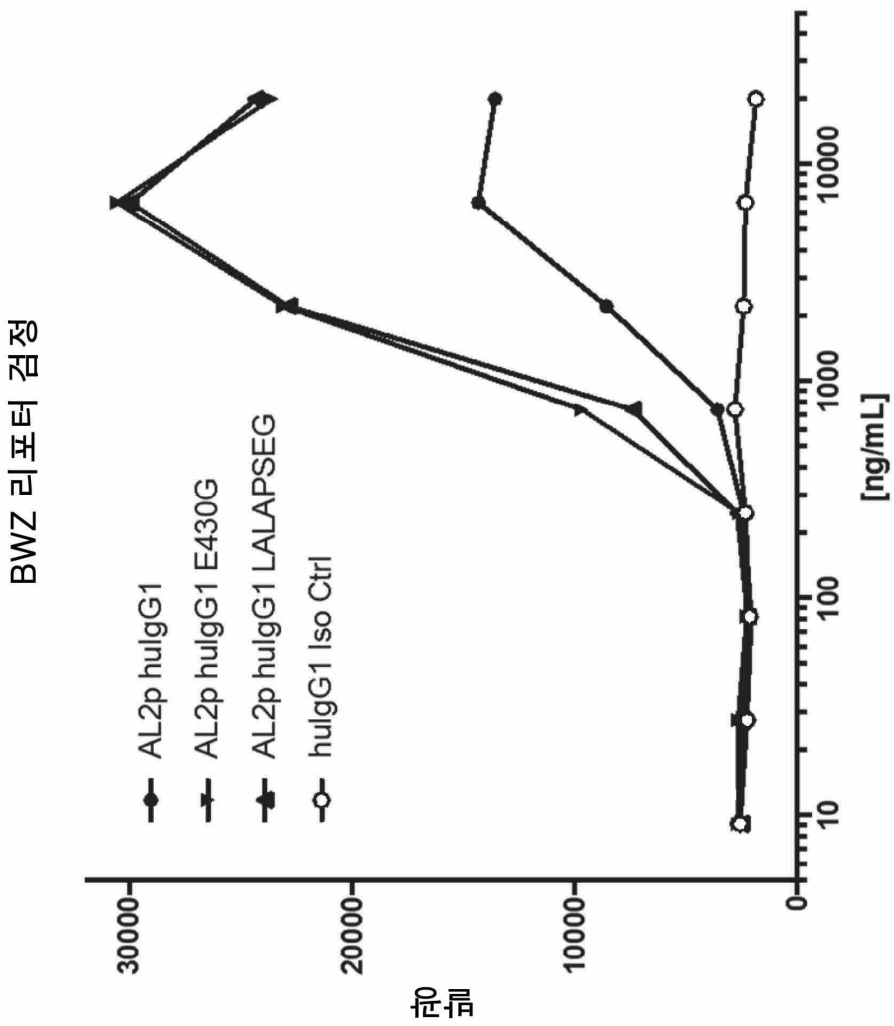
- [0648] FC1 (야생형 인간 IgG1) (서열번호: 146)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0649]
- [0650] FC2 (IgG1 E430G) (서열번호: 147)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HGALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0651]
- [0652] FC3 (IgG1 L234A, L235A, P331S: LALAPS) (서열번호: 148)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0653]
- [0654] FC4 (IgG1 L234A, L235A, P331S, E430G: LALAPSEG) (서열번호: 149)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
MHGALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0655]
- [0656] FC5 (IgG1 K322A, E430G: KAEG) (서열번호: 150)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HGALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0657]
- [0658] FC6 (IgG1 P331S, E430G: PSEG) (서열번호: 151)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HGALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0659]
- [0660]
- [0661] FC7 (IgG1 A330S, P331S, E430G: ASPSEG) (서열번호: 152)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH  
GALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0662]



- [0663] FC8 (IgG1 K322A, P331S, E430G: KAPSEG) (서열번호: 153)
- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL  
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM  
HGALHNHHTQKSLSLSPGK
- [0664]
- [0665] FC9 (야생형 인간 IgG2) (서열번호: 154)
- ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKP  
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV  
VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA  
LHNHHTQKSLSLSPGK
- [0666]
- [0667] FC10 (IgG2 E430G) (서열번호: 155)
- ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKP  
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV  
VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGA  
LHNHHTQKSLSLSPGK
- [0668]
- [0669] FC11 (IgG2 A330S P331S E430G: ASPSEG) (서열번호: 156)
- ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY  
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKP  
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTV  
VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGA  
LHNHHTQKSLSLSPGK
- [0670]

