УКРАЇНА

(19) UA (11) 129513 (13) C2

(51) МПК
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2019 10722**

(22) Дата подання заявки: **02.08.2018**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **22.05.2025**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/541,019, 62/636,095**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **03.08.2017, 27.02.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **27.04.2020, Бюл.№ 8**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **21.05.2025, Бюл.№ 21**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/US2018/045068, 02.08.2018**

(72) Винахідник(и):
Швабе Тіна (US),
Браун Ерік (US),
Конг Філіп (US),
Тассі Іларія (US),
Лі Син-Джу (US),
Розенталь Арнон (US),
Пейчал Роберт (US),
Нілсон Нельс П. (US)

(73) Володілець (володільці):
ЕЛЕКТОР ЕлЕлСі,
131 Oyster Point Boulevard, Suite 600, South San Francisco, CA 94080, United States of America (US)

(74) Представник:
Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367

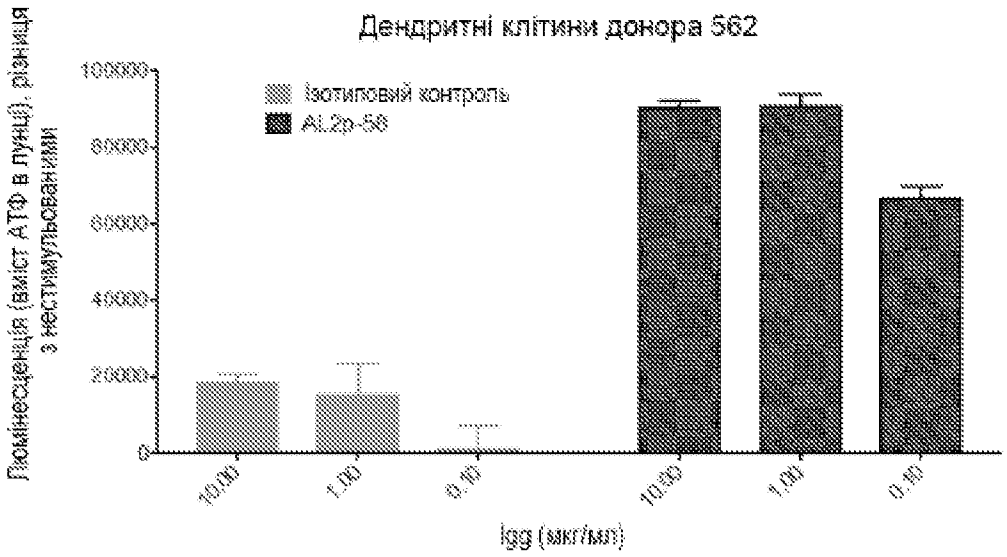
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2017/062672 A2, 13.04.2017
WO 2016/023019 A2, 11.02.2016
TREMS in the Immune System and Beyond / M. COLONNA // Nature Reviews Immunology. 2003. Vol. 3, no. 6. P. 445-453
WO 01/27160 A1, 19.04.2001
Antibody Drug Discovery Chapter 1: "Humanization of Antibodies" / O. LÉGER et al. // In: Molecular Medicine and Medicinal Chemistry. 2011. P. 1-23
Latest technologies for the enhancement of antibody affinity / WARK K.L. et al. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2006. Vol. 58, no. 5-6. P. 657-670.
A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization / LAZAR G.A. et al. // Molecular Immunology. 2006. Vol. 44, no. 8. P. 1986-1998

UA 129513 C2

(54) АНТИТІЛО ДО TREM2

(57) Реферат:

Винахід стосується антитіла до TREM2. Також винахід стосується виділеної молекули нуклеїнової кислоти, вектору, клітини-хазяїна, способу продукування антитіла, фармацевтичної композиції, способу запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума.


Дендритні клітини донора 562
Ізотиповий контроль
AL2p-58
Люмінесценція (вміст АТФ в лунці), різниця з нестимульованими
100000
80000
60000
40000
20000
0
10.00
1.00
0.10
10.00
1.00
0.10
Igg (мкг/мл)

Фіг. 8C

Ця заявка заявляє пріоритет за попередніми заявками США № 62/541019, поданою 3 серпня 2017 р., і 62/636095, поданою 27 лютого 2018 р., які в повному обсязі включені у даний документ шляхом посилань.

Подання переліку послідовностей у вигляді текстового файлу в форматі ASCII

Зміст наступного представленого текстового файлу в форматі ASCII включений у даний документ шляхом посилання в повному обсязі: машинозчитувана форма (CRF) Переліку послідовностей (назва файла: 735022001840SEQLIST.TXT, дата створення: 2 серпня 2018 р., розмір: 238 кб).

Галузь техніки, до якої належить даний винахід

Цей винахід стосується анти-TREM2 антитіл та терапевтичного застосування таких антитіл.

Відомий рівень техніки

Тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах-2 (TREM2 - triggering receptor expressed on myeloid cells-2), є імуноглобулін-подібним рецептором, який експресується, наприклад, на клітинах мієлоїдного походження.

Активність TREM2 спостерігається при хворобах, розладах та станах, таких як лобно-скронева деменція (ЛСД), хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, інсульт/ішемічне ураження головного мозку, розсіяний склероз та хвороба Насу-Хакола (Neumann, H et al., (2007) J Neuroimmunol 184: 92-99; Takahashi, K et al., (2005) J Exp Med 201: 647-657; Takahashi, K et al., (2007) PLoS Med 4: e124; та Hsieh, CL et al., (2009) J Neurochem 109: 1144-1156; Malm, TM et al., Neurotherapeutics. 2014 Nov 18; Paloneva, J et al., (2002) Am J Hum Genet 71: 656-662; та Paloneva, J et al., (2003) J Exp Med 198: 669-675; Guerreiro, RJ et al., (2013) JAMA Neurol 70: 78-84; Guerreiro, RJ et al., (2012) Arch Neurol: 1-7; Guerreiro, R et al., (2013) N Engl J Med 368: 117-127; Jonsson, T et al., (2013) N Engl J Med 368: 107-116; та Neumann, H et al., (2013) N Engl J Med 368: 182-184; та Wang Y, Cell. 2015;160(6):1061-71).

Відповідно, існує потреба в терапевтичних анти-TREM2 антитілах для лікування хвороб, розладів та станів, пов'язаних зі зниженою активністю TREM2.

Усі джерела, що згадуються в цьому документі, включаючи патентні заявки та публікації, цим включені шляхом посилань в повному обсязі.

Суть винаходу

Цей винахід загалом стосується композицій, що містять антитіла, наприклад, моноклональні, химерні, гуманізовані антитіла, фрагменти антитіл і т.д., які специфічно зв'язують білок TREM2, наприклад, TREM2 ссавця (наприклад, будь-якого ссавця, що не є людиною) або TREM2 людини, та способів використання таких композицій.

Певні аспекти цього винаходу основані, принаймні частково, на ідентифікації анти-TREM2 антитіл з поліпшеними афінністю та функціональними характеристиками. Несподівано, функціональні характеристики анти-TREM2 антитіл не можна було спрогнозувати за підвищенням афінності. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують TREM2 як людини, так і яванського макака з афінністю, яка принаймні приблизно в 1 раз вище, ніж у анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56 (наприклад, антитіла AL2p-h50); анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103 (наприклад, антитіла AL2p-h77); та анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120 (наприклад, антитіла AL2). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з первинними імунними клітинами людини з афінністю, яка принаймні приблизно в 10 разів перевищує афінність анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом збираються в кластери та активують сигналізацію TREM2 до величини, яка принаймні приблизно в 1 раз перевищує (1-fold greater) значення для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2

антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підвищують виживаність імунних клітин in vitro більшою мірою, ніж анти-TREM2 антитіло, вибране з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також мати поліпшені періоди напіввиведення in vivo. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також знижувати рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також знижувати розчинний TREM2. В деяких варіантах реалізації, розчинний TREM2 знижується на будь-яке значення з приблизно 10, 20, 30, 40, 50 або 60 %.

Відповідно, певні аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1 (гіперваріабельна ділянка важкого ланцюга-1), що містить послідовність, яка відповідає Формулі I: YAFX$_1$X$_2$X$_3$WMN, де X$_1$ позначає S або W, X$_2$ позначає S, L або R, і X$_3$ позначає S, D, H, Q, або E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі II: RIYPGX$_1$GX$_2$TNYAX$_3$KX$_4$X$_5$G, де X$_1$ позначає D, G, E, Q або V, X$_2$ позначає D або Q, X$_3$ позначає Q, R, H, W, Y або G, X$_4$ позначає F, R або W, і X$_5$ позначає Q, R, K або H (SEQ ID NO: 122); та HVR-H3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі III: ARLLRNX$_1$PGX$_2$SYAX$_3$DY, де X$_1$ позначає Q або K, X$_2$ позначає E, S або A, і X$_3$ позначає M або H (SEQ ID NO: 123), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, що містить послідовність YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2, що містить послідовність RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), та HVR-H3, що містить послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126). Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1 (гіперваріабельна ділянка легкого ланцюга-1), що містить послідовність, яка відповідає Формулі IV: RX$_1$SX$_2$SLX$_3$HSNX$_4$YTYLH, де X$_1$ позначає S або T, X$_2$ позначає Q, R або S, X$_3$ позначає V або I, і X$_4$ позначає G, R, W, Q або A (SEQ ID NO: 127); HVR-L2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V: KVSNRX$_1$S, де X$_1$ позначає F, R, V або K (SEQ ID NO: 128); та HVR-L3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі I: YAFX$_1$X$_2$X$_3$WMN, де X$_1$ позначає S або W, X$_2$ позначає S, L або R, та X$_3$ позначає S, D, H, Q або E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі II: RIYPGX$_1$GX$_2$TNYAX$_3$KX$_4$X$_5$G, де X$_1$ позначає D, G, E, Q або V, X$_2$ позначає D або Q, X$_3$ позначає Q, R, H, W, Y або G, X$_4$ позначає F, R або W, та X$_5$ позначає Q, R, K або H (SEQ ID NO: 122); та HVR-H3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі III: ARLLRNX$_1$PGX$_2$SYAX$_3$DY, де X$_1$ позначає Q або K, X$_2$ позначає E, S або A, та X$_3$ позначає M або H (SEQ ID NO: 123), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі IV: RX$_1$SX$_2$SLX$_3$HSNX$_4$YTYLH, де X$_1$ позначає S або T, X$_2$ позначає Q, R або S, X$_3$ позначає V або I, та X$_4$ позначає G, R, W, Q або A (SEQ ID NO: 127); HVR-L2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V: KVSNRX$_1$S, де

X_1 позначає F, R, V або K (SEQ ID NO: 128); та HVR-L3, що містить послідовність: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, що містить послідовність YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2, що містить послідовність RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), та HVR-H3, що містить послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), та включає варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 132 та 136; HVR-H2, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 133, 135, 137, та 141; та HVR-H3, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 126 та 138; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з 130, 139, 142, та 144; HVR-L2, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 131, 134, та 140; та HVR-L3, що містить послідовність SEQ ID NO: 129. Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1, що містить послідовність SEQ ID No: 132; HVR-H2, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 133, 135, та 141; та HVR-H3, що містить послідовність SEQ ID No: 126; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з 130, 142, та 144; HVR-L2, що містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 131 та 134; та HVR-L3, що містить послідовність SEQ ID NO: 129.

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблицях 2A-2C). Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблицях 3A-3C). Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблицях 2A-2C); і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблицях 3A-3C). Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга,

яка містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3, причому антитіло містить HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблицях 2A-2C та 3A-3C).

В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить одну, дві, три або чотири каркасних ділянки, вибраних з VH FR1, VH FR2, VH FR3, та VH FR4, при цьому: VH FR1 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 9-11, VH FR2 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 12 та 13, VH FR3 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 14 та 15, і VH FR4 містить послідовність SEQ ID NO: 16; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить одну, дві, три або чотири каркасних ділянки, вибраних з VL FR1, VL FR2, VL FR3, та VL FR4, при цьому: VL FR1 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 17-20, VL FR2 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 21 та 22, VL FR3 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 23 та 24, і VL FR4 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 25 та 26. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 27-71 та 91; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 92-113 та 118. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблиці 6A); та/або антитіло містить варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблиці 7A). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації: (a) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (b) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (c) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (d) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-

H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (e) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (f) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); або (g) HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх

варіантів реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, HVR-H1 містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2 містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3 містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR-L1 містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2 містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3 містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить ділянки, що визначають комплементарність, за Кабатом (Kabat CDR); та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR за Кабатом. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR за Кабатом; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR за Кабатом. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197); і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR за Кабатом; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR за Кабатом. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); та CDR-H3 за Кабатом, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1,

що містить послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR за Кабатом; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR за Кабатому. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, причому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR за Кабатом; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR за Кабатом. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить CDR-H1, що містить послідовність SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR-H2, що містить послідовність RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); та CDR-H3, що містить послідовність LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); та варіабельна ділянка легкого ланцюга містить CDR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR-L2, що містить послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); та CDR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 27-71 та 91; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 92-113 та 118. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблиці 6A); та/або антитіло містить варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла 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 або AL2p-62 (як вказано в Таблиці 7A). В деяких варіантах реалізації: (a) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53, та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 97; (b) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга

містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 104; (c) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 64; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 108; (d) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 70; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 110; (e) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 71; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 111; (f) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 112; або (g) варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 113. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID No: 146-156. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 146. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 147. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 148. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 149. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 150. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 151. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 152. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 153. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 154. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 155. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить Fc-ділянку, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 156. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 198-213; та/або легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 214-218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 198 та 199; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 200 та 201; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 202 та 203; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 204 та 205; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 206 та 207; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 216. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 208 та 209; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 210 та 211; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 212 та 213; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 217.

В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53, та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 64; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 70; та/або варіабельна ділянка

легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 110. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 71; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 112. В деяких варіантах реалізації, варіабельна ділянка важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 113.

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 27, 56 та 72-90; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 92, 104 та 114-117. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла 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, або AL2p-h90 (як вказано в Таблиці 6A); та/або антитіло містить варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла 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, або AL2p-h90 (як вказано в Таблиці 7A).

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, яке зв'язується з білком TREM2, при цьому антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 198-213; та/або легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 214-218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 198 та 199; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 200 та 201; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 202 та 203; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 204 та 205; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 215. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 206 та 207; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 216. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 208 та 209; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 210 та 211; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 218. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 212 та 213; та легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 217.

В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло належить до класу IgG, класу IgM, або класу IgA. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло належить до класу IgG та має ізотип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло містить одну або несколько амінокислотних замін на Fc-ділянці в положенні залишку, вибраного з групи, що складається з: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, та будь-якої їх комбінації, при цьому нумерація залишків відповідає схемі нумерації EU або Кабата. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації: (a) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L243A, L235A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (b) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (c) Fc-ділянка містить

амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (d) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S, та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (e) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (f) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (g) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (h) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях S267E та L328F, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (i) Fc-ділянка містить амінокислотну заміну в положенні C127S, при цьому нумерація положення залишку відповідає схемі нумерації EU; (j) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E345R, E430G та S440Y, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; або (k) Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 146-156. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 146. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 147. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 148. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 149. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 150. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 151. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 152. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 153. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 154. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 155. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 156.

В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, білок TREM2 є білком людини. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, білок TREM2 є білком дикого типу. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, білок TREM2 є природним варіантом. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло є фрагментом антитіла, який зв'язується з одним чи декількома людськими білками, вибраними з групи, що складається з TREM2 людини, природного варіанта TREM2 людини, та варіанта ураженого хворобою (disease variant) TREM2 людини, і необов'язково, при цьому фрагмент антитіла є зшитим з другим фрагментом антитіла, який зв'язується з одним чи декількома людськими білками, вибраними з групи, що складається з TREM2 людини, природного варіанта TREM2 людини, та варіанта ураженого хворобою TREM2 людини. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, фрагмент є Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')2-, Fv- або scFv-фрагментом. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло є моноклональним антитілом. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло є гуманізованим антитілом.

В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло є біспецифічним антитілом, яке розпізнає перший антиген та другий антиген, при цьому перший антиген є TREM2 людини або його природним варіантом, і другий антиген є: (a) антигеном, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр; (b) антигеном, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, вибраним з групи, що складається з рецептора трансферину (TR), рецептора інсуліну (HIR), рецептора інсуліноподібного фактора росту (IGFR), білків 1 та 2, споріднених рецептору ліпопротеїну низької густини (LPR-1 та -2), рецептора дифтерійного токсину, CRM197, однодоменного антитіла лами, TMEM 30(A), домену білкової трансдукції, TAT, Syn-B, пенетратину, поліаргінінового пептиду, ангіопептиду, та ANG1005; (c) патогенним агентом, вибраним з групи, що складається з патогенних пептидів або білків, або патогенних нуклеїнових кислот, при цьому патогенні нуклеїнові кислоти є антисмисловою РНК з експансією повторів GGCCCC (G2C4),

патогенні білки вибирають з групи, що складається з бета-амілоїду, олігомерного бета-амілоїду, бета-амілоїдних бляшок, білка-попередника амілоїду або його фрагментів, тау-білка (Tau), IAPP (острівцевий амілоїдний поліпептид), альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, C9orf72 (відкрита рамка зчитування 72 хромосоми 9), білка c9RAN, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, атаксину 1, атаксину 2, атаксину 3, атаксину 7, атаксину 8, атаксину 10, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, імуноглобуліну легкого ланцюга AL, білка S-IBM, продуктів трансляції, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN), пептидів з дипептидними повторами (DPR), пептидів з повторами гліцин-аланін (GA), пептидів з повторами гліцин-пролін (GP), пептидів з повторами гліцин-аргінін (GR), пептидів з повторами пролін-аланін (PA), убіквітину, та пептидів з повторами пролін-аргінін (PR); (d) лігандами та/або білками, експресованими на імунних клітинах, при цьому ліганди та/або білки вибирають з групи, що складається з 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 та фосфатидилсерину; та (e) білком, ліпідом, полісахаридом або гликоліпідом, що експресуються на одній чи декількох пухлинних клітинах. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло специфічно зв'язується як з TREM2 людини, так і з TREM2 яванського макака. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло має константу дисоціації (K_D) з TREM2 людини та/або TREM2 яванського макака, яка принаймні в 1 раз нижче значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; або принаймні в 1 раз нижче значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло має константу дисоціації (K_D) з TREM2 людини, яка має значення в діапазоні від приблизно 9 мкМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ, причому K_D визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло має константу дисоціації (K_D) з TREM2 яванського макака, яка має значення в діапазоні від приблизно 50 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ, причому K_D визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло зв'язується з первинними імунними клітинами людини з афінністю, яка принаймні в 10 разів вище значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; або принаймні в 10 разів вище значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло збирається в кластери та активує сигналізацію TREM2 в кількості, яка принаймні в 1 раз більше значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; або принаймні в 1 раз більше значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло підвищує виживаність імунних клітин in vitro більшою мірою, ніж анти-TREM2 антитіло, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; або більшою мірою, ніж анти-TREM2 антитіло, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло має період напіввиведення in vivo, який є меншим, ніж для людського контрольного антитіла IgG1. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло знижує рівні в плазмі розчинного

TREM2 in vivo на величину, принаймні на 25 % більшу, ніж для людського контрольного антитіла IgG1. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло знижує рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo шляхом блокування розщеплення, шляхом інгібування однієї чи декількох металопротеаз, та/або шляхом індукування інтерналізації. В деяких варіантах реалізації, розчинний TREM2 знижується на будь-яке значення з приблизно 10, 20, 30, 40 або 50 %. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло конкурує з одним чи декількома антитілами, вибраними з групи, що складається з 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, та будь-якої їх комбінації, за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й антитіло, вибране з групи, що складається з: 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, та AL2p-h90. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло зв'язується з одним чи декількома амінокислотами з амінокислотних залишків 149-157 в SEQ ID NO: 1. В деяких варіантах реалізації, які можуть бути об'єднані з будь-якими з попередніх варіантів реалізації, антитіло зв'язується з одним чи декількома амінокислотними залишками, вибраними з групи, що складається з E151, D152 та E156 в SEQ ID NO: 1.

Інші аспекти цього винаходу стосуються виділеної нуклеїнової кислоти, що містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло за будь-яким з попередніх варіантів реалізації. Інші аспекти цього винаходу стосуються вектора, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з попередніх варіантів реалізації. Інші аспекти цього винаходу стосуються виділеної клітини-хазяїна, що містить вектор за будь-яким з попередніх варіантів реалізації. Інші аспекти цього винаходу стосуються способу продукування антитіла, що зв'язується з TREM2, який включає культивування клітин за будь-яким з попередніх варіантів реалізації таким чином, щоб продукувалося антитіло. В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає виділення антитіла, продукованого клітиною. Інші аспекти цього винаходу стосуються виділеного антитіла, яке зв'язується з TREM2, продукованого способом за будь-яким з попередніх варіантів реалізації. Інші аспекти цього винаходу стосуються фармацевтичної композиції, що містить антитіло за будь-яким з попередніх варіантів реалізації та фармацевтично прийнятний носій.

Інші аспекти цього винаходу стосуються способу запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з хворобою, розладом або ураженням, вибраним з групи, що складається з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, хвороби Насу-Хакола, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, розсіяного склерозу, хронічного коліту, неспецифічного виразкового коліту та раку, який включає введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості антитіла згідно з попередніми варіантами реалізації. В деяких варіантах реалізації, зазначена хвороба, розлад або ураження є хворобою Альцгеймера.

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіла, що містить Fc-ділянку, при цьому антитіло містить амінокислотну заміну в положенні E430G та одну чи декілька амінокислотних замін на Fc-ділянці в положенні залишку, вибраного з групи, що складається з: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, та будь-якої їх комбінації, причому нумерація залишків відповідає схемі нумерації EU або Кабата. В деяких варіантах реалізації: (a) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L243A, L235A та P331S, при цьому нумерація

положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (b) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (c) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (d) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (e) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (f) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; (g) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; або (of) (h) Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 146-156. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L243A, L235A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка підвищує утворення кластерів без активації комплементу у порівнянні з відповідним антитілом, що містить Fc-ділянку, яка не містить амінокислотних замін. В деяких варіантах реалізації, антитіло індукує одну чи декілька активностей мішені, специфічно зв'язуваної антитілом. В деяких варіантах реалізації, антитіло зв’язується з TREM2.

Слід розуміти, що будь-яка одна, деякі, або всі характеристики різних варіантів реалізації, описаних в цьому документі, можуть бути об'єднані з утворенням інших варіантів реалізації цього винаходу. Ці та інші аспекти винаходу будуть очевидними для фахівця в даній галузі техніки. Ці та інші варіанти реалізації винаходу додатково описані в наведеному нижче детальному описі.

Короткий опис графічних матеріалів

На Фіг. 1A продемонстрована підвищена агоністична активність Fc-варіанта анти-TREM2 антитіла. Люциферазна активність після 6-годинної культури з Fc-варіантами анти-TREM2 антитіла. Фіг. 1B демонструє підвищену агоністичну активність Fc-варіанта анти-TREM2 антитіла. Люциферазна активність після 6-годинної спільної культури Fc-варіанта антитіла з BWZ репортерними клітинами та клітинами THP-1 у співвідношенні 1:1.

Фіг. 2A демонструє відкладання C3b, індуковане Fc-варіантом анти-TREM2 антитіла. Кратність змін відкладання C3b Fc-варіантами AL2p на клітинній лінії HEK, що експресує TREM2, у порівнянні з людським антитілом IgG1 ізотипівого контролю при 10 мкг/мл. Фіг. 2B демонструє відкладання C3b, індуковане Fc-варіантом анти-TREM2 антитіла. Кратність змін відкладання C3b варіантами AL2p зі зрілою афінністю з переліченими мутаціями Fc у порівнянні з їх вихідним Fc-варіантом IgG1.

Фіг. 3A демонструє підвищену активність розчинного анти-TREM2 антитіла. Фіг. 3B демонструє підвищену активність іммобілізованих на планшеті анти-TREM2 антитіл. Фіг. 3C демонструє репортерну активність іммобілізованих на планшеті анти-TREM2 антитіл зі зрілою афінністю при 5 мкг/мл (сірі стовпчики) у порівнянні з вихідним гуманізованим антитілом Alp2-h50 (h50), вихідним гуманізованим антитілом AL2p-77 (h77), та клонами вихідного мишачого антитіла AL2p (вихідний варіант AL2p msIgG1) (чорні стовпчики). Клони в сірих стовпчиках з чорними контурами є варіантами антитіла AL2p-h50, що містять різні амінокислотні заміни.

Фіг. 4A демонструє підвищену активність розчинного анти-TREM2 антитіла. Фіг. 4B демонструє підвищену активність іммобілізованого на планшеті анти-TREM2 антитіла.

Фіг. 5A демонструє sTREM2, секретований протягом 48 год. первинними людськими дендритними клітинами донора 534 при інкубації з анти-TREM2 або контрольними антитілами. Фіг. 5B демонструє sTREM2, секретований протягом 48 год. первинними людськими дендритними клітинами донора 535 при інкубації з анти-TREM2 або контрольними антитілами.

Фіг. 6A демонструє відсутність змін чисельності клітин при інкубації первинних людських дендритних клітин донора 534 з анти-TREM2 або контрольними антитілами. Фіг. 6B демонструє відсутність змін чисельності клітин при інкубації первинних людських дендритних клітин донора 535 з анти-TREM2 або контрольними антитілами.

Фіг. 7A демонструє sTREM2 плазми в % від базового рівня після разової ін'єкції 15 мг/кг TREM2 антитіл AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1 або контролю huIgG1. Фіг. 7B демонструє sTREM2 плазми в % від базового рівня після разової ін'єкції 15 мг/кг TREM2 антитіл AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG або контролю huIgG1. Фіг. 7C демонструє sTREM2 плазми в % від базового рівня після разової ін'єкції 15 мг/кг TREM2 антитіл AL2p-61 huIgG1 PSEG, AL2p-47 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 або контролю huIgG1. Фіг. 7D демонструє sTREM2 плазми в нг/мл після разової ін'єкції 20 мг/кг TREM2 антитіл AL2p msIgG1, T21-9 msIgG1 або контролю msIgG1.

Фіг. 8A та Фіг. 8B зображують підвищену життєздатність (як підвищення клітинного АТФ) після стимуляції первинних людських макрофагів (Фіг. 8A) або людських первинних дендритних клітин (Фіг. 8B) від одного донора іммобілізованими на планшеті TREM2 антитілами у порівнянні з контрольним IgG протягом 48 годин. Фіг. 8C, Фіг. 8D, Фіг. 8E, та Фіг. 8F зображують підвищену життєздатність (як підвищення клітинного АТФ) після стимуляції первинних людських дендритних клітин двох донорів (Фіг. 8C та Фіг. 8D) або людських первинних макрофагів двох донорів (Фіг. 8E та Фіг. 8F) розчинним AL2p-58 huIgG1 у порівнянні з контрольними людськими IgG1 протягом 48 годин.

Фіг. 9 демонструє вестерн-блотинг фосфорилування Dap12 перитонеальних макрофагів після введення мишам дикого типу (WT) або мишам TREM2 Bac-Tg AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG або контрольного huIgG1. Клітинні лізати імунопреципітували анти-TREM2; верхня серія смуг демонструє забарвлення антитілом фосфотирозину, і нижня серія демонструє загальні рівні TREM2 людини.

Детальний опис суті винаходу

Загальні методики

Способи та процедури, описані чи згадувані в цьому документі, як правило, добре зрозумілі фахівцям в цій галузі техніки та звичайно використовуються із застосуванням звичайної методології, такої як, наприклад, широко використовувана методологія, описана в Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); серія 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, та 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 et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan et al., 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); Antibodies (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); та Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

Визначення

У значені, що використовується в цьому документі, термін “запобігання” включає забезпечення профілактики по відношенню до проявів або рецидивування конкретного захворювання, розладу або стану у індивідуума. Індивідуум може бути схильним до, сприйнятливим до конкретної хвороби, розладу або стану, або мати ризик розвитку такої хвороби, розладу або стану ще до встановлення діагнозу хвороби, розладу або стану.

У значені, що використовується в цьому документі, індивідуум “з ризиком” розвитку конкретної хвороби, розладу або стану може мати або не мати детектовану хворобу або симптоми хвороби, і може мати або не мати прояви детектованої хвороби або симптомів хвороби до проведення способів лікування, описаних в цьому документі. “З ризиком” означає, що індивідуум має один чи декілька факторів ризику, які є вимірюваними параметрами, що

корелюють з розвитком конкретної хвороби, розладу або стану, як відомо фахівцям. Індивідуум, що має один чи декілька таких факторів ризику, має більш високу вірогідність розвитку конкретної хвороби, розладу або стану, ніж індивідуум без одного чи декількох таких факторів ризику.

У значені, що використовується в цьому документі, термін “лікування” стосується клінічного втручання, націленого на зміну природного ходу подій для індивідуума, який отримує лікування в ході клінічної патології. Бажані ефекти лікування включають зниження швидкості прогресування, поліпшення або полегшення патологічного стану, та ремісію або поліпшений прогноз конкретної хвороби, розладу або стану. “Лікування” індивідуума є успішним, наприклад, якщо один чи декілька симптомів, пов’язаних з конкретною хворобою, розладом або станом, пом'якшуються або усуваються.

“Ефективна кількість” стосується принаймні кількості, ефективної, в дозуваннях та протягом періодів часу, необхідних для досягнення бажаного терапевтичного або профілактичного результату. Ефективна кількість може бути забезпечена за одно чи декілька введень. Ефективна кількість в цьому документі може змінюватися в залежності від таких факторів, як хворобливий стан, вік, стать та вага індивідуума, та здатності лікування викликати бажану відповідь у індивідуума. Ефективна кількість є також такою, при якій терапевтично корисні ефекти перевищують будь-яку токсичну або шкідливу дію лікування. Для профілактичного застосування, корисні або бажані результати включають такі результати, як усунення або зниження ризику, ослаблення тяжкості, або затримка початку прояву хвороби, включаючи біохімічні, гістологічні та/або поведінкові симптоми хвороби, її ускладнення та проміжні патологічні фенотипи, спостережувані в ході розвитку хвороби. Для терапевтичного застосування, корисні або бажані результати включають клінічні результати, такі як зменшення одного чи декількох симптомів, спричинених хворобою, підвищення якості життя хворих осіб, зменшення дози інших лікарських препаратів, потрібних для лікування хвороби, підсилення дії іншого лікарського препарату, таке як шляхом спрямованої доставки, уповільнення прогресування хвороби, та/або збільшення виживаності. Ефективна кількість лікарського препарату, сполуки, або фармацевтичної композиції є кількістю, достатньою для проведення профілактичного або терапевтичного лікування, прямо чи опосередковано. Як вважається в клінічному контексті, ефективна кількість лікарського препарату, сполуки, або фармацевтичної композиції може досягатися або не досягатися у поєднанні з іншим лікарським препаратом, сполукою, або фармацевтичною композицією. Таким чином, “ефективна кількість” може розглядатися в контексті введення одного чи декількох терапевтичних агентів, і окремий агент може вважатися уведеним в ефективній кількості, якщо, у поєднанні з одним чи декількома іншими агентами, бажаний результат може бути досягнутий або досягається.

“Індивідуум” в цілях лікування, запобігання, або зниження ризику стосується будь-якої тварини, класифікованої як ссавець, включаючи людей, свійських та сільськогосподарських тварин, та тварин в зоопарках, спортивних тварин або хатніх тварин, таких як собаки, коні, кролики, велика рогата худоба, свині, хом'ячки, піщанки, миші, тхори, щури, кішки тощо. В деяких варіантах реалізації, індивідуум є людиною.

У значені, що використовується в цьому документі, уведення “у поєднанні” з іншою сполукою або композицією включає одночасне уведення та/або уведення в інший час. Уведення у поєднанні також охоплює уведення у вигляді спільної композиції або уведення у вигляді окремих композицій, в тому числі, з різними частотами або інтервалами введення доз, та з використанням одного й того самого шляху введення або різних шляхів введення.

Термін “імуноглобулін” (Ig) використовується в цьому документі взаємозамінно з “антитілом”. Термін “антитіло” використовується в цьому документі в найширшому сенсі та конкретно охоплює моноклональні антитіла, поліклональні антитіла, мультиспецифічні антитіла (наприклад, біспецифічні антитіла), утворені з принаймні двох інтактних антитіл, та фрагменти антитіл, за умови, що вони демонструють бажану біологічну активність.

Основна 4-ланцюгова частина антитіла є гетеротетрамерним глікопротеїном, який складається з двох ідентичних легких (L) ланцюгів та двох ідентичних важких (H) ланцюгів. При спарюванні V_H та V_L утворюється один антигензв'язуючий сайт. Структура та властивості різних класів антитіл описані, наприклад, в Basic and Clinical Immunology, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, стр. 71 та Глава 6.