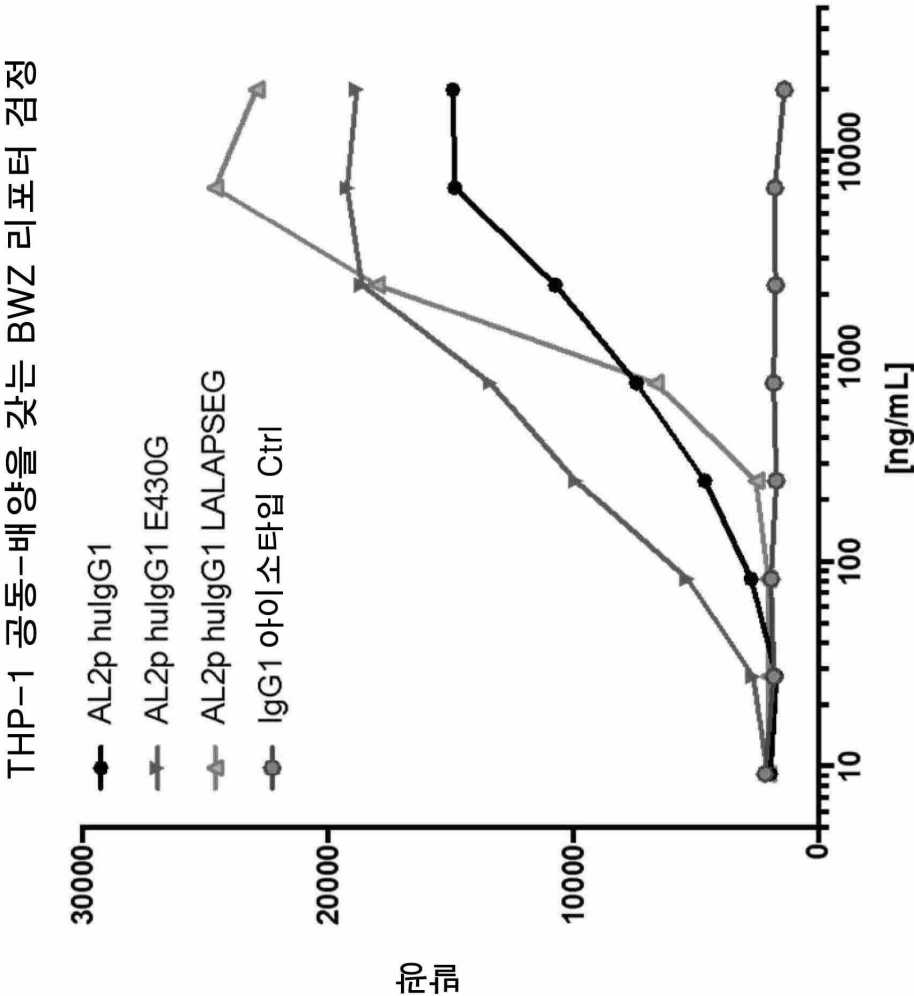
도면

도면1a

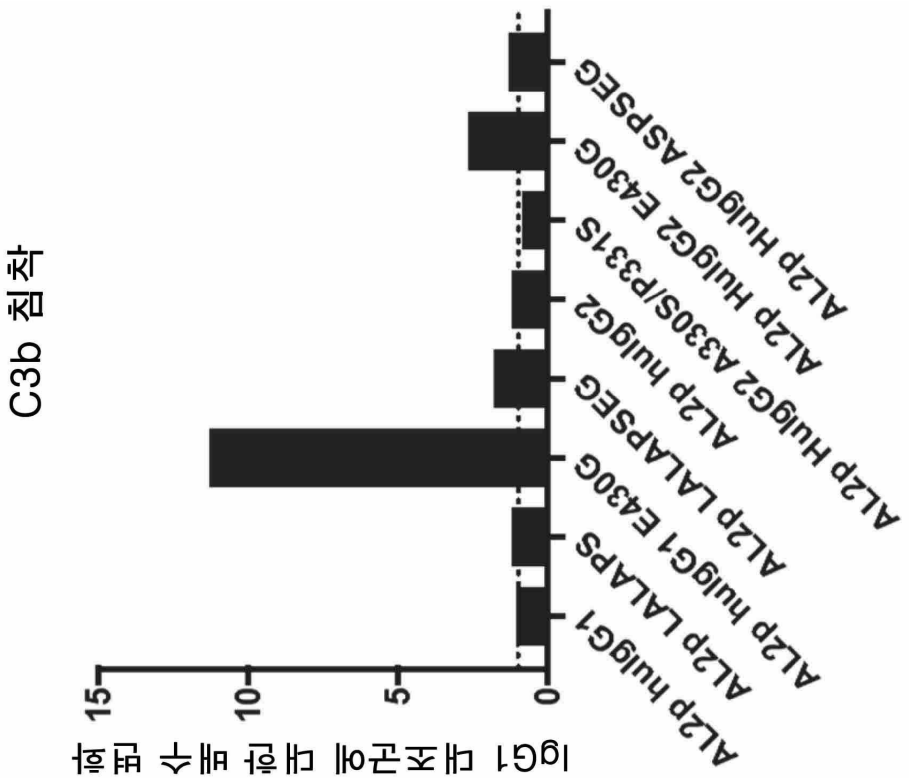




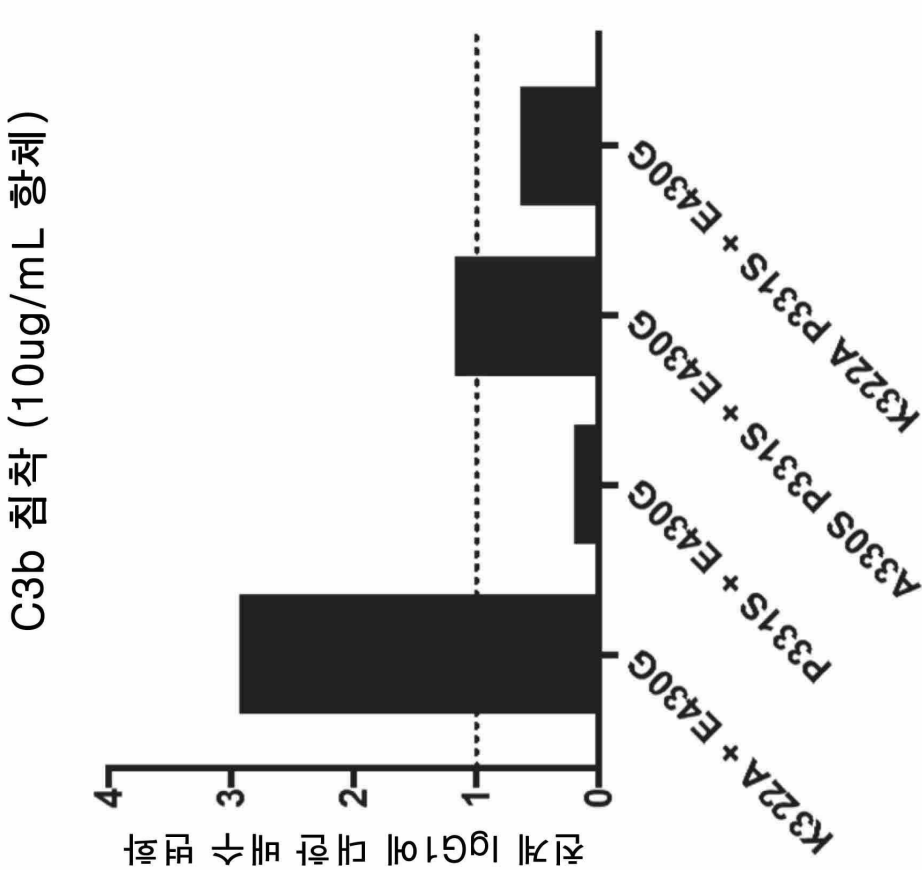
도면1b



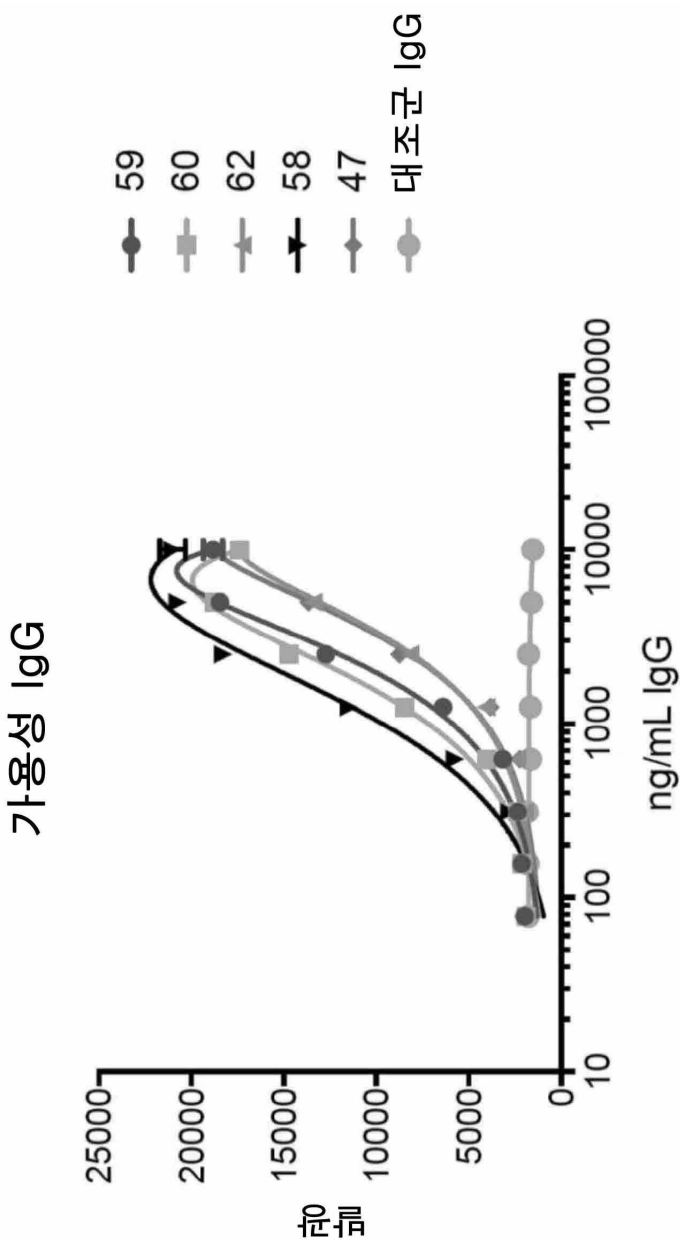
도면2a



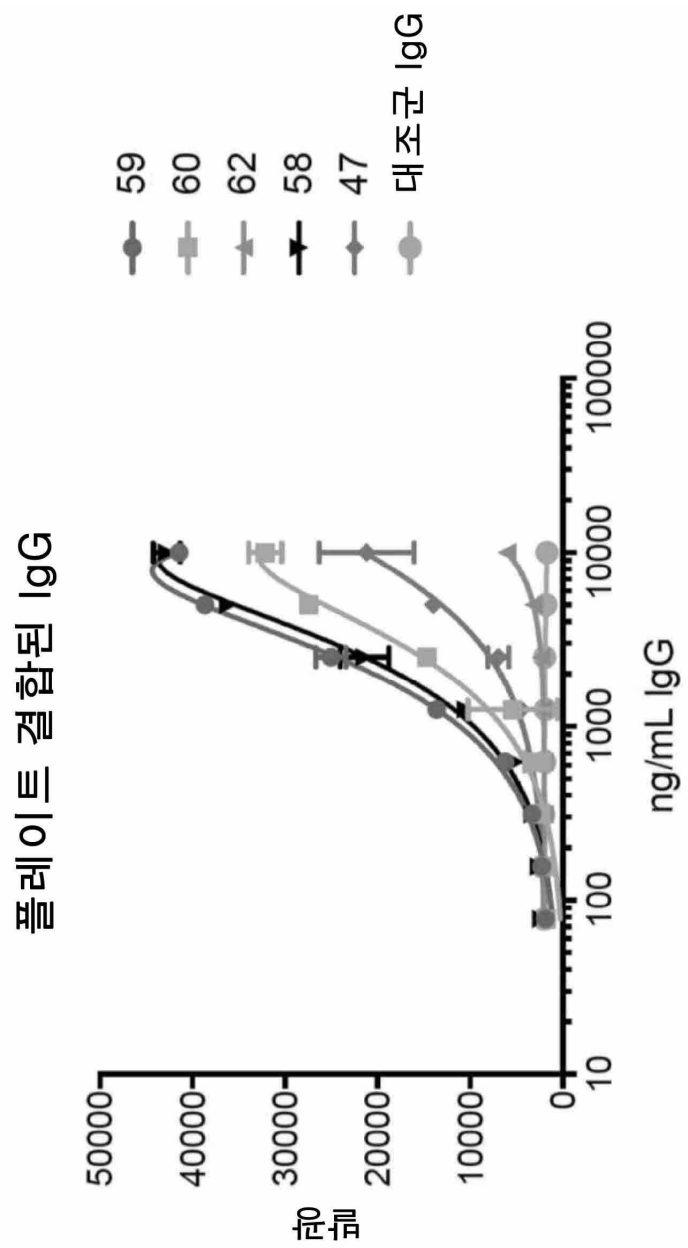
도면2b



도면3a