L-ланцюг будь-якого виду хребетних може бути віднесений до одного з двох чітко розрізнюваних типів, позначуваних каппа (“κ”) та лямбда (“λ”), на підставі амінокислотних послідовностей їх константних доменів. В залежності від амінокислотної послідовності константного домену їх важких ланцюгів (CH), імуноглобуліни можуть бути віднесені до різних класів або ізотипів. Існує п'ять класів імуноглобулінів: IgA, IgD, IgE, IgG, та IgM, які мають важкі

ланцюги, позначені альфа (“α”), дельта (“δ”), епсілон (“ε”), гамма (“γ”) та мю (“μ”), відповідно. Класи γ та α додатково діляться на підкласи (ізотипи) на підставі відносно невеликих розбіжностей в послідовностях та функції CH, наприклад, люди експресують такі підкласи: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, та IgA2. Структури субодиниць та тривимірні конфігурації різних класів імуноглобулінів добре відомі та описані загалом, наприклад, в Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

“Нативні антитіла” є звичайно гетеротетрамерними глікопротеїнами, приблизно 150000 дальтон, які складаються з двох ідентичних легких (L) ланцюгів та двох ідентичних важких (H) ланцюгів. Кожен легкий ланцюг зв'язаний з важким ланцюгом одним ковалентним дисульфідним зв'язком, в той час як число дисульфідних зв'язків між важкими ланцюгами відрізняється для різних ізотипів імуноглобулінів. Кожен важкий та легкий ланцюги також має розташовані з рівномірними проміжками внутрішньоланцюгові дисульфідні місточки. Кожен важкий ланцюг має на одному кінці варіабельний домен (V_H), за яким йде ряд константних доменів. Кожен легкий ланцюг має варіабельний домен на одному кінці (V_L) та константний домен на іншому його кінці; константний домен легкого ланцюга прилягає до першого константного домену важкого ланцюга, і варіабельний домен легкого ланцюга прилягає до варіабельного домену важкого ланцюга. Вважається, що конкретні амінокислотні залишки утворюють поверхню розділу між варіабельними доменами легкого ланцюга та важкого ланцюга.

“Виділене” антитіло, таке як виділене анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, було ідентифіковано, відокремлено та/або видобуто з компонента середовища, в якому воно було продуковано (наприклад, природним шляхом або рекомбінантно). Краще, виділений поліпептид не зв'язаний з усіма іншими забруднюючими компонентами з середовища його продукування. Забруднюючі компоненти з середовища його продукування, такі як утворювані рекомбінантними трансфекованими клітинами, є матеріалами, які будуть звичайно перешкоджати дослідницькому, діагностичному або терапевтичному застосуванню антитіла, і можуть містити ферменти, гормони, та інші білкові або небілкові розчинені речовини. В кращих варіантах реалізації, поліпептид буде очищений: (1) до більш ніж 95 % мас. антитіла при визначенні, наприклад, методом Лоурі, та в деяких варіантах реалізації, до більш ніж 99 % мас.; (2) до ступеня, достатнього для одержання принаймні 15 залишків N-кінцевої або внутрішньої амінокислотної послідовності при використанні секвенатора з обертовим стаканом, або (3) до гомогенності за методом ДСН-ПААГ в невідновних або відновних умовах з використанням забарвлення кумасі блакитним або, краще, сріблом. Виділене антитіло включає антитіло in situ в рекомбінантних Т-клітинах, оскільки принаймні один компонент природного середовища антитіла не буде присутнім. Звичайно, однако, виділений поліпептид або антитіло будуть одержані за допомогою принаймні однієї стадії очищення.

“Варіабельна область” або “варіабельний домен” антитіла, такого як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, стосується амінокінцевих доменів важкого або легкого ланцюга антитіла. Варіабельні домени важкого ланцюга та легкого ланцюга можуть бути позначені “V_H” та “V_L”, відповідно. Ці домени є звичайно найбільш варіабельними частинами антитіла (у порівнянні з іншими антитілами цього самого класу) та містять антигензв'язуючі сайти.

Термін “варіабельний” стосується того факту, що послідовності певних сегментів варіабельних доменів в значному ступені відрізняються між антитілами, такими як анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. V-домен опосередковує зв'язування антигену та визначає специфічність конкретного антитіла до його конкретного антигену. Однак, мінливість не розподілена рівномірно по всій довжині варіабельних доменів. Замість цього, вона сконцентрована в трьох сегментах, називаних гіперваріабельними ділянками (HVR) варіабельних доменів як легкого ланцюга, так і важкого ланцюга. Більш висококонсервативні частини варіабельних доменів називаються каркасними ділянками (FR). Варіабельні домени нативних важкого та легкого ланцюгів містять кожний чотири ділянки FR, які переважно набувають конфігурацію бета-листів, з'єднаних трьома HVR, які утворюють з’єднувальні петлі і в деяких випадках утворюють частину структури бета-листів. HVR в кожному ланцюзі утримуються на близькій відстані одна до одної каркасними ділянками і, разом з HVR іншого ланцюга, беруть участь в утворенні антигензв'язуючого сайта антитіл (див. Kabat et al., Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Константні домени не беруть безпосередньої участі в зв’язуванні антитіла з антигеном, але виявляють різні ефекторні функції, такі як участь антитіла в антитілозалежній клітинній токсичності.

Термін “моноклональне антитіло” у значенні, що використовується у цьому документі, стосується антитіла, такого як моноклональне анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, одержане з популяції по суті гомогенних антитіл, тобто, індивідуальні антитіла, що складають

популяцію, є ідентичними, за винятком можливих природних мутацій та/або посттрансляційних модифікацій (наприклад, ізомеризації, амідування і т.д.), які можуть бути присутніми в незначній кількості. Моноклональні антитіла є високоспецифічними, будучи націленими на один антигенний сайт. На відміну від препаратів поліклональних антитіл, які типово включають різні антитіла, спрямовані проти різних детермінант (епітопів), кожне моноклональне антитіло спрямовано проти одного детермінанта антигену. На додаток до їх специфічності, моноклональні антитіла мають ту перевагу, що вони синтезуються гібридомною культурою, незабрудненою іншими імуноглобулінами. Визначення "моноклональний" вказує на характер антитіла як одержаного з по суті гомогенної популяції антитіл, і не передбачає вимоги продукування антитіла яким-небудь конкретним способом. Наприклад, моноклональні антитіла для використання згідно з даним винаходом можуть бути приготовлені різними методами, включаючи, наприклад, спосіб гібридом (наприклад, Kohler and Milstein, Nature, 256:495-97 (1975); Hongo et al., Hybridoma, 14 (3):253-260 (1995), Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling et al., в: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), методи рекомбінантних ДНК (див., наприклад, патент США № 4816567), технології фагового дисплея (див., наприклад, Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 101(34):12467-472 (2004); та Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2):119-132 (2004), технології презентування дріжджами (див., наприклад, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, та Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013), та технології продукування людських або людиноподібних антитіл у тварин, що мають частину або усі локуси імуноглобуліну людини або гени, що кодують послідовності людського імуноглобуліну (див., наприклад, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90:2551 (1993); Jakobovits et al., Nature 362:255-258 (1993); Bruggemann et al., Year in Immunol. 7:33 (1993); патенти США №№ 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; та 5661016; Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368:856-859 (1994); Morrison, Nature 368:812-813 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnol. 14:845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14:826 (1996); та Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995).

Терміни "повнорозмірне антитіло", "інтактне антитіло" або "цільне антитіло" використовуються взаємозамінно по відношенню до антитіла, такого як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, в його по суті інтактній формі, на відміну від фрагмента антитіла. Конкретніше, цільні антитіла включають антитіла з важкими та легкими ланцюгами, включаючи Fc-ділянку. Константні домени можуть бути константними доменами з нативними послідовностями (наприклад, людськими константними доменами з нативними послідовностями) або варіантами їх амінокислотних послідовностей. В деяких випадках, інтактне антитіло може мати одну чи декілька ефекторних функцій.

"Фрагмент антитіла" включає частину інтактного антитіла, краще, антигензв'язуючу та/або варіабельну ділянку інтактного антитіла. Приклади фрагментів антитіл включають Fab-, Fab'-, $F(ab')_2$- та Fv-фрагменти; діатела; лінійні антитіла (див. патент США 5641870, Приклад 2; Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)); одноланцюгові молекули антитіл та мультиспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіл.

Папаїновий гідроліз антитіл, таких як анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, дає два ідентичних антигензв'язуючих фрагменти, називаних фрагментами "Fab", та залишковий фрагмент "Fc", назва якого відображає його здатність легко кристалізуватися. Фрагмент Fab складається з повного L-ланцюга разом з доменом варіабельної області H-ланцюга (V_H), та першим константним доменом одного важкого ланцюга (C_H1). Кожен Fab-фрагмент є моновалентним щодо зв'язування антигену, тобто, має один антигензв'язуючий сайт. Обробка антитіла пепсином дає один великий фрагмент $F(ab')_2$, який приблизно відповідає двом дисульфідно зв'язаним Fab-фрагментам, що мають різну антигензв'язуючу активність, та зберігають здатність до перехресного зв'язування антигену. Fab'-фрагменти відрізняються від Fab-фрагментів наявністю декількох додаткових залишків на карбоксильному кінці домену C_H1, включаючи один чи декілька цистеїнів з шарнірної області антитіла. Fab'-SH використовується в цьому документі для позначення Fab', у якому цистеїновий залишок (залишки) константних доменів несе вільну тіольну групу. $F(ab')_2$-фрагменти антитіл спочатку одержували у вигляді пар Fab'-фрагментів з цистеїнами шарніра між ними. Також відомі інші види хімічного зв'язку фрагментів антитіл.

Fc-фрагмент містить карбоксикінцеві ділянки обох H-ланцюгів, утримувані разом дисульфідними зв'язками. Ефекторні функції антитіл визначаються послідовностями Fc-ділянки,

що є областю, яку розпізнають також Fc-рецептори (FcR), присутні на певних типах клітин.

“Fv” є мінімальним фрагментом антитіла, що містить повний антигенрозпізнавальний та - зв'язуючий сайт. Цей фрагмент складається з димеру доменів варіабельних областей одного важкого та одного легкого ланцюгів із сильними нековалентними зв’язками. При укладці цих двох доменів утворюються шість гіперваріабельних петель (по 3 петлі в кожному з H- та L-ланцюгів), амінокислотні залишки яких беруть участь в зв’язуванні антигену та надають антитілу антигензв'язуючої специфічності. Однак, навіть один варіабельний домен (або половина Fv, що містить тільки три HVR, специфічних до антигену) має здатність розпізнавати та зв’язувати антиген, хоча й з меншою афінністю, ніж цілий сайт зв’язування.

“Одноланцюгові Fv”, також скорочено позначувані “sFv” або “scFv”, є фрагментами антитіл, що містять домени VH та VL антитіла, з'єднані в один поліпептидний ланцюг. Краще, поліпептид sFv додатково містить поліпептидний лінкер між V_H- та V_L-доменами, який дозволяє sFv утворювати бажану структуру для зв’язування антигену. Огляд sFv наведений Plückthun в The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-VerLAG-3, New York, pp. 269-315 (1994).

“Функціональні фрагменти” антитіл, таких як анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, містять частину інтактного антитіла, яка звичайно включає антигензв'язуючу ділянку або варіабельну ділянку інтактного антитіла або F-ділянку антитіла, що зберігає або має модифіковану зв'язуючу здатність FcR. Приклади фрагментів антитіл включають лінійне антитіло, одноланцюгові молекули антитіл та мультиспецифічні антитіла, утворені з фрагментів антитіл.

Термін “діатела” стосується малих фрагментів антитіл, одержаних шляхом конструювання sFv-фрагментів (див. попередній абзац) з короткими лінкерами (приблизно 5-10 залишків) між V_H та V_L доменами таким чином, щоб забезпечити міланцюгове, але не внутрішньоланцюгове спарювання V-доменів, з утворенням в результаті бівалентного фрагмента, тобто, фрагмента, що має два антигензв'язуючих сайти. Біспецифічні діатела є гетеродимерами двох “кросинговерних” фрагментів sFv, в яких домени V_H та V_L двох антитіл розташовані в різних поліпептидних ланцюгах. Діатела описані більш докладно, наприклад, в EP 404097; WO 93/11161; Hollinger et al., Proc. Nat’l Acad. Sci. USA 90:6444-48 (1993).

У значені, що використовується в цьому документі, “химерне антитіло” стосується антитіла (імуноглобуліну), такого як химерне анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, у якому частина важкого та/або легкого ланцюга ідентична або гомологічна відповідній послідовності антитіл, які одержані від певного виду або належать до певного класу або підкласу антитіл, в той час як решта ланцюга (ланцюгів) ідентична або гомологічна відповідним послідовностям антитіл, які одержані від іншого виду або належать до іншого класу або підкласу антитіл, а також фрагменти таких антитіл, за умови, що вони виявляють бажану біологічну активність (патент США № 4816567; Morrison et al., Proc. Nat’l Acad. Sci. USA, 81:6851-55 (1984)). Химерні антитіла, цікаві для цього винаходу, включають антитіла PRIMATIZED®, в яких антигензв'язуючу ділянку антитіла одержують з антитіла, продукованого шляхом, наприклад, імунізації макак антигеном, що викликає зацікавлення. У значені, що використовується в цьому документі, “гуманізоване антитіло” використовується як підмножина “химерних антитіл”.

“Гуманізовані” форми антитіл, що не належать людині (наприклад, мишачих), таких як гуманізовані форми анти-TREM2 антитіл за даним винаходом, є химерними антитілами, що містять мінімальну послідовність, одержану з нелюдського імуноглобуліну. В одному варіанті реалізації, гуманізоване антитіло є людським імуноглобуліном (антитіло-реципієнт), у якому залишки з HVR реципієнта замінені на залишки з HVR виду, який не є людиною (донорське антитіло), такого як миша, щур, кролик або примат, який не є людиною, що має бажану специфічність, афінність та/або функціональну активність. В деяких випадках, залишки FR людського імуноглобуліну заміняють на відповідні залишки, що не належать людині. Крім того, гуманізовані антитіла можуть містити залишки, відсутні в антитілі-реципієнті або донорському антитілі. Ці модифікації можуть бути проведені для додаткового поліпшення характеристик антитіла, таких як афінність зв’язування. Загалом, гуманізоване антитіло буде містити по суті повністю принаймні один, і типово два, варіабельних домени, в яких всі або по суті всі гіперваріабельні петлі відповідають петлям послідовності нелюдського імуноглобуліну, та всі або по суті всі FR-ділянки належать до послідовності людського імуноглобуліну, хоча FR-ділянки можуть включати одну чи декілька індивідуальних замін FR-залишків, які поліпшують характеристики антитіла, такі як афінність зв’язування, ізомеризація, імуногенність тощо. Число таких амінокислотних замін в FR типово не перевищує 6 в H-ланцюзі, і в L-ланцюзі складає не більше 3. Гуманізоване антитіло необов’язково буде також містити принаймні частину константної області імуноглобуліну (Fc), типово, людського імуноглобуліну. Додаткові подробиці

наведені, наприклад, в Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); та Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992). Див. також, наприклад, 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); і патенти США №№ 6982321 та 7087409.

"Людське антитіло" є антитілом, що має амінокислотну послідовність, яка відповідає антитілу, такому як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, продуковане людиною та/або приготовлене з використанням будь-яких методів одержання людських антитіл, як розкрито в цьому документі. Це визначення людського антитіла прямо виключає гуманізоване антитіло, яке містить антигензв'язуючі залишки, що не належать людині. Людські антитіла можуть бути одержані з використанням різних методів, відомих фахівцям, включаючи бібліотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991). Також доступні для одержання людських моноклональних антитіл способи, описані в Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991). Див. також van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001). Людські антитіла можуть бути одержані шляхом введення антигену трансгенній тварині, модифікованій для продукування таких антитіл у відповідь на антигенний стимул, але із заблокованими ендогенними локусами, наприклад, імунізованим ксеномишам (див., наприклад, патенти США №№ 6075181 та 6150584, що стосуються технології XENOMOUSE™). Див. також, наприклад, Li et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006), що стосується людських антитіл, генерованих за допомогою технології людської В-клітинної гібридоми. Альтернативно, людські антитіла також можуть бути одержані шляхом використання бібліотек дріжджів та способів, розкритих, наприклад, в WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; та Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013).