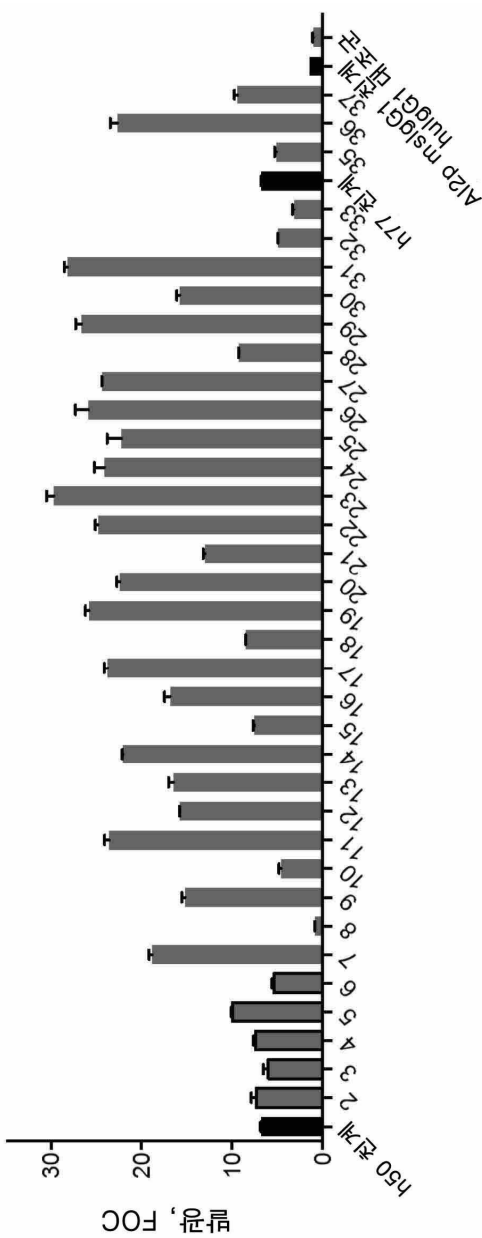


도면3b

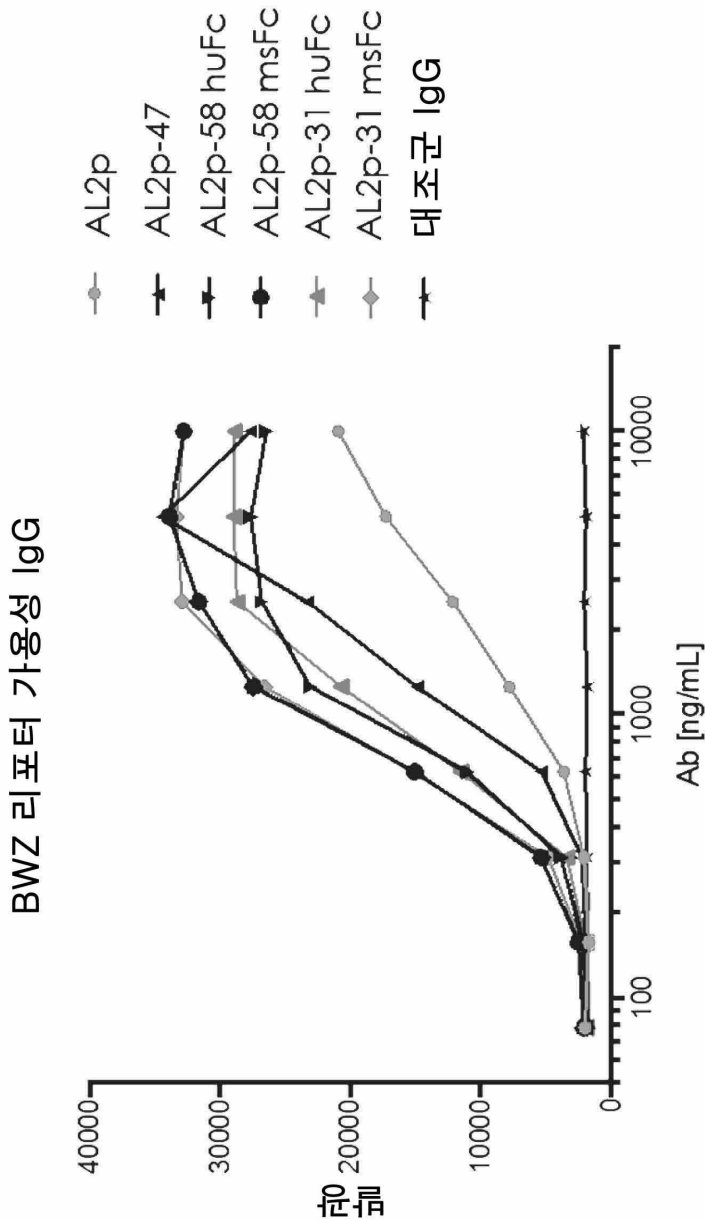




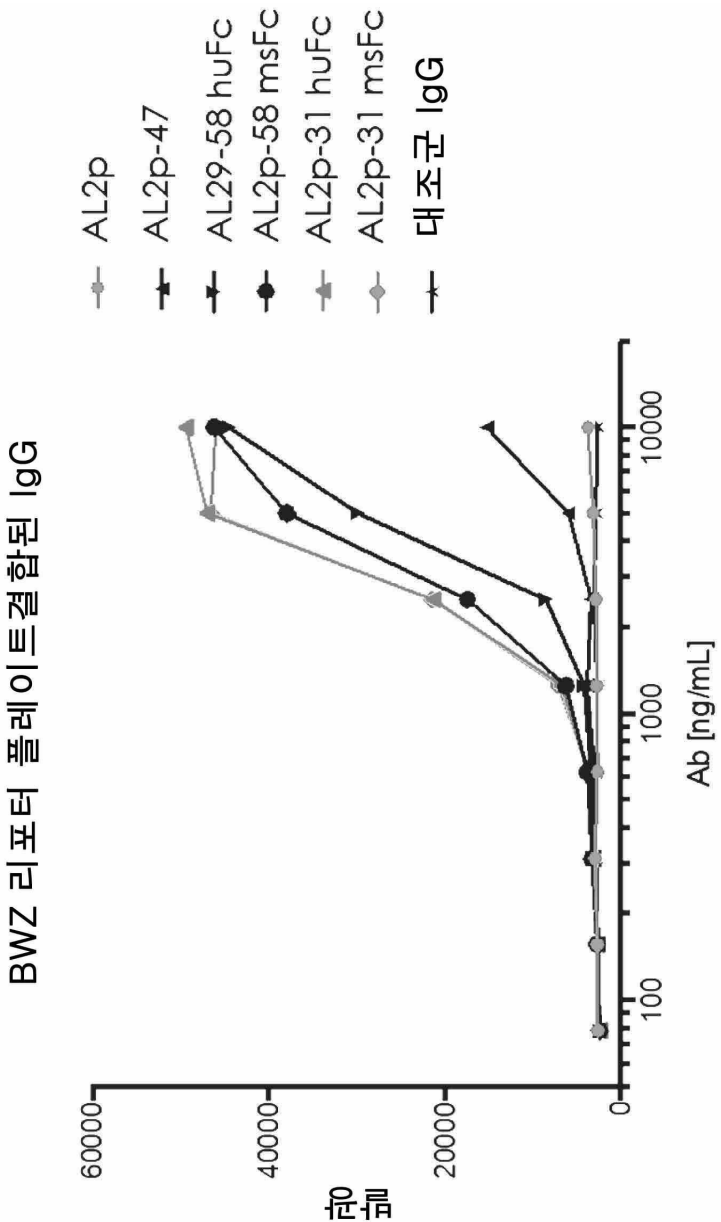
도면3c



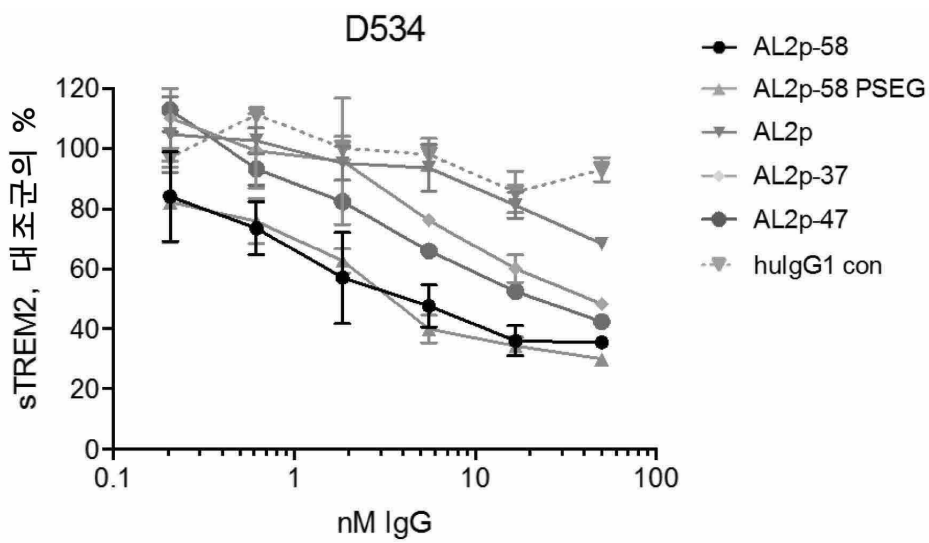
도면4a



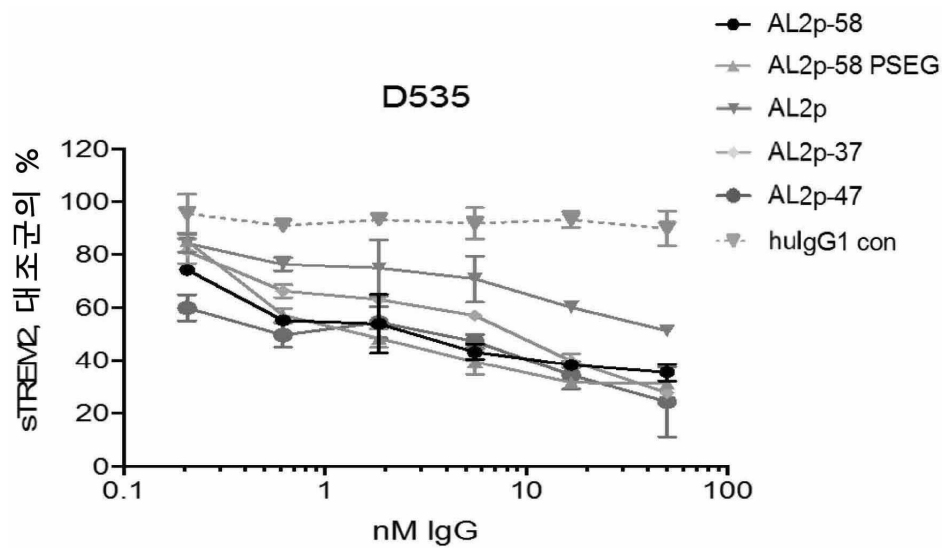
도면4b



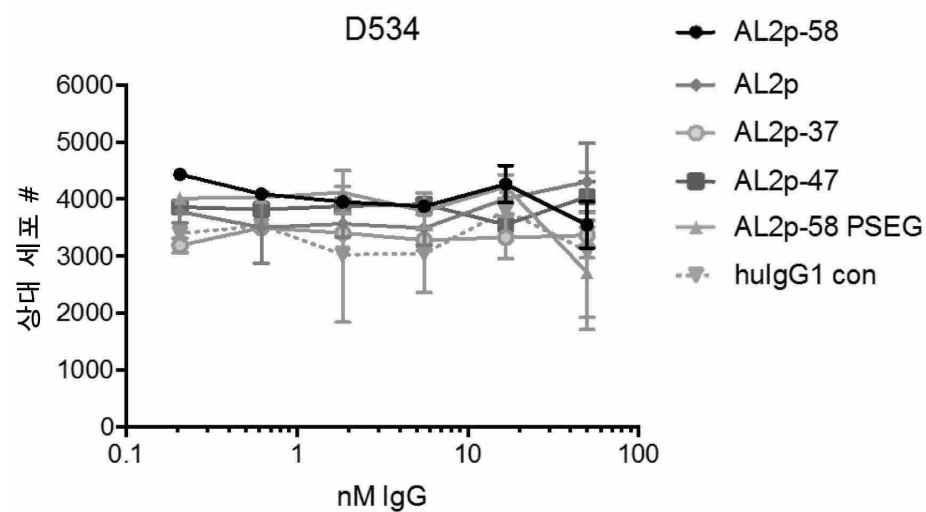