Термін "гіперваріабельна ділянка", "HVR", або "HV", при використанні в цьому документі, стосується областей варіабельного домену антитіла (antibody-variable domain), такого як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, які є гіперваріабельними за послідовностями та/або утворюють структурно визначені петлі. Як правило, антитіла містять шість HVR; три в VH (H1, H2, H3), та три в VL (L1, L2, L3). В нативних антитілах, H3 та L3 демонструють найбільшу різноманітність з шести HVR, і H3, зокрема, як вважають, відіграє унікальну роль в наданні антитілам тонкої специфічності. Див., наприклад, Xu et al., Immunity 13:37-45 (2000); Johnson and Wu в Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Дійсно, природні антитіла верблюдових, які складаються тільки з важкого ланцюга, є функціональними та стабільними за відсутності легкого ланцюга. Див., наприклад, Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448 (1993) та Sheriff et al., Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996).

Використовується ряд визначень HVR, які включені до цього документу. В деяких варіантах реалізації, HVR можуть бути областями, що визначають комплементарність (CDR), за Кабатом (Kabat), основаними на мінливості послідовностей та тими, що використовуються найчастіше (Kabat et al., вище). В деяких варіантах реалізації, HVR можуть бути CDR за Чотіа (Chothia). Система Чотіа відрізняється використанням розташування структурних петель (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). В деяких варіантах реалізації, HVR можуть бути HVR згідно AbM. AbM HVR є компромісом між CDR за Кабатом та структурними петлями Чотіа, та використовуються в програмі моделювання антитіл AbM фірми Oxford Molecular. В деяких варіантах реалізації, HVR можуть бути "контактними" HVR. "Контактні" HVR основані на аналізі доступних структур складних кристалів. Залишки кожного з цих HVR зазначені нижче.

Петля	Кабат	AbM	Чотіа	Контактні
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32	H30-H35B (нумерація за Кабатом)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (нумерація за Чотіа)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

HVR можуть включати "розширений HVR" (extended HVR) у такий спосіб: 24-36 або 24-34 (L1), 46-56 або 50-56 (L2), та 89-97 або 89-96 (L3) в VL, та 26-35 (H1), 50-65 або 49-65 (кращий варіант реалізації:) (H2), та 93-102, 94-102, або 95-102 (H3) в VH. Залишки варіабельного домену пронумеровані згідно з Kabat et al., вище, для кожного з цих визначень розширених HVR.

“Каркасні” або “FR” залишки є залишками варіабельного домену, відмінні від залишків HVR, як було визначено в цьому документі.

Фрази “нумерація залишків варіабельного домену за Кабатом” або “нумерація положення амінокислот за Кабатом”, та їх варіанти, стосуються системи нумерації, що використовується для варіабельних доменів важкого ланцюга або варіабельних доменів легкого ланцюга антитіл, описаних в Kabat et al., вище. При використанні цієї системи нумерації, фактична лінійна амінокислотна послідовність може містити меншу кількість або додаткові амінокислоти, що відповідає скороченню, або вставленню в, FR або HVR варіабельного домену. Наприклад, варіабельний домен важкого ланцюга може включати вставку однієї амінокислоти (залишок 52a згідно з Кабатом) після залишку 52 H2 та вставлені залишки (наприклад, залишки 82a, 82b, та 82c і т.д. згідно з Кабатом) після залишку 82 важкого ланцюга FR. Нумерація залишків за Кабатом може бути визначена для цього антитіла шляхом вирівнювання областей гомології послідовності антитіла зі “стандартною” послідовністю, пронумерованою за Кабатом.

Система нумерації за Кабатом, як правило, використовується при зазначенні залишку в варіабельному домені (приблизно залишки 1-107 легкого ланцюга та залишки 1-113 важкого ланцюга) (наприклад, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). “Система нумерації за EU або Кабатом” або “індекс EU”, як правило, використовується при зазначенні залишку в константній області важкого ланцюга імуноглобуліну (наприклад, індекс EU, описів в Kabat et al., вище). “Індекс EU за Кабатом” стосується нумерації залишків людського антитіла IgG1 EU. Зазначення номерів залишків в варіабельному домені антитіл означають нумерацію залишків згідно системі нумерації Кабата. Зазначення номерів залишків в константному домені антитіл означають нумерацію залишків за системою нумерації EU або Кабата (наприклад, див. публікацію патенту США № 2010-280227).

“Людський каркас-акцептор” у значенні, що використовується у цьому документі, є каркасом, що містить амінокислотну послідовність каркаса VL або VH, одержану з каркаса людського імуноглобуліну або людського консенсусного каркаса. Людський каркас-акцептор, “одержаний з” каркаса людського імуноглобуліну або людського консенсусного каркаса, може містити ту ж саму його амінокислотну послідовність, або ж він може містити задані зміни амінокислотної послідовності. В деяких варіантах реалізації, число заданих амінокислотних змін складає 10 чи менше, 9 чи менше, 8 чи менше, 7 чи менше, 6 чи менше, 5 чи менше, 4 чи менше, 3 чи менше, або 2 чи менше. В тих випадках, коли задані амінокислотні зміни присутні в VH, краще, такі зміни розташовані тільки в трьох, двох або одному з положень 71H, 73H та 78H; наприклад, амінокислотними залишками в цих положеннях можуть бути 71A, 73T та/або 78A. В одному варіанті реалізації, людський каркас-акцептор VL є ідентичним за послідовністю з каркасною послідовністю VL людського імуноглобуліну або людською консенсусною каркасною послідовністю.

“Людський консенсусний каркас” є каркасом, який представляє амінокислотні залишки, найчастіше присутні в вибраних каркасних послідовностях VL або VH людського імуноглобуліну. Як правило, вибір послідовностей VL або VH людського імуноглобуліну проводять з підгрупи послідовностей варіабельного домену. Як правило, підгрупа послідовностей є підгрупою згідно Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Приклади включають для VL підгрупу, яка може бути підгрупою каппа I, каппа II, каппа III або каппа IV, як в Kabat et al., вище. Додатково, для VH, підгрупа можуть бути підгрупою I, підгрупою II або підгрупою III, як в Kabat et al., вище.

“Амінокислотна модифікація” в визначеному положенні, наприклад, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, стосується заміни або делеції певного залишку, або інсерції принаймні одного амінокислотного залишку поряд з визначеним залишком. Інсерція “поряд” з визначеним залишком означає інсерцію на відстані від одного до двох залишків від нього. Інсерція може бути N-кінцевою або C-кінцевою по відношенню до певного залишку. Краща амінокислотна модифікація в цьому документі є заміною.

Антитіло “зі зрілою афінністю”, таке як анти-TREM2 антитіло зі зрілою афінністю за даним винаходом, є антитілом з одним чи декількома змінами в одному чи декількох його HVR, які приводять до підвищення афінності антитіла до антигену, у порівнянні з вихідним антитілом, не що має такої зміни (змін). В одному варіанті реалізації, антитіло зі зрілою афінністю має наномолярну або навіть пікомолярну афінність до антигену-мішені. Антитіла зі зрілою афінністю одержують з використанням процедур, відомих фахівцям. Наприклад, Marks et al., Bio/Technology 10:779-783 (1992) описує визрівання афінності шляхом перетасовки VH- та VL-доменів. Неспецифічний мутагенез HVR та/або каркасних залишків описаний, наприклад, в: Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169:147-155 (1995);

Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); та Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992).

У значені, що використовується в цьому документі, термін “специфічно розпізнає” або “специфічно зв’язується” стосується вимірних та відтворюваних взаємодій, таких як притягання або зв'язування між мішенню та антитілом, такі як між анти-TREM2 антитілом та TREM2, яке дозволяє визначати присутність мішені в присутності гетерогенної популяції молекул, включаючи біологічні молекули. Наприклад, антитіло, таке як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, яке специфічно або краще зв’язується з мішенню або епітопом, є антитілом, яке зв’язує цю мішень або епітоп з більшою афінністю, авідністю, легше, та/або на більш тривалий період часу, ніж воно зв’язується з іншими мішенями або іншими епітопами мішені. Це визначення також передбачає, що, наприклад, антитіло (або фрагмент), яке специфічно або краще зв’язується з першою мішенню, може специфічно або краще зв’язуватися з другою мішенню або не зв’язуватися з нею. По суті, “специфічне зв’язування” або “краще зв’язування” не потребує обов’язково (хоча воно може включати) виключного зв’язування. Антитіло, яке специфічно зв’язується з мішенню, може мати константу асоціації, рівну принаймні приблизно 10^3 M^{-1} або 10^4 M^{-1}, інколи приблизно 10^5 M^{-1} або 10^6 M^{-1}, в інших випадках приблизно 10^6 M^{-1} або 10^7 M^{-1}, приблизно від 10^8 M^{-1} до 10^9 M^{-1}, або від приблизно 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} або вище. Різні формати імуноаналізів можуть бути використані для вибору антитіл, специфічно імунореактивних по відношенню до конкретного білка. Наприклад, твердофазові ІФА-імуноаналізи звичайно використовуються для вибору моноклональних антитіл, специфічно імунореактивних по відношенню до білка. Див., наприклад, Harlow and Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, де описані формати та умови імуноаналізів, які можуть бути використані для визначення специфічної імунореактивності.

У значені, що використовується в цьому документі, “взаємодія” між білком TREM2 та другим білком охоплює, без обмежень, білок-білкові взаємодії, фізичні взаємодії, хімічні взаємодії, зв’язування, ковалентне зв'язування та іонне зв’язування. У значені, що використовується в цьому документі, антитіло “інгібує взаємодію” між двома білками, коли антитіло порушує, ослаблює або повністю усуває взаємодії між цими двома білками. Антитіло за даним винаходом, або його фрагмент, “інгібує взаємодію” між двома білками, коли антитіло або його фрагмент зв’язується з одним з двох білків.

“Агоністичне” антитіло або “активуюче” антитіло є антитілом, яке індукує (наприклад, підсилює) одну чи декілька активностей або функцій антигену після зв’язування антитіла з антигеном.

“Антагоністичне” антитіло або “блокуюче” антитіло є антитілом, яке ослаблює або усуває (наприклад, знижує) зв'язування антигену з одним чи декількома лігандами після зв’язування антитіла з антигеном, та/або яке ослаблює або усуває (наприклад, знижує) одну чи декілька активностей або функцій антигену після зв’язування антитіла з антигеном. В деяких варіантах реалізації, антагоністичні антитіла або блокуючі антитіла по суті або повністю інгібують зв'язування антигену з одним чи декількома лігандами та/або одну чи декілька активностей або функцій антигену.

“Ефекторні функції” антитіла стосуються тих біологічних активностей, які можуть бути віднесені до Fc-ділянки (нативної послідовності Fc-ділянки або варіанта амінокислотної послідовності Fc-ділянки) антитіла, та змінюються в залежності від ізотипу антитіла.

Термін “Fc-ділянка” використовується в цьому документі для визначення С-кінцевої області важкого ланцюга імуноглобуліну, включаючи Fc-ділянки з нативною послідовністю та варіанти Fc-ділянок. Хоча межі Fc-ділянки важкого ланцюга імуноглобуліну можуть змінюватися, Fc-ділянку важкого ланцюга людського IgG звичайно визначають як протяжний від амінокислотного залишку в положенні Cys226, або від Pro230, до його карбоксильного кінця. С-кінцевий лізин (залишок 447 згідно із системою нумерації EU або Кабата) Fc-ділянки може бути видалений, наприклад, при продукуванні або очищенні антитіла, або шляхом рекомбінантного модифікування нуклеїнової кислоти, що кодує важкий ланцюг антитіла. Відповідно, композиція інтактних антитіл може містити популяції антитіл з повністю видаленими залишками K447, популяції антитіл з невидаленими залишками K447, та популяції антитіл із сумішшю антитіл із залишком K447 та без нього. Придатні Fc-ділянки з нативною послідовністю для використання в антитілах за даним винаходом включають людські IgG1, IgG2, IgG3 та IgG4.

“Fc-ділянка з нативною послідовністю” містить амінокислотну послідовність, ідентичну природній амінокислотній послідовності Fc-ділянки. Людські Fc-ділянки з нативними послідовностями включають Fc-ділянку людського IgG1 з нативною послідовністю (алотипи не-A та A); Fc-ділянку людського IgG2 з нативною послідовністю; Fc-ділянку людського IgG3 з нативною послідовністю; та Fc-ділянку людського IgG4 з нативною послідовністю, а також їх

природні варіанти.

“Варіант Fc-ділянки” містить амінокислотну послідовність, яка відрізняється від нативної послідовності Fc-ділянки шляхом принаймні однієї амінокислотної модифікації, краще, однієї чи декількох амінокислотних замін. Краще, варіант Fc-ділянки має принаймні одну амінокислотну заміну у порівнянні з нативною послідовністю Fc-ділянки або з Fc-ділянкою вихідного поліпептиду, наприклад, від приблизно однієї до приблизно десяти амінокислотних замін, і краще, від приблизно однієї до приблизно п’яти амінокислотних замін в нативній послідовності Fc-ділянки або на Fc-ділянці вихідного поліпептиду. Варіант Fc-ділянки в цьому документі буде краще мати принаймні приблизно 80 % гомології з нативною послідовністю Fc-ділянки та/або з Fc-ділянкою вихідного поліпептиду, і найкраще, принаймні приблизно 90 % гомології з ними, ще краще, принаймні приблизно 95 % гомології з ними.

“Fc-рецептор” або “FcR” описує рецептор, який зв’язується з Fc-ділянкою антитіла. Кращим FcR є людський FcR з нативною послідовністю. Крім того, кращим є FcR, який зв’язує антитіло IgG (гамма-рецептор) та включає рецептори підкласів FcγRI, FcγRII та FcγRIII, включаючи алельні варіанти та форми альтернативного сплайсинга цих рецепторів, FcγRII рецептори включають FcγRIIA (“активуючий рецептор”) та FcγRIIB (“інгібуючий рецептор”), які мають схожі амінокислотні послідовності, що відрізняються переважно в їх цитоплазматичних доменах. Активуючий рецептор FcγRIIA містить імунорецепторний тирозин-активований мотив (“ITAM”) в своєму цитоплазматичному домені. Інгібуючий рецептор FcγRIIB містить імунорецепторний тирозиновий інгібуючий мотив (“ITIM”) в своєму цитоплазматичному домені (див., наприклад, M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)). Обзори FcR наведені в Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994); та de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995). Термін “FcR” в цьому документі охоплює інші FcR, включаючи ті, що будуть ідентифіковані в майбутньому. FcR можуть також збільшувати період напіввиведення антитіл сироватки.

Зв’язування з FcRn in vivo та період напіввиведення з сироватки поліпептидів людського FcRn з високоафінним зв’язуванням можна оцінити, наприклад, у трансгенних мишей або в трансфекованих людських клітинних лініях, що експресують людський FcRn, або у приматів, яким вводять поліпептиди, що мають варіант Fc-ділянки. WO 2004/42072 (Presta) описує варіанти антитіла зі збільшеним або зменшеним зв’язуванням з FcR. Див. також, наприклад, Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001).

У значені, що використовується в цьому документі, “процент (%) ідентичності амінокислотної послідовності” та “гомологія” по відношенню до послідовності пептиду, поліпептиду або антитіла стосується процентного вмісту в послідовності-кандидаті амінокислотних залишків, ідентичних амінокислотним залишкам в конкретній пептидній або поліпептидній послідовності, після вирівнювання послідовностей та введення гепів, якщо це необхідно для досягнення максимального процента ідентичності послідовностей, та без урахування будь-яких консервативних замін при визначенні ідентичності послідовностей. Вирівнювання в цілях визначення процента ідентичності амінокислотної послідовності може бути проведено різними способами, доступними фахівцям в цій галузі техніки, наприклад, з використанням загальнодоступного комп’ютерного програмного забезпечення, такого як програми BLAST, BLAST-2, ALIGN або MEGALIGN™ (DNASTAR). Фахівці в цій галузі техніки можуть визначити відповідні параметри для вимірювання вирівнювання, включаючи будь-які алгоритми, відомі фахівцям, необхідні для досягнення максимального вирівнювання по повній довжині порівнюваних послідовностей.

“Виділена” молекула нуклеїнової кислоти, що кодує антитіло, таке як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, є молекулою нуклеїнової кислоти, яку ідентифікують та відокремлюють від принаймні однієї забруднюючої молекули нуклеїнової кислоти, з якою вона звичайно асоційована в середовищі, в якому вона продукується. Краще, виділена нуклеїнова кислота не зв'язана з усіма компонентами, асоційованими із середовищем продукування. Молекули виділеної нуклеїнової кислоти, що кодують поліпептиди та антитіла в цьому документі, перебувають в формі, відмінній від форми або умов, в яких вони існують в природі. Молекули виділеної нуклеїнової кислоти, таким чином, відрізняються від нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептиди та антитіла за даним винаходом, присутні в клітинах в природних умовах.