도면5a



도면5b

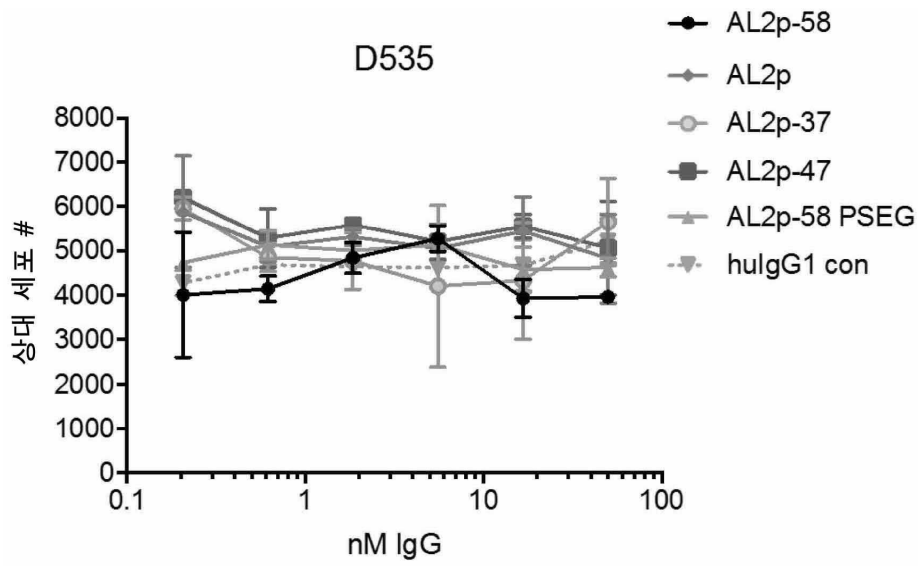


도면6a

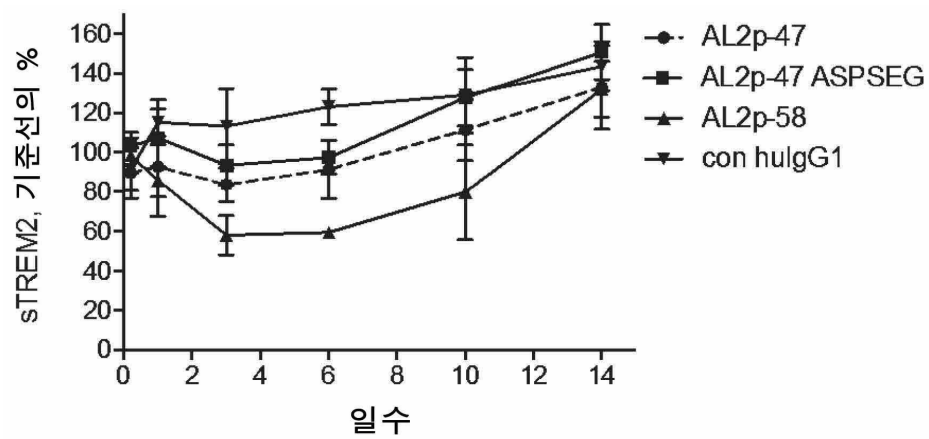




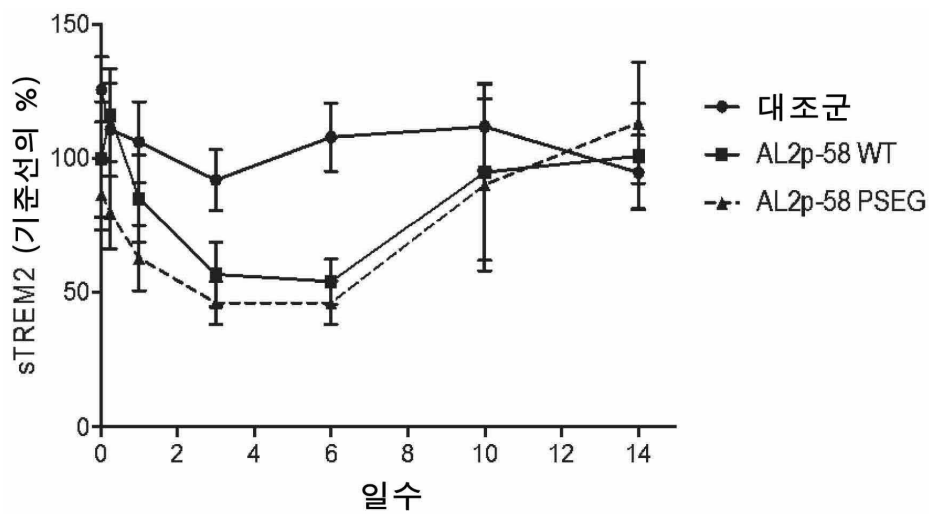
도면6b



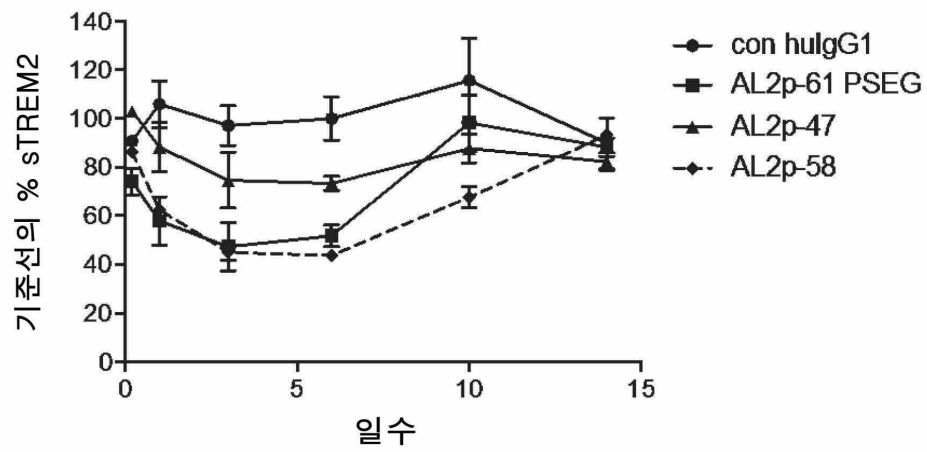
도면7a



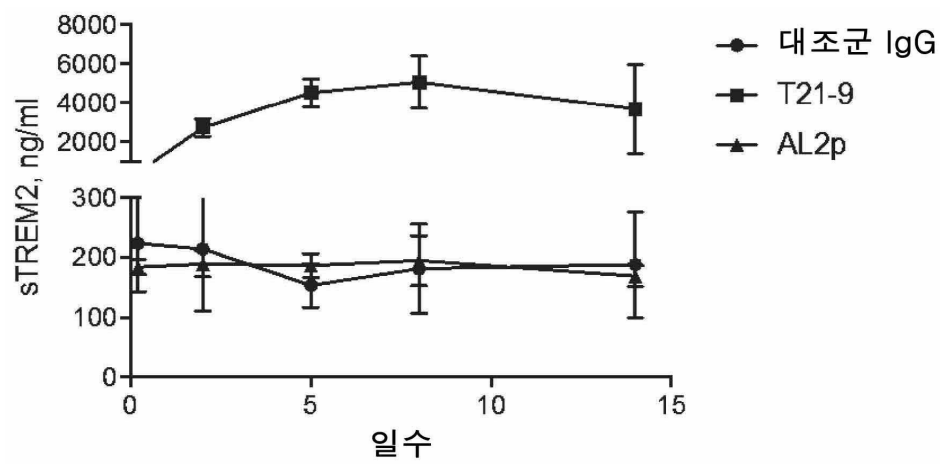
도면7b



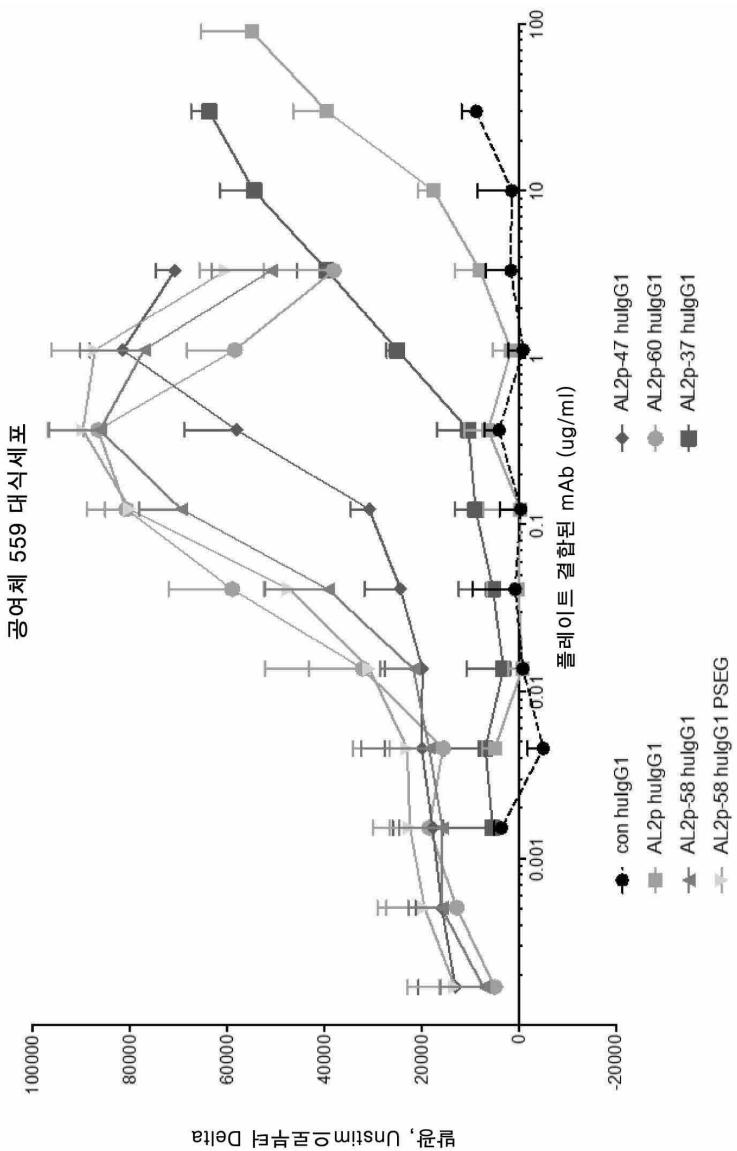
도면7c



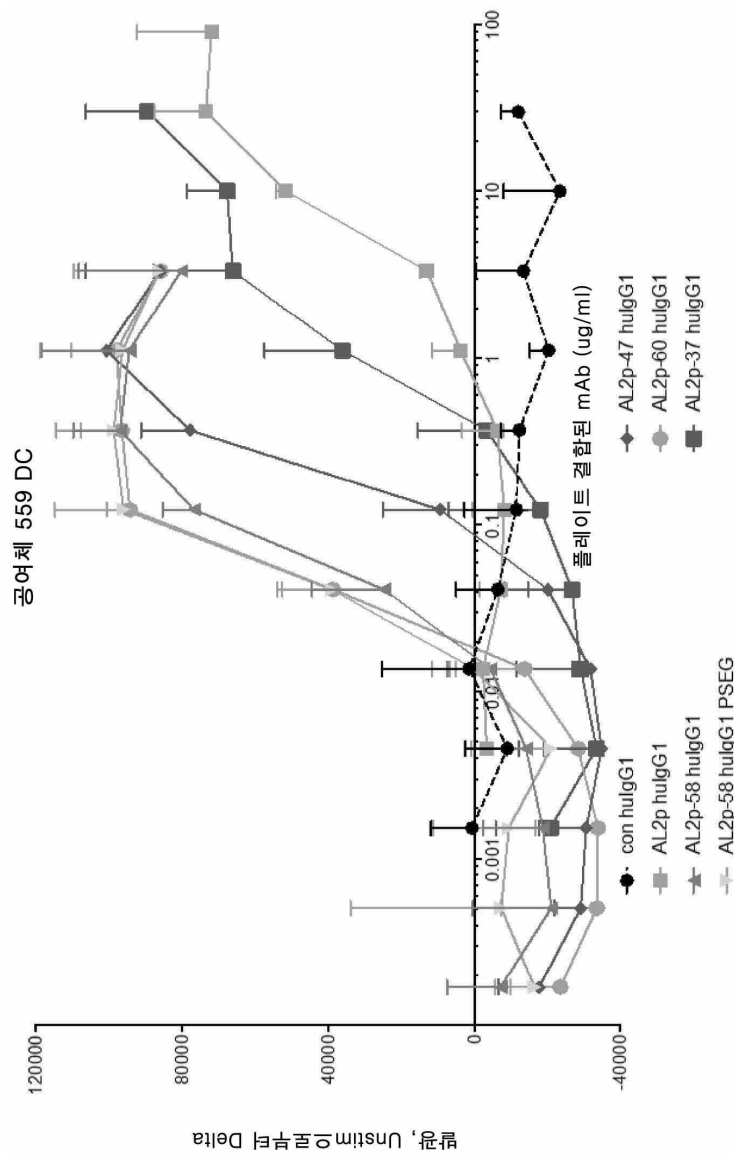
도면7d



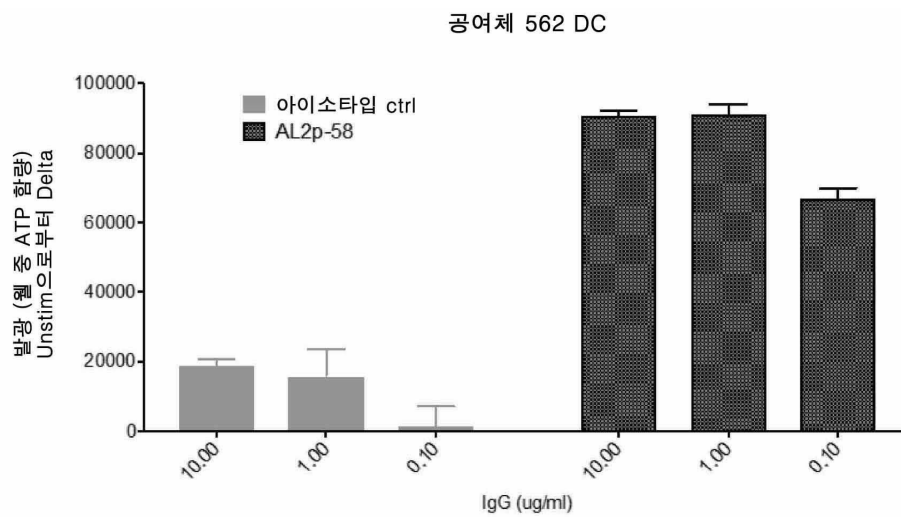
도면8a



도면8b

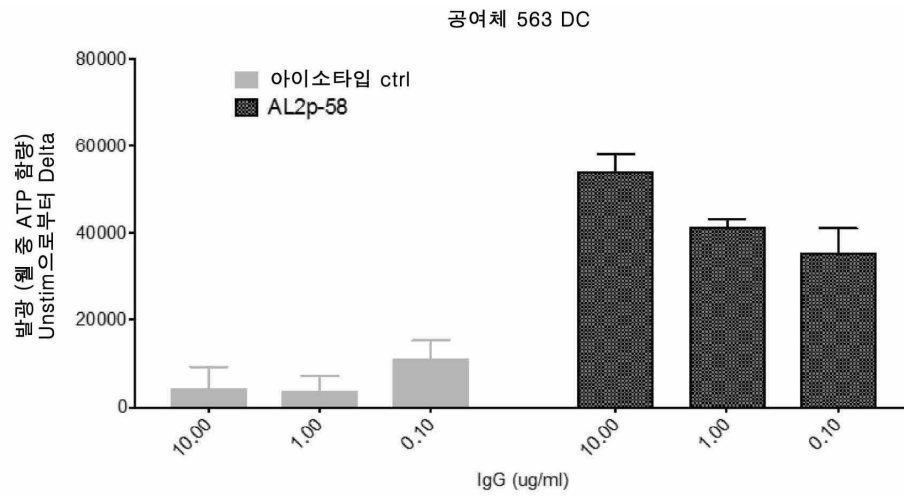


도면8c

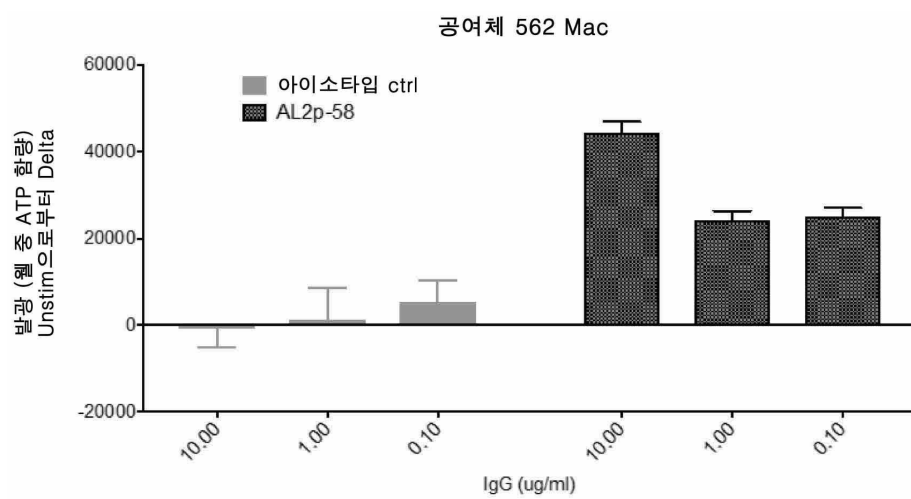