Термін “вектор”, у значенні, що використовується у цьому документі,, має стосуватися молекули нуклеїнової кислоти, здатної транспортувати іншу нуклеїнову кислоту, з якою вона була зв'язана. Одним типом вектора є “плазміда”, яка стосується кільцевих дволанцюгових ДНК, в які можуть бути ліговані додаткові сегменти ДНК. Другим типом вектора є фаговий вектор. Другим типом вектора є вірусний вектор, у якому додаткові сегменти ДНК можуть бути ліговані в вірусний геном. Деякі вектори здатні до автономної реплікації в клітині-хазяїні, до якої їх вводять

(наприклад, бактеріальні вектори, що мають бактеріальну точку початку реплікації, та епісомальні вектори ссавців). Інші вектори (наприклад, неепісомальні вектори ссавців) можуть бути інтегрованів геном клітини-хазяїна при введенні в клітину-хазяїна і, таким чином, реплікуються разом з геномом хазяїна. Крім того, деякі вектори здатні спрямовувати експресію генів, з якими вони функціонально зв'язані. Такі вектори називаються в цьому документі “рекомбінантні експресійні вектори”, або просто “експресійні вектори”. Загалом, експресійні вектори, придатні для використання в методах рекомбінантних ДНК, часто мають форму плазмід. В цьому описі, “плазміда” та “вектор” можуть використовуватись взаємозамінно, оскільки плазміда є формою вектора, що найчастіше застосовується.

“Полінуклеотид”, або “нуклеїнова кислота”, що використовуються в цьому документі взаємозамінно, стосуються полімерів нуклеотидів будь-якої довжини, та включають ДНК та РНК. Нуклеотиди можуть бути дезоксирибонуклеотидами, рибонуклеотидами, модифікованими нуклеотидами або основами, та/або їх аналогами, або будь-яким субстратом, який може бути включений в полімер ДНК- або РНК-полімеразою або за допомогою реакції синтезу. Полінуклеотид може містити модифіковані нуклеотиди, такі як метиловані нуклеотиди та їх аналоги. У випадку присутності, модифікація нуклеотидної структури може бути проведена до чи після складання полімеру. В послідовність нуклеотидів можуть бути вставлені не-нуклеотидні компоненти. Полінуклеотид може містити модифікацію (модифікації), проведені після синтезу, такі як кон’югація з міткою. Інші типи модифікацій включають, наприклад, “кеп”-групи, заміну одного чи декількох природних нуклеотидів на аналог, внутрішньонуклеотидні модифікації, такі як, наприклад, з незарядженими зв’язками (наприклад, метилфосфонати, фосфотриефіри, фосфоамідати, карбамати і т.д.) та із зарядженими зв’язками (наприклад, фосфоротіоати, фосфородитіоати і т.д.), що містять бічні фрагменти, такі як, наприклад, білки (наприклад, нуклеази, токсини, антитіла, сигнальні пептиди, полі-L-лізин і т.д.), з інтеркаляторами (наприклад, акридин, псорален і т.д.), що містять хелатори (наприклад, метали, радіоактивні метали, бор, метали-окисники і т.д.), що містять алкілувальні агенти, з модифікованими зв’язками (наприклад, альфа-аномерні нуклеїнові кислоти і т.д.), а також немодифіковані форми полінуклеотиду (полінуклеотидів). Крім того, будь-які з гідроксильних груп, звичайно присутніх в цукрах, можуть бути заміщені, наприклад, фосфонатними групами, фосфатними групами, захищеними стандартними захисними групами, або активовані для підготовки додаткових зв'язків з додатковими нуклеотидами, або можуть бути кон’югувані з твердими або напівтвердими підкладками. 5’- та 3’-кінцеві ОН можуть бути фосфорильовані або заміщені амінами або фрагментами органічних кеп-груп, що містять від 1 до 20 атомів вуглецю. Інші гідроксили можуть також бути дериватизовані стандартними захисними групами. Полінуклеотиди можуть також містити аналогічні форми рибозних або дезоксирибозних цукрів, загальновідомі фахівцям, включаючи, наприклад, 2’-О-метил-, 2’-О-аліл-, 2’-фтор- або 2’-азидорибозу, карбоциклічні аналоги цукрів, α-аномерні цукри, епімерні цукри, такі як арабіноза, ксилози або ліксози, піанозні цукри, фуранозні цукри, седогептулози, ациклічні аналоги, та основні нуклеозидні аналоги, такі як метилрибозид. Один чи декілька фосфодіефірних зв'язків можуть бути замінені альтернативними зв'язуючими групами. Ці альтернативні зв'язуючі групи включають, без обмежень, варіанти реалізації, в яких фосфат замінений на P(O)S (“тіоат”), P(S)S (“дитіоат”), (O)NR2 (“амідат”), P(O)R, P(O)OR’, CO, або CH2 (“формацеталь”), де кожен R або R’ незалежно позначає Н або заміщений чи незаміщений алкіл (1-20 С), що необов’язково містить простий ефірний (-O-) зв'язок, арил, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл або аралдил (araldyl). Всі зв’язки в полінуклеотиді не повинні обов’язково бути ідентичними. Попередній опис є застосовним до всіх полінуклеотидів, згадуваних в цьому документі, включаючи РНК та ДНК.

“Клітина-хазяїн” включає індивідуальну клітину або клітинну культуру, яка може бути або була реципієнтом вектора (векторів) для включення полінуклеотидних вставок. Клітини-хазяї включають потомство однієї клітини-хазяїна, і потомство не обов’язково буде повністю ідентичним (по морфології або по комплементу геномної ДНК) вихідної батьківської клітини внаслідок природної, випадкової або навмисної мутації. Клітина-хазяїн включає клітини, трансфековані in vivo полінуклеотидом (полінуклеотидами) за даним винаходом.

“Носії” у значенні, що використовується у цьому документі, включають фармацевтично прийнятні носії, ексципієнти або стабілізатори, які є нетоксичними для клітини або ссавця, підданих їх впливу, у дозуваннях та концентраціях, які використовуються. Часто фізіологічно прийнятний носій є водним розчином, забуференним до певного значення pH. Приклади фізіологічно прийнятних носіїв включають буфери, такі як фосфат, цитрат, та інші органічні кислоти; антиоксиданти, включаючи аскорбінову кислоту; низькомолекулярні (менш ніж приблизно 10 залишків) поліпептиди; білки, такі як сироватковий альбумін, желатин або імуноглобуліни; гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон; амінокислоти, такі як гліцин,

глутамін, аспарагін, аргінін або лізин; моносахариди, дисахариди, та інші вуглеводи, включаючи глюкозу, манозу, або декстрини; хелатуючі агенти, такі як ЕДТА; цукроспирти, такі як маніт або сорбіт; солетвірні протиіони, такі як натрій; та/або неіонні поверхнево-активні речовини, такі як TWEEN™, поліетиленгліколь (ПЕГ), та PLURONICS™.

Термін “приблизно” у значенні, що використовується у цьому документі, стосується звичайного діапазону похибки для відповідного значення, добре відомого фахівцю в цій галузі техніки. Зазначення “приблизно” для значення або параметра в цьому документі включає (і описує) варіанти реалізації, які стосуються цього значення або параметра per se.

У значені, що використовується в цьому документі та в доданій формулі винаходу, форми однини (в англійському тексті – з артиклями “a”, “an” та “the”) включають посилання на множину, якщо контекст чітко не вказує інше. Наприклад, посилання на “антитіло” є посиланням на від одного до множини антитіл, такій як молярні кількості, та включає його еквіваленти, відомі фахівцям в цій галузі техніки, і т.д.

Слід розуміти, що аспект та варіанти реалізації цього винаходу, описані в цьому документі, включають такі, що “містять”, “складаються з”, та “складаються по суті з” аспектів та варіантів реалізації.

Огляд

Цей винахід стосується анти-TREM2 антитіл (наприклад, моноклональних антитіл) з поліпшеною афінністю та функціональними характеристиками; способів одержання та застосування таких антитіл; фармацевтичних композицій, що містять такі антитіла; нуклеїнових кислот, що кодують такі антитіла; та клітин-хазяїв, що містять нуклеїнові кислоти, що кодують такі антитіла.

Відповідно, певні аспекти цього винаходу основані, принаймні частково, на ідентифікації анти-TREM2 антитіл, здатних зв’язуватися з TREM2 як людини, так і яванського макака з високою афінністю (див., наприклад, Приклади 2 та 6); здатних до зв’язування з первинними імунними клітинами людини з високою афінністю (див., наприклад, Приклади 1-3); таких, що мають підвищену здатність до кластеризації та активації сигналізації TREM2 in vitro та in vivo (див., наприклад, Приклади 3, 7 та 11); і таких, що мають поліпшену здатність підвищувати виживаність імунних клітин in vitro (див., наприклад, Приклади 3 та 9). Краще, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають підтверджено збільшені періоди напіввиведення in vivo та здатні знижувати рівні в плазмі розчинного TREM2 in vitro та in vivo (див., наприклад, Приклади 4, 8 та 10). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом індукують, підвищують, або інакше підсилюють одну чи декілька активностей TREM2 за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають одну чи декілька з таких підвищених афінності та функціональних характеристик у порівнянні з анти-TREM2 антитілом, що має варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла AL2p-h50 або AL2p-h77. Крім того, на підставі результатів, описаних в Прикладах 2-11, функціональні характеристики анти-TREM2 антитіл зі зрілою афінністю за даним винаходом, не можуть бути передбачені за їх підвищеною афінністю до TREM2.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, що мають високу афінність до TREM2, виявляють такі функціональні властивості: здатність підвищувати сигналізацію TREM2 як в розчинному, так і в іммобілізованому на планшеті форматі; здатність сприяти виживанню первинних людських макрофагів та первинних людських дендритних клітин; здатність знижувати продукування розчинного TREM2 (sTREM2) як in vitro первинними людськими мієлоїдними клітинами, так і in vivo; та мають відносно низьку поліспецифічну реактивність (PSR), яка є мірою неспецифічного зв’язування. Як розкрито в цьому документі, визрівання афінності може давати варіанти анти-TREM2 антитіл, що мають як підвищену афінність зв’язування, так і підвищену PSR (тобто, відносно високе неспецифічне зв’язування). Хоча деякі антитіла за даним винаходом, такі як AL2p-31 та AL2p-60, мають більш високу афінність зв’язування та кращі функціональні властивості, ніж інші варіанти антитіла зі зрілою афінністю, вони також демонструють високу PSR та мають високі рівні фонового зв’язування з клітинами (див., наприклад, Приклад 12). Несподівано, антитіла AL2p-58 та AL2p-47 демонструють як високу афінність зв’язування, так і відносно низьку PSR у порівнянні з іншими високоафінними варіантами антитіл, такими як AL2p-31 та AL2p-60, в той же час також маючи здатність підвищувати сигналізацію TREM2 як в розчинному, так і в іммобілізованому на планшеті форматі, сприяти виживанню первинних людських макрофагів та первинних людських дендритних клітин; та знижувати продукування розчинного TREM2 (sTREM2) як in vitro первинними людськими мієлоїдними клітинами, так і in vivo (див., наприклад, Приклади 2-12). На підставі цих результатів було несподіваним, що антитіла AL2p-58 та AL2p-47 демонструють високу афінність до TREM2 та гарні функціональні властивості без проявів скільки-небудь

значущої PSR або фонового зв'язування з клітинами.

Результати в Прикладі 9 також несподівано продемонстрували, що анти-TREM2 антитіла зі зрілою афінністю за даним винаходом, такі як AL2p-58 та AL2p-47, індукують збільшення в декілька сот разів життєздатності клітин первинних людських макрофагів та дендритних клітин (див., наприклад, Таблицю 14 та Фіг. 8A та 8B). Ця функціональна властивість є несподіваною, оскільки анти-TREM2 антитіла зі зрілою афінністю, такі як AL2p-58 та AL2p-47, демонструють тільки приблизно 10-кратне збільшення афінності (K_D) зв'язування з TREM2-Fc людини у порівнянні з вихідним мишачим анти-TREM2 антитілом AL2p (див., наприклад, Таблиці 1 та 8), але збільшують в декілька сот разів свою здатність промотувати життєздатність клітин. Крім того, несподівано, що антитіло AL2p-37, яке має приблизно схожу афінність зв'язування з AL2p-58 та AL2p-47, має відносно більш низьку здатність промотувати життєздатність клітин, ніж AL2p-58 та AL2p-47.

Білки TREM2

В одному аспекті, даний винахід передбачає антитіла, які зв'язуються з білком TREM2 за даним винаходом з підвищеною афінністю та індукують одну чи декілька активностей TREM2 та/або підсилюють одну чи декілька активностей TREM2 після зв'язування з білком TREM2, експресованим в клітині.

Білки TREM2 за даним винаходом включають, без обмежень, людський білок TREM2 (№ доступу Uniprot Q9NZC2; SEQ ID NO: 1), та білок TREM2 ссавців, які не є людиною, такий як мишачий білок TREM2 (№ доступу Uniprot Q99NH8; SEQ ID NO: 2), білок TREM2 щурів (№ доступу Uniprot D3ZZ89; SEQ ID NO: 3), білок TREM2 макака-резуса (№ доступу Uniprot F6QVF2; SEQ ID NO: 4), білок TREM2 яванського макака (№ доступу NCBI XP_015304909.1; SEQ ID NO: 5), кінський білок TREM2 (№ доступу Uniprot F7D6L0; SEQ ID NO: 6), білок TREM2 свиней (№ доступу Uniprot H2EZZ3; SEQ ID NO: 7), та собачий білок TREM2 (№ доступу Uniprot E2RP46; SEQ ID NO: 8). У значені, що використовується в цьому документі "білок TREM2" стосується як послідовності дикого типу, так і природного варіанта послідовності.

Тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах-2 (TREM2) по іншому називається TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, тригерний рецептор, що експресується на мієлоїдних клітинах-2a, та тригерний рецептор що експресується на моноцитах-2. TREM2 є мембранним білком, який складається з 230 амінокислот. TREM2 є імуноглобулін-подібним рецептором, що експресується переважно на клітинах мієлоїдного походження, включаючи, без обмежень, макрофаги, дендритні клітини, моноцити, клітини Лангеранса шкіри, купферові клітини, остеокласти та мікроглію. В деяких варіантах реалізації, TREM2 утворює рецепторний сигнальний комплекс з DAP12. В деяких варіантах реалізації, TREM2 фосфорилюється та передає сигнали через DAP12 (адаптерний білок домену ITAM). В деяких варіантах реалізації сигналізація TREM2 приводить до наступної активації PI3K або інших внутрішньоклітинних сигналів. На мієлоїдних клітинах, сигнали Toll-подібного рецептора (TLR) є важливими для активації функціонування TREM2, наприклад, в контексті відповіді на інфекцію. TLR також відіграють ключову роль в патологічній запальній відповіді, наприклад, TLR, експресовані в макрофагах та дендритних клітинах.