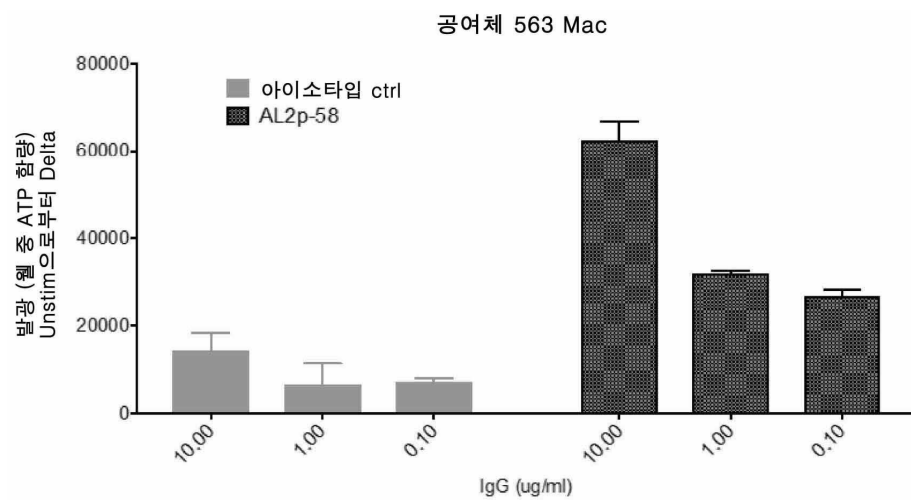
도면8d



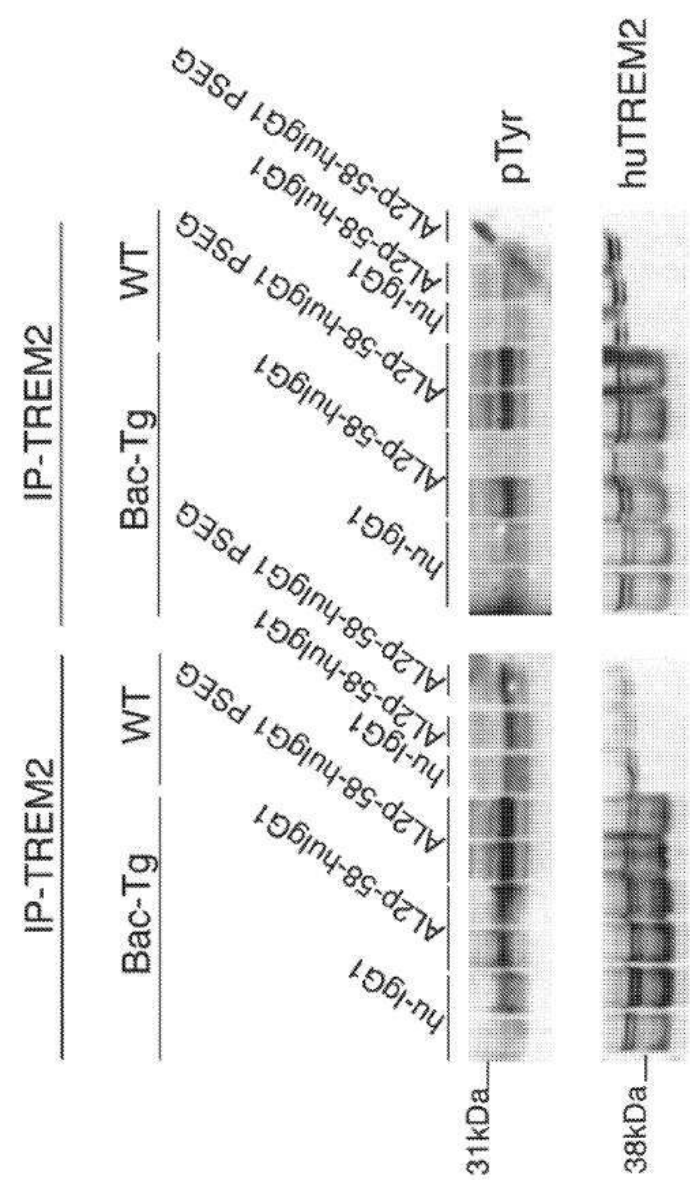
도면8e



도면8f



도면9



서열 목록

<110> Alector LLC  
Schwabe, Tina  
Brown, Eric  
Kong, Philip  
Tassi, Ilaria  
Lee, Seung-Joo  
Rosenthal, Arnon  
Pejchal, Robert  
Nielson, Nels P.

<120> ANTI-TREM2 ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 73502-20018.40

<150> US 62/636,095

<151> 2018-02-27

<150> US 62/541,019

<151> 2017-08-03

<160> 218

<170> KoPatent Version 3.0

<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  
180 185 190  
Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro  
195 200 205  
Ser Glu Leu Asp Cys Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu  
210 215 220  
Pro Gly Leu Arg Asp Thr  
225 230  
<210> 2  
<211> 227  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
<400> 2  
Met Gly Pro Leu His Gln Phe Leu Leu Leu Leu Ile Thr Ala Leu Ser  
1 5 10 15  
Gln Ala Leu Asn Thr Thr Val Leu Gln Gly Met Ala Gly Gln Ser Leu  
20 25 30  
Arg Val Ser Cys Thr Tyr Asp Ala Leu Lys His Trp Gly Arg Arg Lys  
35 40 45  
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Glu Gly Pro Cys Gln Arg Val Val  
50 55 60  
Ser Thr His Gly Val Trp Leu Leu Ala Phe Leu Lys Lys Arg Asn Gly  
65 70 75 80  
Ser Thr Val Ile Ala Asp Asp Thr Leu Ala Gly Thr Val Thr Ile Thr  
85 90 95  
Leu Lys 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 Leu 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 Ser Ser Phe Glu Gly Ala Gln Val Glu His Ser Thr Ser  
 145                      150                      155                      160  
 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 norvegicus  
 <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  
100 105 110  
Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr Leu Arg  
115 120 125  
Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser Leu His  
130 135 140

Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val Leu Ala  
145 150 155 160  
Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Val Pro Gly Glu  
165 170 175  
Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser Arg Ser  
180 185 190  
Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Val Leu Leu Leu  
195 200 205  
Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala Leu Trp

210 215 220  
Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro Ser Glu  
225 230 235 240  
Pro Asp Cys Gly His Asp Pro Gly His Gln Leu Gln Thr Leu Pro Gly  
245 250 255

Leu Arg Asp Thr  
260

<210> 5

<211> 230

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 5

Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Ala Thr Glu Leu Ser  
1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Glu 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 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  
                          20                      25                      30  
 Lys Val Ser Cys Pro Tyr Asn Ser Leu Met His Trp Gly Arg Arg Lys  
                          35                      40                      45  
 Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Asp Gly Pro Cys Gln Gln Val Val  
  
                          50                      55                      60  
 Ser Thr His Ser Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Lys Arg Arg Asn Gly  
 65                      70                      75                      80  
 Ser Thr Val Ile Thr Asp Asp Ala Leu Gly Gly Ile Leu Thr Ile Thr  
                          85                      90                      95  
 Leu Arg Asn Leu Gln Ala His Asp Ala Gly Phe Tyr Gln Cys Gln Ser  
                          100                      105                      110  
 Leu His Gly Gly Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val  
                          115                      120                      125  
  
 Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Gln Glu Pro Gly Asp Leu Trp Ile Pro  
                          130                      135                      140  
 Lys Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala Gln Val Glu His Ser Ile Ser  
 145                      150                      155                      160  
 Arg Ser Leu Val Glu Glu Glu Ile Pro Ser Leu Pro Thr Ser Ile Leu  
                          165                      170                      175  
 Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ser Lys Leu Leu Ala Ala Ser Ala  
                          180                      185                      190  
 Ile Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Gln Glu Thr Pro Pro Ala  
  
                          195                      200                      205  
 Ser Glu Pro Asp Arg Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu His Thr Leu  
                          210                      215                      220  
 Thr Gly Glu Arg Asp Thr  
 225                      230  
 <210>     7  
 <211>     233  
 <212>     PRT

<213> Sus scrofa

<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 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

210 215 220

Thr Glu Pro Arg Asp Met

225 230

<210> 9

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

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

20 25

<210> 10

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Construct

<400> 10

Glu 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

20 25

<210> 11

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 11

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

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 Ser

1 5 10 15

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

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 28

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 Ser

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 29

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 29

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 Ser

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 Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 30

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 30

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 Ser  
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 Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 31

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 31

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 Leu Ser  
 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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Arg 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 32

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 Leu Ser  
 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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 33

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 33

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 Arg Ser  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 34

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 34

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 35

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
<210> 36  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 36

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 His  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala His Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 37

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 His

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Lys 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 38

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 His  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
<210> 39  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 39

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 His  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Arg 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 Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 40

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 His  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg

50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 41

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 41

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 His

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Trp

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 42

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 His

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
  
                                100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

 $\langle 211 \rangle$     123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 43

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 His

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe

50                      55                      60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

 $\langle 211 \rangle$       123

<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 Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser His

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Tyr Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 45

<211> 123

<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 His

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 Asp Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg

50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 46

<211> 123

<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 His

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 47

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 His

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 48

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 48

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 His

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg  
 50 55 60  
 Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 49

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 49

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 His  
 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 Gln Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 50

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 His

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 Val Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 51

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 51

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 Gln

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
50	55	60	
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr			
100	105	110	

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115	120
<210> 52	
<211> 123	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 52	

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 Gln
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Trp Lys Phe			
50	55	60	
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr			

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 53

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 53

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 Gln

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 54

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 Glu  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
<210> 55  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 55

Glu 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 Ser  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 56

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 56

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 Ser  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln 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  
115 120

<210> 57

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 57

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 Trp Ser Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln 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 His Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 58

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 58

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 Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg 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 Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
                                 100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                                 115                      120

<210>    59

<211>    123

<212>    PRT

<213>    Artificial Sequence

<220><223>    Synthetic Construct

<400>    59

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  
                                 115                      120

<210>    60

<211>    123

<212>    PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 60

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 His

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 61

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 His

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 Gln Lys Phe

50 55 60  
 Arg 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 Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 62

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 His

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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe

50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 63

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

Gln 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

115 120

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 64

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

115 120

<210> 65

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 65

Glu 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



115 120

<210> 66

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 66

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 His

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 Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 67

Glu 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 His

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 Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
<210> 68  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 68

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 His  
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 Gln 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

115 120

<210> 69

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 69

Glu 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 His

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 Gln 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

115 120

<210> 70

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 70

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 Gln  
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  
Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
<210> 71  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 71

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 Glu 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  
115 120

<210> 72

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 72

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 Ser  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60  
Gln Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 73

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct



<400> 73

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 Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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

115 120

<210> 74

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 74

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 Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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

115 120

<210> 75

 $\langle 211 \rangle$     123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 75

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

1                      5                      10                      15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35                      40                      45

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

50                      55                      60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 76

 $\langle 211 \rangle$       123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 76

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe 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 Ala Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 77

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 77

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60  
 Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 78

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 Ser

20 25 30

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

35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe 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

115 120

<210> 79

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 79

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 Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe 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

115 120

<210> 80

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 80

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 Ser

20 25 30

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



35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 81

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 81

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 Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 82

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 82

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 Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe 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

115 120

<210> 83

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 83

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 Ser

20 25 30

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

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

115	120
<210> 84	
<211> 123	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Construct	
<400> 84	

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 Ser
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

115 120

<210> 85

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 85

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala 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

115 120

<210> 86

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 86

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 Ser  
20 25 30  
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45  
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg 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

115 120  
<210> 87  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 87

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe  
50 55 60  
Arg Val Arg Ala Thr Leu 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 Phe 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  
115 120

<210> 88

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

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

50 55 60  
Gln Gly Arg Ala Thr Leu 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 Phe 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  
115 120

<210> 89

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 89

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 Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe

50 55 60

Arg Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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

115 120

<210> 90

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 90

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 Ser

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 Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala 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 Phe 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

115 120

<210> 91

 $\langle 211 \rangle$     123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 91

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 His

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 Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg

50                      55                      60

Gln 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 Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 92

 $\langle 211 \rangle$       112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 92

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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly 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 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> 93

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 93

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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg 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 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> 94

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 94

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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
                                  20                      25                      30  
 Asn Trp 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 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> 95

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 95

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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile His Ser  
20 25 30  
Asn Gly 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 Arg 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> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 96

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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30  
Asn Gly 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> 97

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 97

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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly 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 Arg 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> 98

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 98

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 Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly 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> 99

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 99

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser

20

25

30

Asn Gly 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 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> 100

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 100

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 Arg Ser Ser Ser Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Gly 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 Lys 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> 101

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 101

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Gly 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 Arg 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> 102

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 102

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly 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> 103

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 103

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 Arg Thr Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gly 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> 104

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 104

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 Gly 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 Thr Ile  
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser  
85 90 95

Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 105

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 105

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Arg 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 Arg 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> 106

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 106

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser			
20	25	30	
Asn Gln 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 Arg 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> 107  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 107

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 Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser  
20 25 30  
Asn Arg 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 Arg 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> 108  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 108

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> 109

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Construct

<400> 109

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 Gln 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> 110

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 110

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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gln 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 Arg 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> 111

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 111

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 Gln 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 Thr Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 112

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> 113

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 113

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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Arg 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 Arg 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> 114

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Construct

<400> 114

Asp Ile 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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly 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 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> 115

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 115

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 Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
20 25 30  
Asn Gly 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 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 Ser  
85 90 95  
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 116

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gly 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 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 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 117

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 117

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 118

<211>      112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 118

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	Arg	Thr	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser
			20					25						30	
Asn	Gln	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> 119

$$\langle 211 \rangle \quad 123$$

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220$ 

><223> Synthetic Construct

<400> 119

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

1 5 10 15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser  
 20 25 30  
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Glu Phe  
 50 55 60

Arg Val Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe 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 Ala Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 120

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 120

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 Ser  
 20 25 30  
 Asn Gly Tyr Thr Tyr 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 Asp Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser



	85	90	95
Thr Arg Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110
<210>	121		
<211>	9		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<223>	Synthetic Construct		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(4)		
<223>	Xaa = Ser or Trp		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(5)		
<223>	Xaa = Ser, Leu, or Arg		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(6)		
<223>	Xaa = Ser, Asp, His, Gln, or Glu		
<400>	121		
Tyr Ala Phe Xaa Xaa Xaa Trp Met Asn			
	1	5	
<210>	122		
<211>	17		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Construct		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(6)		
<223>	Xaa = Asp, Gly, Glu, Gln, or Val		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(8)		
<223>	Xaa = Asp or Gln		
<220><221>	VARIANT		
<222>	(13)		