В деяких варіантах реалізації, приклад амінокислотної послідовності TREM2 людини наведений нижче як SEQ ID NO: 1:

```
        10         20         30         40         50         60
MEPLRLLILL FVTELSGAHN TTVFQGVAGQ SLQVSCPYDS MKHWGRRKAW CRQLGEKGPC

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

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

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

В деяких варіантах реалізації, TREM2 людини є препротеїном, який включає сигнальний пептид. В деяких варіантах реалізації, TREM2 людини є зрілим білком. В деяких варіантах реалізації, зрілий білок TREM2 не містить сигнального пептиду. В деяких варіантах реалізації, зрілий білок TREM2 експресується на клітині. В деяких варіантах реалізації, TREM2 містить сигнальний пептид, розташований в амінокислотних залишках 1-18 TREM2 людини (SEQ ID NO: 1); позаклітинний імуноглобулін-подібний домен варіабельного типу (IgV), розташований в амінокислотних залишках 29-112 TREM2 людини (SEQ ID NO: 1); додаткові позаклітинні

послідовності, розташовані в амінокислотних залишках 113-174 TREM2 людини (SEQ ID NO: 1); трансмембранний домен, розташований в амінокислотних залишках 175-195 TREM2 людини (SEQ ID NO: 1); та внутрішньоклітинний домен, розташований в амінокислотних залишках 196-230 TREM2 людини (SEQ ID NO: 1).

Трансмембранний домен TREM2 людини містить лізин в амінокислотному залишку 186, що може взаємодіяти з аспарагіновою кислотою в DAP12, який є ключовим адаптерним білком, що здійснює трансдукцію сигналізації TREM2, TREM1 та інших споріднених членів сімейства IgV.

Гомологи TREM2 людини включають, без обмежень, рецептор природної клітини-кілера (NK) NK-p44 (NCTR2), полімерний імуноглобуліновий рецептор (pIgR), CD300E, CD300A, CD300C, та TREML1/TLT1. В деяких варіантах реалізації, NCTR2 має подібність до TREM2 в домені IgV.

Анти-TREM2 антитіла

Певні аспекти цього винаходу стосуються антитіл (наприклад, моноклональних антитіл), які специфічно зв'язуються з TREM2 з підвищеною афінністю. В деяких варіантах реалізації, антитіла за даним винаходом зв'язують зрілий білок TREM2. В деяких варіантах реалізації, антитіла за даним винаходом зв'язують зрілий білок TREM2, при цьому зрілий білок TREM2 експресується на клітині. В деяких варіантах реалізації, антитіла за даним винаходом зв'язують білок TREM2, що експресується на одній чи декількох людських клітинах, вибраних з людських дендритних клітин, людських макрофагів, людських моноцитів, людських остеокластів, людських клітин Лангеранса шкіри, людських купферових клітин, людської мікроглії, та будь-яких їх комбінацій.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з білком TREM2 без конкуренції з, інгібування, або іншого блокування зв'язування одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2. Приклади придатних лігандів TREM2 включають, без обмежень, ліганди TREM2, експресовані клітинами E. coli, апоптотичні клітини, нуклеїнові кислоти, аніонні ліпіди, APOE (аполіпопротеїн E), APOE2, APOE3, APOE4, аніонний APOE, аніонний APOE2, аніонний APOE3, аніонний APOE4, ліпідований APOE, ліпідований APOE2, ліпідований APOE3, ліпідований APOE4, цвітеріонні ліпіди, негативно заряджені фосфоліпіди, фосфатидилсерин, сульфатиди, фосфатидилхолін, сфінгомієлін, мембранні фосфоліпіди, ліпідовані білки, протеоліпіди, ліпідовані пептиди, та ліпідований бета-амілоїдний пептид. Відповідно, в деяких варіантах реалізації, один чи декілька лігандів TREM2 включають клітини E. coli, апоптотичні клітини, нуклеїнові кислоти, аніонні ліпіди, цвітеріонні ліпіди, негативно заряджені фосфоліпіди, фосфатидилсерин (PS), сульфатиди, фосфатидилхолін, сфінгомієлін (SM), фосфоліпіди, ліпідовані білки, протеоліпіди, ліпідовані пептиди, та ліпідований бета-амілоїдний пептид.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом не інгібують ріст однієї чи декількох природних імунних клітин. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома первинними імунними клітинами з афінністю, яка від п'яти разів до 100 разів вище, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома первинними імунними клітинами з афінністю, яка принаймні в п'ять разів вище, принаймні в шість разів вище, принаймні в сім разів вище, принаймні в вісім разів вище, принаймні в дев'ять разів вище, принаймні в 10 разів вище, принаймні в 11 разів вище, принаймні в 12 разів вище, принаймні в 13 разів вище, принаймні в 14 разів вище, принаймні в 15 разів вище, принаймні в 16 разів вище, принаймні в 17 разів вище, принаймні в 18 разів вище, принаймні в 19 раз вище, принаймні в 20 разів вище, принаймні в 21 раз вище, принаймні в 22 рази вище, принаймні в 23 рази вище, принаймні в 24 рази вище, принаймні в 25 разів вище, принаймні в 26 разів вище, принаймні в 27 разів вище, принаймні в 28 разів вище, принаймні в 29 разів вище, принаймні в 30 разів вище, принаймні в 35 разів вище, принаймні в 40 разів вище, принаймні в 45 разів вище, принаймні в 50 разів вище, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить

амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома первинними імунними клітинами із середньою інтенсивністю флуоресценції (MFI) в діапазоні значень від 100 до 1500, або більше 1500. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома первинними імунними клітинами із середньою інтенсивністю флуоресценції (MFI), яка складає принаймні 100, принаймні 110, принаймні 120, принаймні 130, принаймні 140, принаймні 141, принаймні 150, принаймні 152, принаймні 155, принаймні 159, принаймні 160, принаймні 170, принаймні 180, принаймні 187, принаймні 190, принаймні 194, принаймні 195, принаймні 200, принаймні 210, принаймні 220, принаймні 224, принаймні 230, принаймні 235, принаймні 240, принаймні 250, принаймні 260, принаймні 262, принаймні 270, принаймні 280, принаймні 288, принаймні 290, принаймні 296, принаймні 300, принаймні 310, принаймні 318, принаймні 320, принаймні 322, принаймні 327, принаймні 330, принаймні 340, принаймні 350, принаймні 360, принаймні 370, принаймні 372, принаймні 380, принаймні 390, принаймні 400, принаймні 408, принаймні 410, принаймні 413, принаймні 420, принаймні 430, принаймні 440, принаймні 450, принаймні 460, принаймні 470, принаймні 480, принаймні 490, принаймні 499, принаймні 500, принаймні 510, принаймні 520, принаймні 530, принаймні 534, принаймні 540, принаймні 547, принаймні 550, принаймні 560, принаймні 570, принаймні 580, принаймні 590, принаймні 600, принаймні 610, принаймні 620, принаймні 630, принаймні 640, принаймні 650, принаймні 660, принаймні 662, принаймні 670, принаймні 680, принаймні 690, принаймні 700, принаймні 710, принаймні 720, принаймні 730, принаймні 740, принаймні 750, принаймні 760, принаймні 770, принаймні 780, принаймні 790, принаймні 800, принаймні 810, принаймні 820, принаймні 830, принаймні 840, принаймні 850, принаймні 860, принаймні 870, принаймні 880, принаймні 890, принаймні 900, принаймні 910, принаймні 920, принаймні 930, принаймні 940, принаймні 950, принаймні 960, принаймні 970, принаймні 980, принаймні 990, принаймні 1000, принаймні 1035, принаймні 1110, принаймні 1120, принаймні 1130, принаймні 1140, принаймні 1150, принаймні 1160, принаймні 1170, принаймні 1180, принаймні 1190, принаймні 1200, принаймні 1210, принаймні 1220, принаймні 1230, принаймні 1240, принаймні 1250, принаймні 1260, принаймні 1270, принаймні 1280, принаймні 1290, принаймні 1300, принаймні 1310, принаймні 1320, принаймні 1330, принаймні 1340, принаймні 1350, принаймні 1360, принаймні 1370, принаймні 1380, принаймні 1390, принаймні 1400, принаймні 1410, принаймні 1420, принаймні 1430, принаймні 1440, принаймні 1450, принаймні 1460, принаймні 1467, принаймні 1470, принаймні 1480, принаймні 1490, або принаймні 1500. В деяких варіантах реалізації, MFI визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи приготування та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі. (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом кластеризуються та активують сигналізацію TREM2 в кількостях, які принаймні в 0,5 разів більше, принаймні в 0,6 разів більше, принаймні в 0,7 разів більше, принаймні в 0,8 разів більше, принаймні в 0,9 разів більше, принаймні в 1 раз більше, принаймні в 2 рази більше, принаймні в 3 рази більше, принаймні в 4 рази більше, принаймні в 5 разів більше, принаймні в 6 разів більше, принаймні в 7 разів більше, принаймні в 8 разів більше, принаймні в 9 разів більше, або принаймні в 10 разів більше, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом кластеризуються та активують сигналізацію TREM2 в кількостях, що мають значення в діапазоні від приблизно 1-кратного у порівнянні з контролем (FOC - fold over control) до приблизно 30-кратного у

порівнянні з контролем (FOC). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом кластеризуються та активують сигналізацію TREM2 в кількостях, які є принаймні 1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 1,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 2,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 3,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 4,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 5,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 6,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 7,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 8,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), 9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,1-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,2-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,3-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,4-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,5-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,6-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,7-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,8-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 9,9-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 10-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 11-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 12-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 13-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 14-кратними у

порівнянні з контролем (FOC), принаймні 15-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 16-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 17-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 18-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 19-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 20-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 21-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 22-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 23-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 24-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 25-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 26-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 27-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 28-кратними у порівнянні з контролем (FOC), принаймні 29-кратними у порівнянні з контролем (FOC), або принаймні 30-кратними у порівнянні з контролем (FOC). В деяких варіантах реалізації, кластеризацію та активацію сигналізації TREM2 визначають при 37 °C з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Способи вимірювання кластеризації та активації сигналізації TREM2 описані в цьому документі (наприклад, див. Приклад 3).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підвищують виживаність імунних клітин in vitro до ступеня, який принаймні в півтора рази вище, принаймні в два рази вище, принаймні в три рази вище, принаймні в чотири рази вище, принаймні в п'ять разів вище, принаймні в шість разів вище, принаймні в сім разів вище, принаймні в вісім разів вище, принаймні в дев'ять разів вище, принаймні в 10 разів вище, принаймні в 11 разів вище, принаймні в 12 разів вище, принаймні в 13 разів вище, принаймні в 14 разів вище, принаймні в 15 разів вище, принаймні в 16 разів вище, принаймні в 17 разів вище, принаймні в 18 разів вище, принаймні в 19 разів вище, принаймні в 20 разів вище, принаймні в 21 раз вище, принаймні в 22 рази вище, принаймні в 23 рази вище, принаймні в 24 рази вище, принаймні в 25 разів вище, принаймні в 26 разів вище, принаймні в 27 разів вище, принаймні в 28 разів вище, принаймні в 29 разів вище, принаймні в 30 разів вище, принаймні в 35 разів вище, принаймні в 40 разів вище, принаймні в 45 разів вище, принаймні в 50 разів вище, принаймні в 55 разів вище, принаймні в 60 разів вище, принаймні в 65 разів вище, принаймні в 70 разів вище, принаймні в 75 разів вище, принаймні в 80 разів вище, принаймні в 85 разів вище, принаймні в 90 разів вище, принаймні в 95 разів вище, або принаймні в 100 разів вище, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120.

В деяких варіантах реалізації, здатність анти-TREM2 антитіл за даним винаходом підвищувати виживаність імунних клітин in vitro визначають шляхом визначення площі під кривою (ППК) кривих росту первинних імунних клітин в культурі, які обробляли анти-TREM2 антитілами за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підвищують виживаність імунних клітин in vitro з ППК, яка має значення в діапазоні від приблизно 200000 до приблизно 1500000. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підвищують виживаність імунних клітин in vitro з ППК, яка складає принаймні 200000, принаймні 210000, принаймні 220000, принаймні 230000, принаймні 240000, принаймні 250000, принаймні 260000, принаймні 270000, принаймні 280000, принаймні 290000, принаймні 300000, принаймні 310000, принаймні 320000, принаймні 330000, принаймні 340000, принаймні 350000, принаймні 360000, принаймні 370000, принаймні 380000, принаймні 390000, принаймні 400000, принаймні 410000, принаймні 420000, принаймні 430000, принаймні 440000, принаймні 450000, принаймні 460000, принаймні 470000, принаймні 480000, принаймні 490000, принаймні 500000, принаймні 510000, принаймні 520000, принаймні 530000, принаймні 540000, принаймні 550000, принаймні 560000, принаймні 570000, принаймні 580000, принаймні 590000, принаймні 600000, принаймні 610000, принаймні 620000, принаймні 630000, принаймні 640000, принаймні 650000, принаймні 660000, принаймні 670000, принаймні 680000, принаймні 690000, принаймні 700000, принаймні 710000, принаймні 720000, принаймні 730000, принаймні 740000, принаймні 750000, принаймні 760000, принаймні 770000, принаймні 780000, принаймні 790000, принаймні 800000, принаймні 810000, принаймні 820000, принаймні 830000, принаймні 840000, принаймні 850000, принаймні 860000, принаймні 870000, принаймні 880000, принаймні 890000, принаймні 900000, принаймні 910000, принаймні 920000, принаймні 930000, принаймні 940000,

принаймні 950000, принаймні 960000, принаймні 970000, принаймні 980000, принаймні 990000, принаймні 1000000, принаймні 1010000, принаймні 1020000, принаймні 1030000, принаймні 1040000, принаймні 1050000, принаймні 1060000, принаймні 1070000, принаймні 1080000, принаймні 1090000, принаймні 1100000, принаймні 1110000, принаймні 1120000, принаймні 1130000, принаймні 1140000, принаймні 1150000, принаймні 1160000, принаймні 1170000, принаймні 1180000, принаймні 1190000, принаймні 1200000, принаймні 1210000, принаймні 1220000, принаймні 1230000, принаймні 1240000, принаймні 1250000, принаймні 1260000, принаймні 1270000, принаймні 1280000, принаймні 1290000, принаймні 1300000, принаймні 1310000, принаймні 1320000, принаймні 1330000, принаймні 1340000, принаймні 1350000, принаймні 1360000, принаймні 1370000, принаймні 1380000, принаймні 1390000, принаймні 1400000, принаймні 1410000, принаймні 1420000, принаймні 1430000, принаймні 1440000, принаймні 1450000, принаймні 1460000, принаймні 1470000, принаймні 1480000, принаймні 1490000, або принаймні 1500000. В деяких варіантах реалізації, виживаність імунних клітин in vitro вимірюють при 4 °C з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Способи вимірювання виживаності імунних клітин in vitro описані в цьому документі (наприклад, див. Приклад 3).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають період напіввиведення in vivo, менший, ніж для людського контрольного антитіла IgG1. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають період напіввиведення in vivo, який принаймні в півтора рази нижче, принаймні в два рази нижче, принаймні в три рази нижче, принаймні в чотири рази нижче, принаймні в п'ять разів нижче, принаймні в шість разів нижче, принаймні в сім разів нижче, принаймні в вісім разів нижче, принаймні в дев'ять разів нижче, принаймні в 10 разів нижче, принаймні в 11 разів нижче, принаймні в 12 разів нижче, принаймні в 13 разів нижче, принаймні в 14 разів нижче, принаймні в 15 разів нижче, принаймні в 16 разів нижче, принаймні в 17 разів нижче, принаймні в 18 разів нижче, принаймні в 19 разів нижче, принаймні в 20 разів нижче, принаймні в 21 раз нижче, принаймні в 22 рази нижче, принаймні в 23 рази нижче, принаймні в 24 рази нижче, принаймні в 25 разів нижче, принаймні в 26 разів нижче, принаймні в 27 разів нижче, принаймні в 28 разів нижче, принаймні в 29 разів нижче, принаймні в 30 разів нижче, принаймні в 35 разів нижче, принаймні в 40 разів нижче, принаймні в 45 разів нижче, принаймні в 50 разів нижче, принаймні в 55 разів нижче, принаймні в 60 разів нижче, принаймні в 65 разів нижче, принаймні в 70 разів нижче, принаймні в 75 разів нижче, принаймні в 80 разів нижче, принаймні в 85 разів нижче, принаймні в 90 разів нижче, принаймні в 95 разів нижче, або принаймні в 100 разів нижче, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають період напіввиведення in vivo, який має значення в діапазоні від приблизно 0,1 дня до приблизно 10 днів. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають період напіввиведення in vivo, що складає приблизно 0,1 дня, приблизно 0,2 дня, приблизно 0,3 дня, приблизно 0,4 дня, приблизно 0,5 дня, приблизно 0,6 дня, приблизно 0,7 дня, приблизно 0,8 дня, приблизно 0,9 дня, приблизно 1 день, приблизно 1,1 днів, приблизно 1,2 днів, приблизно 1,3 днів, приблизно 1,4 днів, приблизно 1,5 днів, приблизно 1,6 днів, приблизно 1,7 днів, приблизно 1,8 днів, приблизно 1,9 днів, приблизно 2 дні, приблизно 2,1 днів, приблизно 2,2 днів, приблизно 2,3 днів, приблизно 2,4 днів, приблизно 2,5 днів, приблизно 2,6 днів, приблизно 2,7 днів, приблизно 2,8 днів, приблизно 2,9 днів, приблизно 3 дні, приблизно 3,1 днів, приблизно 3,2 днів, приблизно 3,3 днів, приблизно 3,4 днів, приблизно 3,5 днів, приблизно 3,6 днів, приблизно 3,7 днів, приблизно 3,8 днів, приблизно 3,9 днів, приблизно 4 дні, приблизно 4,1 днів, приблизно 4,2 днів, приблизно 4,3 днів, приблизно 4,4 днів, приблизно 4,5 днів, приблизно 4,6 днів, приблизно 4,7 днів, приблизно 4,8 днів, приблизно 4,9 днів, приблизно 5 днів, приблизно 5,1 днів, приблизно 5,2 днів, приблизно 5,3 днів, приблизно 5,4 днів, приблизно 5,5 днів, приблизно 5,6 днів, приблизно 5,7 днів, приблизно 5,8 днів, приблизно 5,9 днів, приблизно 6 днів, приблизно 6,1 днів, приблизно 6,2 днів, приблизно 6,3 днів, приблизно 6,4 днів, приблизно 6,5 днів, приблизно 6,6 днів, приблизно 6,7 днів, приблизно 6,8 днів, приблизно 6,9 днів, приблизно 7 днів, приблизно 7,1 днів, приблизно 7,2 днів, приблизно 7,3 днів, приблизно 7,4 днів,

приблизно 7,5 днів, приблизно 7,6 днів, приблизно 7,7 днів, приблизно 7,8 днів, приблизно 7,9 днів, приблизно 8 днів, приблизно 8,1 днів, приблизно 8,2 днів, приблизно 8,3 днів, приблизно 8,4 днів, приблизно 8,5 днів, приблизно 8,6 днів, приблизно 8,7 днів, приблизно 8,8 днів, приблизно 8,9 днів, приблизно 9 днів, приблизно 9,1 днів, приблизно 9,2 днів, приблизно 9,3 днів, приблизно 9,4 днів, приблизно 9,5 днів, приблизно 9,6 днів, приблизно 9,7 днів, приблизно 9,8 днів, приблизно 9,9 днів, або приблизно 10 днів. В деяких варіантах реалізації, період напіввиведення in vivo вимірюють з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Способи вимірювання періоду напіввиведення in vivo описані в цьому документі (наприклад, див. Приклад 4).

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, як правило, зв'язуються з високою афінністю з одним чи декількома білками TREM2, експресованими на клітині. Наприклад, вважається, що рецептор TREM2 потребує кластеризації на поверхні клітини для трансдукції сигналу. Таким чином, агоністичні антитіла можуть мати унікальні особливості для стимуляції, наприклад, рецептора TREM2. Наприклад, вони можуть мати відповідну специфічність епітопа, сумісного з активацією рецептора, а також здатність індукувати або зберігати кластеризацію рецептора на поверхні клітини. Крім того, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть демонструвати здатність зв'язувати TREM2 без блокування одночасно зв'язування одного чи декількох лігандів TREM2. Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть додатково демонструвати адитивні та/або синергічні функціональні взаємодії з одним чи декількома лігандами TREM2. Таким чином, в деяких варіантах реалізації, максимальна активність TREM2 при зв'язуванні з анти-TREM2 антитілами за даним винаходом в комбінації з одним чи декількома лігандами TREM2 за даним винаходом може бути більше (наприклад, вище), ніж максимальна активність TREM2 під впливом насичувальних концентрацій одного ліганду або насичувальних концентрацій одного антитіла. Крім того, активність TREM2 при даній концентрації ліганду TREM2 може бути більше (наприклад, вище) в присутності антитіла. Відповідно, в деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають адитивний ефект з одним чи декількома лігандами TREM2, підсилюючи одну чи декілька активностей TREM2 при зв'язуванні з білком TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом синергічно взаємодіють з одним чи декількома лігандами TREM2, підсилюючи одну чи декілька активностей TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом збільшують здатність одного чи декількох лігандів TREM2 індукувати одну чи декілька активностей TREM2, у порівнянні зо здатністю одного чи декількох лігандів TREM2 індукувати одну чи декілька активностей TREM2 за відсутності антитіла. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підсилюють одну чи декілька активностей TREM2 за відсутності кластеризації TREM2 на клітинній поверхні. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом підсилюють одну чи декілька активностей TREM2 шляхом індукування або збереження кластеризації TREM2 на клітинній поверхні. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом кластеризуються одним чи декількома Fc-гамма-рецепторами, експресованими на одній чи декількох імунних клітинах, включаючи, без обмежень, В-клітини та мікрогліальні клітини. В деяких варіантах реалізації, підсилення однієї чи декількох активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2, вимірюють на первинних клітинах, включаючи, без обмежень, дендритні клітини, дендритні клітини кістковомозкового походження, моноцити, мікроглію, макрофаги, нейтрофіли, природні кілерні клітини, остеокласти, клітини Лангеранса шкіри та купферові клітини, або на клітинних лініях, та підсилення однієї чи декількох активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2, вимірюють, наприклад, з використанням in vitro клітинного аналізу.

In vivo, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть активувати рецептори за численними потенційними механізмами. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають, завдяки відповідній специфічності епітопа, здатність активувати TREM2 в розчині без необхідності кластеризації вторинним антитілом, іммобілізованим на планшетах, або кластеризуються за допомогою рецепторів Fcg. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом мають ізотипи людських антитіл, таких як IgG2, які мають, завдяки своїй унікальній структурі, природженою здатністю кластеризувати рецептори або утримувати рецептори в кластеризованій конфігурації, тим самим активуючи рецептори, такі як TREM2, без зв'язування з Fc-рецептором (наприклад, White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом кластеризують рецептори (наприклад, TREM2) шляхом зв'язування з рецепторами Fcg на прилеглих клітинах. Зв'язування константної частини Fc антитіла IgG з рецепторами Fcg приводить до агрегації

антитіл, і антитіла в свою чергу агрегують рецептори, з якими вони зв'язуються за допомогою своєї варіабельної області (Chu et al. (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; та Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113). Зв'язування з інгібуючим Fcg рецептором FcgR (FcgRIIB), який не викликає секреції цитокінів, окисного вибуху, підвищеного фагоцитозу, та підсиленої антитілозалежної клітинноопосередкованої цитотоксичності (ADCC) часто є кращим способом кластеризації антитіл in vivo, оскільки зв'язування з FcgRIIB не зв'язано з імунними побічними ефектами. Будь-який придатний аналіз, описів в цьому документі, може бути використаний для визначення кластеризації антитіл.

Інші механізми також можуть бути використані для кластеризації рецепторів (наприклад, TREM2). Наприклад, в деяких варіантах реалізації, фрагменти антитіл (наприклад, Fab-фрагменти), зшиті разом, можуть бути використані для кластеризації рецепторів (наприклад, TREM2) аналогічно антитілам з Fc-ділянками, які зв'язують рецептори Fcg, як описано вище. В деяких варіантах реалізації, зшиті фрагменти антитіл (наприклад, Fab-фрагменти) можуть функціонувати як агоністичні антитіла, якщо вони індукують кластеризацію рецептора на поверхні клітини та зв'язують відповідний епітоп на мішені (наприклад, TREM2).

В деяких варіантах реалізації, антитіла за даним винаходом, що зв'язують білок TREM2, можуть включати антитіла, які завдяки своїй специфічності до епітопу зв'язують TREM2 та активують одну чи декілька активностей TREM2. В деяких варіантах реалізації, такі антитіла можуть зв'язуватися з лігандзв'язуючим сайтом TREM2 та імітувати дію одного чи декількох лігандів TREM2, або стимулювати антиген-мішень до трансдукції сигналу шляхом зв'язування з одним чи декількома доменами, які не є лігандзв'язуючими сайтами. В деяких варіантах реалізації, антитіла не конкурують з, або інакше блокують зв'язування ліганду з TREM2. В деяких варіантах реалізації, антитіла, діючи адитивно або синергічно з одним чи декількома лігандами TREM2, активують та/або підсилюють одну чи декілька активностей TREM2.

В деяких варіантах реалізації, активності TREM2, які можуть бути індуковані та/або підсилені анти-TREM2 антитілами за даним винаходом та/або одним чи декількома лігандами TREM2 за даним винаходом включають, без обмежень, зв'язування TREM2 з DAP12; фосфорилування DAP12; активацію кінази Syk; модулювання одного чи декількох прозапальних медіаторів, вибраних з IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, членів сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 та IL-23, при цьому зазначене модулювання може відбуватися в одній чи декількох клітинах, вибраних з макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, дендритних клітин, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин та мікрогліальних клітин; рекрутмент Syk в комплекс DAP12/TREM2; підвищення активності одного чи декількох TREM2-залежних генів, при цьому один чи декілька TREM2-залежних генів включають фактори транскрипції ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT); підвищене виживання дендритних клітин, макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, мікроглії, мікроглії M1, активованої мікроглії M1, та мікроглії M2, або будь-якої їх комбінації; модульовану експресію однієї чи декількох стимулювальних молекул, вибраних з CD83, CD86 ГКГС класу II, CD40, та будь-якої їх комбінації, при цьому CD40 можуть експресуватися на дендритних клітинах, моноцитах, макрофагах, або будь-якій їх комбінації, і зазначені дендритні клітини можуть включати дендритні клітини кістковомозкового походження; збільшення пам'яті; та зниження порушень пізнавальної здатності.

У значені, що використовується в цьому документі, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом підсилює одну чи декілька активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2, якщо воно індукує принаймні 2-кратне, принаймні 3-кратне, принаймні 4-кратне, принаймні 5-кратне, принаймні 6-кратне, принаймні 7-кратне, принаймні 8-кратне, принаймні 9-кратне, принаймні 10-кратне, принаймні 11-кратне, принаймні 12-кратне, принаймні 13-кратне, принаймні 14-кратне, принаймні 15-кратне, принаймні 16-кратне, принаймні 17-кратне, принаймні 18-кратне, принаймні 19-кратне, принаймні 20-кратне чи більше, збільшення однієї чи декількох активностей TREM2 у порівнянні з рівнями однієї чи декількох активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2 за відсутності анти-TREM2 антитіла. В деяких варіантах реалізації, збільшення однієї чи декількох активностей TREM2 (TEM2) може бути виміряно за допомогою будь-яких придатних in vitro клітинних аналізів або придатної in vivo моделі, описаних в цьому документі або відомих фахівцям, наприклад, шляхом використання аналізу з люциферазним репортером для вимірювання TREM2-залежної генної експресії, використання вестерн-блотинга для вимірювання збільшення TREM2-індукованого фосфорилування партнерів наступної сигналізації, таких як Syk, або шляхом використання протокової цитометрії, такої як сортування

клітин з активацією флуоресценції (FACS) для вимірювання зміни рівнів маркерів активації TREM2 клітинної поверхні. Будь-які in vitro клітинні аналізи або придатна in vivo модель, описані в цьому документі або відомі фахівцям, можуть бути використані для вимірювання взаємодії (наприклад, зв'язування) між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом підсилює одну чи декілька активностей TREM2, індукованих зв'язуванням ліганду TREM2 з білком TREM2, якщо воно індукує збільшення, яке має значення в діапазоні від приблизно 1-кратного до приблизно 6-кратного, або більш ніж 6-кратне, для індукованої лігандом TREM2-залежної транскрипції гена при використанні в концентрації в діапазоні значень від приблизно 0,5 нМ до приблизно 50 нМ, або більше 50 нМ, та у порівнянні з рівнем TREM2-залежної транскрипції гена, індукованої зв'язуванням ліганду TREM2 з білком TREM2 за відсутності анти-TREM2 антитіла, коли ліганд TREM2 використовується при його концентрації EC_{50}. В деяких варіантах реалізації збільшення ліганд-індукованої TREM2-залежної транскрипції гена є принаймні 1-кратним, принаймні 2-кратним, принаймні 3-кратним, принаймні 4-кратним, принаймні 5-кратним, принаймні 6-кратним, принаймні 7-кратним, принаймні 8-кратним, принаймні 9-кратним, принаймні 10-кратним, принаймні 11-кратним, принаймні 12-кратним, принаймні 13-кратним, принаймні 14-кратним, принаймні 15-кратним, принаймні 16-кратним, принаймні 17-кратним, принаймні 18-кратним, принаймні 19-кратним, принаймні 20-кратним або більше, при використанні в концентрації в діапазоні значень від приблизно 0,5 нМ до приблизно 50 нМ, або більше 50 нМ, та у порівнянні з рівнем TREM2-залежної транскрипції гена, індукованої зв'язуванням ліганду TREM2 з білком TREM2 за відсутності анти-TREM2 антитіла, коли ліганд TREM2 використовується при його концентрації EC_{50}. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло використовується в концентрації принаймні 0,5 нМ, принаймні 0,6 нМ, принаймні 0,7 нМ, принаймні 0,8 нМ, принаймні 0,9 нМ, принаймні 1 нМ, принаймні 2 нМ, принаймні 3 нМ, принаймні 4 нМ, принаймні 5 нМ, принаймні 6 нМ, принаймні 7 нМ, принаймні 8 нМ, принаймні 9 нМ, принаймні 10 нМ, принаймні 15 нМ, принаймні 20 нМ, принаймні 25 нМ, принаймні 30 нМ, принаймні 35 нМ, принаймні 40 нМ, принаймні 45 нМ, принаймні 46 нМ, принаймні 47 нМ, принаймні 48 нМ, принаймні 49 нМ, або принаймні 50 нМ. В деяких варіантах реалізації, ліганд TREM2 є фосфатидилсерином (PS). В деяких варіантах реалізації, ліганд TREM2 є сфінгомієліном (SM). В деяких варіантах реалізації, збільшення однієї чи декількох активностей TREM2 (TEM2) може бути виміряно з використанням будь-яких придатних in vitro клітинних аналізів або придатної in vivo моделі, описаних в цьому документі або відомих фахівцям. В деяких варіантах реалізації, аналіз з люциферазним репортером використовується для вимірювання кратності збільшення ліганд-індукованої TREM2-залежної генної експресії в присутності та за відсутності антитіла.

У значені, що використовується в цьому документі, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом не конкурує з, інгібує, або інакше блокує взаємодію (наприклад, зв'язування) між одним чи декількома лігандами TREM2 та TREM2, якщо воно знижує зв'язування ліганду з TREM2 менш ніж на 20 % при насичувальній концентрації антитіла при використанні будь-якого in vitro аналізу або аналізу клітинної культури, описаних в цьому документі або відомих фахівцям. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом інгібують взаємодії (наприклад, зв'язування) між одним чи декількома лігандами TREM2 та TREM2 менш ніж на 20 %, менш ніж на 19 %, менш ніж на 18 %, менш ніж на 17 %, менш ніж на 16 %, менш ніж на 15 %, менш ніж на 14 %, менш ніж на 13 %, менш ніж на 12 %, менш ніж на 11 %, менш ніж на 10 %, менш ніж на 9 %, менш ніж на 8 %, менш ніж на 7 %, менш ніж на 6 %, менш ніж на 5 %, менш ніж на 4 %, менш ніж на 3 %, менш ніж на 2 %, або менше 1 % при насичувальній концентрації антитіла при використанні будь-якого in vitro аналізу або аналізу клітинної культури, описаних в цьому документі або відомих фахівцям.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом індукує одну чи декілька активностей TREM2. В деяких варіантах реалізації, антитіло індукує одну чи декілька активностей TREM2 після зв'язування з білком TREM2, який експресується на клітині. В деяких варіантах реалізації, антитіло індукує одну чи декілька активностей TREM2 після зв'язування з розчинним білком TREM2, не зв'язаним з клітинною мембраною. В деяких варіантах реалізації, білок TREM2 експресується на поверхні клітини. В деяких варіантах реалізації, розчинний білок TREM2 (sTREM2) може бути присутнім, без обмежень, в позаклітинному середовищі, в сироватці крові, в цереброспінальній рідині (ЦСР), та в інтерстиціальному просторі в тканинах. В деяких варіантах реалізації, розчинний білок TREM2 (sTREM2) є неклітинним. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-160 SEQ ID NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-159 SEQ ID

NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-158 SEQ ID NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-157 SEQ ID NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-156 SEQ ID NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-155 SEQ ID NO:1. В деяких варіантах реалізації розчинний білок TREM2 (sTREM2) за даним винаходом відповідає амінокислотним залишкам 19-154 SEQ ID NO:1.