<223> Xaa = Gln, Arg, His, Trp, Tyr, or Gly

<220><221> VARIANT

<222> (15)

<223> Xaa = Phe, Arg, or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (16)

<223> Xaa = Gln, Arg, Lys, or His

<400> 122

Arg Ile Tyr Pro Gly Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Ala Xaa Lys Xaa Xaa

1 5 10 15

Gly

<210> 123

<211> 16

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Gln or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (10)

<223> Xaa = Glu, Ser, or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (14)

<223> Xaa = Met or His

<400> 123

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Xaa Pro Gly Xaa Ser Tyr Ala Xaa Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 124

Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 125

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

1 5 10 15

Gly

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 126

Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 127

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = Ser or Thr

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = Gln, Arg, or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (7)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> VARIANT

<222> (11)

<223> Xaa = Gly, Arg, Trp, Gln, or Ala

<400> 127

Arg Xaa Ser Xaa Ser Leu Xaa His Ser Asn Xaa Tyr Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = Phe, Arg, Val, or Lys

<400> 128

Lys Val Ser Asn Arg Xaa Ser

1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 129

Ser Gln Ser Thr Arg Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 130

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 130  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 131

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 132

Tyr Ala Phe Ser Ser Gln Trp Met Asn

1 5

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 133

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

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 134

Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser

1 5

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 135

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

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 136

Tyr Ala Phe Ser Ser Asp Trp Met Asn

1 5

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 137

Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe His

1 5 10 15

Gly

<210> 138

<211> 16



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 138

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

1 5 10 15

<210> 139

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 139

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

1 5 10 15

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 140

Lys Val Ser Asn Arg Val Ser

1 5

<210> 141

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 141

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

1 5 10 15

Gly

<210> 142

<211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 142  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gln Tyr Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15

<210> 143  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct  
 <400> 143  
 Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Gln  
 1 5 10 15  
 Gly

<210> 144  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic Construct  
 <400> 144

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Arg Tyr Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15  
 <210> 145  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 145  
 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  
85 90 95  
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro  
100 105 110

<210> 146

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80  
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95  
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 147

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 147

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15  
Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80  
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95  
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125  
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160  
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175  
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
195 200 205  
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
210 215 220  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
225 230 235 240  
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255  
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
260 265 270  
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
275 280 285  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330

<210> 148

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 148

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15  
Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80  
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95  
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro



115                      120                      125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130                      135                      140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                      150                      155                      160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165                      170                      175  
  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180                      185                      190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195                      200                      205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210                      215                      220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225                      230                      235                      240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
  
 245                      250                      255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260                      265                      270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275                      280                      285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290                      295                      300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305                      310                      315                      320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325                      330

<210> 149

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 149

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
1 5 10 15  
Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80  
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95  
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110  
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
115 120 125  
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
145 150 155 160  
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
165 170 175  
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
180 185 190  
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
195 200 205  
Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
210 215 220  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
225 230 235 240  
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 150

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 150

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125  
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140  
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160  
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175  
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn

195 200 205  
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220  
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240  
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270  
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285  
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300  
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320  
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210

> 151

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 151

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225                      230                      235                      240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                          245                      250                      255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
                          260                      265                      270  
  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
                          275                      280                      285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
                          290                      295                      300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305                      310                      315                      320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
                          325                      330  
  
 <210>    152  
 <211>    330  
 <212>    PRT  
 <213>    Artificial Sequence  
  
  
 <220><223>    Synthetic Construct  
 <400>    152  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
       1                      5                      10                      15  
 Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
       65                      70                      75                      80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                          85                      90                      95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys



100	105	110	
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
115	120	125	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
130	135	140	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
165	170	175	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
180	185	190	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
195	200	205	
Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
225	230	235	240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
245	250	255	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
260	265	270	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
275	280	285	
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
290	295	300	
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
325	330		
<210>	153		
<211>	330		
<212>	PRT		

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 153

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

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly 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 Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 154  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 154

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  
 85 90 95  
 Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110  
 Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 115 120 125  
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 130 135 140  
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn  
 165 170 175  
 Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
 180 185 190  
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205  
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220  
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240  
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255  
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270  
 Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285  
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 155  
 <211> 326  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 155

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225                      230                      235                      240  
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

245                      250                      255  
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

260                      265                      270  
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275                      280                      285  
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

290                      295                      300  
Ser Val Met His Gly Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

305                      310                      315                      320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 156

<211> 326

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 156

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

85                      90                      95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro



100 105 110  
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

115 120 125  
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140  
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160  
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175  
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu

210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 157

Tyr Ala Phe Ser Leu Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 158

Tyr Ala Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 159

Tyr Ala Phe Ser Ser His Trp Met Asn

1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 160

Tyr Ala Phe Ser Ser Glu Trp Met Asn

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 161

Tyr Ala Phe Trp Ser Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 162

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

1 5 10 15

Gly

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 163

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

1 5 10 15

Gly

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 164

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

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 165

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

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 166

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

1 5 10 15

Gly

<210> 167

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 167

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

1 5 10 15

Gly

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 168

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

1 5 10 15

Gly

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 169

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

1 5 10 15

Gly

<210> 170

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 170

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

1 5 10 15

Gly

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 171

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

1 5 10 15

Gly

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 172

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

1 5 10 15

Gly

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 173

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

1 5 10 15

Gly

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 174

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

1 5 10 15



Gly

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 175

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

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 176

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

1 5 10 15

Gly

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 177

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

1 5 10 15

Gly

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 178

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

1 5 10 15

Gly

<210> 179

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 179

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

1 5 10 15

Gly

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 180

Arg Ile Tyr Pro Gly Glu Gly Gln Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Arg Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 181

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 181  
 Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 182  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 182  
 Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Ala Ser Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 183  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 183  
 Ala Arg Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala His Asp Tyr  
 1 5 10 15  
 <210> 184  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 184  
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Trp Tyr Thr Tyr Leu His  
 1 5 10 15  
 <210> 185  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 185

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

1 5 10 15

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic Construct

<400> 186

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

1 5 10 15

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 187

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

1 5 10 15

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 188

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

1 5 10 15

<210> 189

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 189

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

1 5 10 15

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400>

190

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

1 5 10 15

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 192

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

1 5 10 15

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 193

Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser

1 5

<210> 194

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 194

Ser Gln Trp Met Asn

1 5

<210> 195

<211> 14

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 195

Leu Leu Arg Asn Gln Pro Gly Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 196

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 196

Ser Asp Trp Met Asn

1 5

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 197

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

1 5 10

<210> 198



<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 198

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  
  
 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>      199

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 199

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  
 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  
 450

<210> 200

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 200

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 Lys  
 450



<210> 201

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 201

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> 202

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 202

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> 203

<211> 452

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 203

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  
 450  
 <210>    204  
 <211>    453  
 <212>    PRT  
 <213>    Artificial Sequence  
 <220><223>    Synthetic Construct  
 <400>    204  
 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	
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>					205														
<211>					452														
<212>					PRT														
<213>					Artificial Sequence														
<220><223>					Synthetic Construct														
<400>					205														
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	
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> 206

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 206

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 Gln

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

Gln 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 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

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> 207

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 207

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 Gln

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

Gln 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 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

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  
 450  
 <210>      208  
 <211>      453  
 <212>      PRT  
 <213>      Artificial Sequence  
 <220><223>      Synthetic Construct  
  
 <400>      208  
 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 His  
 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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50                      55                      60  
 Arg 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 Gln Pro Gly Ala 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
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
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
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>	209															
<211>	452															
<212>	PRT															
<213>	Artificial Sequence															
<220><223>	Synthetic Construct															
<400>	209															
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	His	
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	Gly	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	
50					55					60						
Arg	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	Gln	Pro	Gly	Ala	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
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
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
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  
450

<210> 210

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 210

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 His  
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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe  
50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Ala 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>      211  
 <211>      452  
 <212>      PRT  
 <213>      Artificial Sequence  
 <220><223>      Synthetic Construct  
 <400>      211  
 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 His  
 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 Gly Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Arg Lys Phe  
 50                                      55                                      60  
 Arg 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 Gln Pro Gly Ala 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  
450

<210> 212  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 212

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 His  
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 Gln Lys Phe  
50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Ala 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> 213

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 213

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 His

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 Gln Lys Phe

50 55 60

Arg 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 Gln Pro Gly Ala 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  
                             450  
 <210>     214  
 <211>     219  
 <212>     PRT  
 <213>     Artificial Sequence  
 <220><223>     Synthetic Construct  
 <400>     214  
 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  
  
 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> 215  
<211> 219  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> Synthetic Construct  
<400> 215

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>    216  
 <211>    219  
 <212>    PRT  
 <213>  
 >    Artificial Sequence  
 <220><223>    Synthetic Construct  
 <400>    216  
 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 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser  
 20                      25                      30  
 Asn Gln 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 Arg 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> 217

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 217

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 Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser  
20 25 30

Asn Gln 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 Arg 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> 218

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 218

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 Arg Thr Ser Arg Ser Leu Val His Ser

20 25 30  
Asn Arg 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 Arg 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	