В деяких варіантах реалізації, розчинні білки TREM2 (sTREM2) за даним винаходом можуть бути неактивними варіантами клітинних рецепторів TREM2. В деяких варіантах реалізації, sTREM2 можуть бути присутніми на периферії, наприклад, в плазмі, або в мозку суб'єкта.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом знижують рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом знижують рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo шляхом блокування розщеплення, шляхом інгібування однієї чи декількох металопротеаз, або шляхом індукування інтерналізації.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом знижують рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo на величину в діапазоні значень від таких, що перевищують приблизно на 5 %, до таких, що перевищують приблизно на 50 %, показники для людського контрольного антитіла IgG1. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом знижують рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo на величину, яка на принаймні 5 %, принаймні 6 %, принаймні 7 %, принаймні 8 %, принаймні 9 %, принаймні 10 %, принаймні 11 %, принаймні 12 %, принаймні 13 %, принаймні 14 %, принаймні 15 %, принаймні 16 %, принаймні 17 %, принаймні 18 %, принаймні 19 %, принаймні 20 %, принаймні 21 %, принаймні 22 %, принаймні 23 %, принаймні 24 %, принаймні 25 %, принаймні 26 %, принаймні 27 %, принаймні 28 %, принаймні 29 %, принаймні 30 %, принаймні 31 %, принаймні 32 %, принаймні 33 %, принаймні 34 %, принаймні 35 %, принаймні 36 %, принаймні 37 %, принаймні 38 %, принаймні 39 %, принаймні 40 %, принаймні 41 %, принаймні 42 %, принаймні 43 %, принаймні 44 %, принаймні 45 %, принаймні 46 %, принаймні 47 %, принаймні 48 %, принаймні 49 %, або принаймні 50 % перевищує значення для людського контрольного антитіла IgG1.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом знижують рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo таким чином, щоб рівень в плазмі розчинного TREM2 в процентах від вихідного рівня через шість днів після обробки антитілом складав принаймні 5 %, принаймні 6 %, принаймні 7 %, принаймні 8 %, принаймні 9 %,принаймні 10 %, принаймні 11 %, принаймні 12 %, принаймні 13 %, принаймні 14 %, принаймні 15 %, принаймні 16 %, принаймні 17 %, принаймні 18 %, принаймні 19 %, принаймні 20 %, принаймні 21 %, принаймні 22 %, принаймні 23 %, принаймні 24 %, принаймні 25 %, принаймні 26 %, принаймні 27 %, принаймні 28 %, принаймні 29 %, принаймні 30 %, принаймні 31 %, принаймні 32 %, принаймні 33 %, принаймні 34 %, принаймні 35 %, принаймні 36 %, принаймні 37 %, принаймні 38 %, принаймні 39 %, принаймні 40 %, принаймні 41 %, принаймні 42 %, принаймні 43 %, принаймні 44 %, принаймні 45 %, принаймні 46 %, принаймні 47 %, принаймні 48 %, принаймні 49 %, принаймні 50 %, принаймні 51 %, принаймні 52 %, принаймні 53 %, принаймні 54 %, принаймні 55 %, принаймні 56 %, принаймні 57 %, принаймні 58 %, принаймні 59 %, принаймні 60 %, принаймні 61 %, принаймні 62 %, принаймні 63 %, принаймні 64 %, принаймні 65 %, принаймні 66 %, принаймні 67 %, принаймні 68 %, принаймні 69 %, принаймні 70 %, принаймні 71 %, принаймні 72 %, принаймні 73 %, принаймні 74 %, принаймні 75 %, принаймні 76 %, принаймні 77 %, принаймні 78 %, принаймні 79 %, або принаймні 80 %. В деяких варіантах реалізації, рівні в плазмі розчинного TREM2 in vivo вимірюють з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Способи вимірювання рівнів в плазмі розчинного TREM2 in vivo описані в цьому документі (наприклад, див. Приклад 4).

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути використані для запобігання, зниження ризику або лікування деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчаку центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної

гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозних розладів, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, солідного раку та раку крові, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi (Cruzi infection), інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I та палички Пфайффера (Haemophilus influenza). Способи, запропоновані в цьому винаході, також находять застосування в індукуванні або промотуванні виживання, дозрівання, функціональності, міграції, або проліферації однієї чи декількох імунних клітин у індивідуума, що потребує цього. Способи, запропоновані в цьому винаході, додатково находять застосування при зниженні активності, функціональності або виживання регуляторних Т-клітин, внутрішньопухлинних імуносупресорних дендритних клітин, внутрішньопухлинних імуносупресорних макрофагів, супресорних клітин мієлоїдного походження, пухлина-асоційованих макрофагів, клітин гострого мієлоїдного лейкозу (ГМЛ), клітин хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), або клітин хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ) у індивідуума, що потребує цього. Способи, запропоновані в цьому винаході, додатково находять застосування при збільшенні пам'яті та/або зниженні порушень пізнавальної здатності.

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом також можуть бути використані для поліпшеного догляду за ранами. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом є моноклональними антитілами. Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть тестуватися на індукування однієї чи декількох активностей TREM2. Придатні аналізи можуть включати вестерн-блотинг (наприклад, для тирозинфосфорилованого DAP12 або треонін/серин-фосфорилованих субстратів PI3K-кінази), ІФО (ELISA) (наприклад, для секретованого інтерлейкіну або секреції цитокінів), FACS (сортування клітин з активацією флуоресценції) (наприклад, для зв'язування анти-TREM2 з TREM2), імуноцитохімію (наприклад, для тирозинфосфорилованого DAP12 або треонін/серин-фосфорилованих субстратів PI3K-кінази), аналізи репортерних генів (наприклад, для активації TLR), підвищене виживання та/або функція дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії, підвищений фагоцитоз апоптозних нейронів, ушкоджених синапсів, бета-амілоїду або його фрагментів, тау-білка (Tau), IAPP (острівцевий амілоїдний поліпептид), альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, імуноглобуліну легкого ланцюга AL, білка S-IBM, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN) продуктів трансляції, пептидів з дипептидними повторами (DPR), пептидів з повторами гліцин-аланін (GA), пептидів з повторами гліцин-пролін (GP), пептидів з повторами гліцин-аргінін (GR), пептидів з повторами пролін-аланін (PA), та пептидів з повторами пролін-аргінін (PR), дебрису нервової тканини, дебрису не-нервової тканини, бактерій, інших чужорідних тіл, патогенних білків, патогенних пептидів, патогенної нуклеїнової кислоти, або пухлинних клітин макрофагами, дендритними клітинами, клітинами Лангеранса шкіри, купферовими клітинами, моноцитами, остеокластами та/або мікрогліальними клітинами, підвищена перебудова цитоскелета, та зниження мікрогліальних прозапальних відповідей, або інші аналізи, відомі фахівцям.

Антитіло, залежне від зв'язування з рецептором FcgR для активації рецепторів-мішеней, може втрачати свою агоністичну активність при модифікації з метою усунення зв'язування FcgR (див., наприклад, Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113; Armour at al., (2003) Immunology 40 (2003) 585–593); та White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148). Насправді, вважається, що анти-TREM2 антитіло за даним винаходом з відповідною специфічністю епітопа може

активувати антиген-мішень з мінімальними небажаними ефектами, коли антитіло має домен Fc ізотипу людського IgG2 (CH1 та шарнірна область) або інший тип домену Fc, здатний краще зв'язувати інгібуючі рецептори FcgRIIB, або його варіант.

Типові приклади ізотипів та модифікацій антитіла Fc представлені в Таблиці А нижче. В деяких варіантах реалізації, антитіло має Fc ізотип, зазначений в Таблиці А нижче.

Таблиця А

Типові приклади ізотипів Fc-антитіл, здатних зв'язувати Fc-рецептор гамма

Ізотип Fc	Мутація (схема нумерації EU)
IgG1	N297A
IgG1	D265A та N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A та L235A L234A та G237A L234A та L235A та G237A
IgG1	P238D та/або L328E та/або S267E/L328F та/або E233 та or/ G237D та/або H268D та/або P271G та/або A330R
IgG1	P238D та L328E та E233D та G237D та H268D та P271G та A330R
IgG1	P238D та L328E та G237D та H268D та P271G та A330R
IgG1	P238D та S267E та L328F та E233D та G237D та H268D та P271G та A330R
IgG1	P238D та S267E та L328F та G237D та H268D та P271G та A330R
IgG2	V234A та G237A
IgG4	L235A та G237A та E318A
IgG4	S228P та L236E
гібрид IgG2/4	амінокислоти (aa) 118-260 IgG2 і амінокислоти 261-447 IgG4
	H268Q та V309L; та A330S та P331S
IgG1	C226S та C229S та E233P та L234V та L235A
IgG1	L234F та L235E та P331S
IgG2	C232S або C233S
IgG2	A330S та P331S
IgG1	S267E, та L328F тільки S267E
IgG2	S267E та L328F
IgG4	S267E та L328F
IgG2	важкий ланцюг дикого типу (WT HC) з каппа-легким ланцюгом (LC) HC C127S з каппа-LC каппа-LC C214S каппа-LC C214S та HC C233S каппа-LC C214S та HC C232S Будь-яка з вищевказаних мутацій разом з мутаціями A330S та P331S фрагмент F(ab')2 IgG1 дикого типу (WT) та будь-яка з вищевказаних мутацій
IgG1	Заміна константної області важкого ланцюга 1 (CH1) та шарнірної області IgG1 на CH1 та шарнірну область IGg2 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145) з каппа-LC
IgG1	Будь-яка з вищевказаних мутацій разом з A330L/A330S та/або L234F та/або L235E та/або P331S
IgG1, IgG2, або IgG4	Будь-яка з вищевказаних мутацій разом з M252Y та/або S254T та/або T256E
Мишачий IgG1	Для мишачих моделей захворювання
IgG4	Дикого типу (WT)
IgG1	Будь-яка з вищевказаних мутацій разом з E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W та/або будь-яка їх комбінація.

Таблиця А

Типові приклади ізотипів Fc-антитіл, здатних зв'язувати Fc-рецептор гамма

Ізотип Fc	Мутація (схема нумерації EU)
IgG2	Будь-яка з вищевказаних мутацій разом з E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W та/або будь-яка їх комбінація.

На додаток до ізотипів, описаних в Таблиці А, та без бажання обмежуватися теорією - вважається, що антитіла з ізотипами людських IgG1 або IgG3 та їх мутанти (наприклад, Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685–691), що зв'язують активуючі рецептори Fcg I, IIA, IIC, IIIA, IIIB у людей та/або рецептори Fcg I, III та IV у мишей, можуть також виступати в ролі агоністичних антитіл in vivo, але можуть бути асоційовані з небажаними ефектами, пов'язаними з ADCC (опосередкована антитілами клітинна цитотоксичність). Однак, такі рецептори Fcg, напевне, є менш доступними для зв'язування антитіла in vivo, у порівнянні з інгібуючим рецептором Fcg FcgRIIB (див., наприклад, White, et al., (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941–948; та Li et al., (2011) Science 333(6045):1030–1034).

В деяких варіантах реалізації, антитіло належить до класу IgG, класу IgM, або класу IgA. В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG2. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить константну область людського IgG2. В деяких варіантах реалізації, константна область людського IgG2 включає Fc-ділянку. В деяких варіантах реалізації, антитіло індукує одну чи декілька активностей TREM2, активностей DAP12, або обох, незалежно від зв'язування з Fc-рецептором. В деяких варіантах реалізації, антитіло зв'язує інгібуючий Fc-рецептор. В деяких варіантах реалізації, інгібуючий Fc-рецептор є інгібуючим Fc-гамма-рецептором IIB (FcγIIB). В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька модифікацій. Наприклад, в деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька амінокислотних замін (наприклад, у порівнянні з Fc-ділянкою дикого типу того ж ізотипу). В деяких варіантах реалізації, одну чи декілька амінокислотних замін вибирають з V234A (Alegre et al., (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al., (2000) Cell Immunol, 200:16-26), G237A (Cole et al. (1999) Transplantation, 68:563-571), H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour et al. (1999) Eur J Immunol 29: 2613-2624; Armour et al. (2000) The Haematology Journal 1(Suppl,1):27; Armour et al. (2000) The Haematology Journal 1(Suppl,1):27), C232S, та/або C233S (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148), S267E, L328F (Chu et al., (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933), M252Y, S254T, та/або T256E, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата.

В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG2 з константним доменом важкого ланцюга, який містить амінокислотну заміну C127S, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle et al., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; та WO2008079246).

В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG2 з константним доменом легкого ланцюга каппа, який містить амінокислотну заміну C214S, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата (White et al.,(2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle et al., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; та WO2008079246).

В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG1. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить константну область мишачого IgG1. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить константну область людського IgG1. В деяких варіантах реалізації, константна область людського IgG1 включає Fc-ділянку. В деяких варіантах реалізації, антитіло зв'язує інгібуючий Fc-рецептор. В деяких варіантах реалізації, інгібуючий Fc-рецептор є інгібуючим Fc-гамма-рецептором IIB (FcγIIB). В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька модифікацій. Наприклад, в деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька амінокислотних замін (наприклад, у порівнянні з Fc-ділянкою дикого типу того ж ізотипу). В деяких варіантах реалізації, одну чи декілька амінокислотних замін вибирають з N297A (Bolt S et al. (1993) Eur J Immunol 23:403-411), D265A (Shields et al. (2001) R. J. Biol. Chem. 276, 6591–6604), L234A, L235A (Hutchins et al. (1995) Proc Natl Acad Sci USA, 92:11980-11984; Alegre et al., (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al., (2000) Cell Immunol, 200:16-26), G237A (Alegre et al. (1994) Transplantation 57:1537-1543. 31; Xu et al. (2000) Cell Immunol, 200:16-26),C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern et al., (2007) Blood, 109:1185-1192), P331S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA 2008, 105:20167-20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, та/або T256E, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до

схем нумерації EU або Кабата.

В деяких варіантах реалізації, антитіло включає константний домен 1 важкого ланцюга ізотипу IgG2 (CH1) та шарнірну область (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148). В деяких варіантах реалізації, CH1 ізотипу IgG2 та шарнірна область містять амінокислотну послідовність ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145). В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка антитіла містить амінокислотну заміну S267E, амінокислотну заміну L328F, або обидві, та/або амінокислотну заміну N297A або N297Q, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата.

В деяких варіантах реалізації, антитіло має ізотип IgG4. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить константну область людського IgG4. В деяких варіантах реалізації, константна область людського IgG4 включає Fc-ділянку. В деяких варіантах реалізації, антитіло зв'язує інгібуючий Fc-рецептор. В деяких варіантах реалізації, інгібуючий Fc-рецептор є інгібуючим Fc-гамма-рецептором IIB (FcγIIB). В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька модифікацій. Наприклад, в деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить одну чи декілька амінокислотних замін (наприклад, у порівнянні з Fc-ділянкою дикого типу того ж ізотипу). В деяких варіантах реалізації, одну чи декілька амінокислотних замін вибирають з L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy et al., (2000) J Immunol,164:1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, та/або T256E, при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата.

В деяких варіантах реалізації, антитіло має гібридний ізотип IgG2/4. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить амінокислотну послідовність, що містить амінокислоти 118-260 згідно з нумерацією EU або Кабата людського IgG2 та амінокислоти 261-447 згідно з нумерацією EU або Кабата людського IgG4 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

В деяких варіантах реалізації, антитіло містить константну область мишачого IgG4 (Bartholomaeus, et al. (2014). J. Immunol. 192, 2091–2098).

В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка додатково містить одну чи декілька додаткових амінокислотних замін, вибраних з A330L, L234F; L235E або P331S, згідно з нумерацією EU або Кабата; та будь-яку їх комбінацію.

В деяких варіантах реалізації, антитіло містить одну чи декілька амінокислотних замін на Fc-ділянці в положеннях залишків, вибраних з C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, та будь-якої їх комбінації, при цьому нумерація залишків відповідає схемам нумерації EU або Кабата. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L243A, L235A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях S267E та L328F, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотну заміну в положенні C127S, при цьому нумерація положення залишку відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E345R, E430G та S440Y, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU.

Додаткові мутації IgG

В деяких варіантах реалізації, один чи декілька варіантів IgG1, описаних в цьому документі, можуть бути об'єднані з мутацією A330L (Lazar et al., (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010), або однією чи декількома з мутацій L234F, L235E та/або P331S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172), при цьому положення амінокислот визначаються відповідно до схем нумерації EU або Кабата, для усунення активації комплементу. В деяких варіантах реалізації, варіанти IgG, описані в цьому документі, можуть бути об'єднані з однією чи

декількома мутаціями для збільшення періоду напіввиведення антитіла в сироватці людини (наприклад, мутаціями M252Y, S254T,T256E, відповідно до схем нумерації EU або Кабата) (Dall'Acqua et al., (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; та Strohl et al., (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685–691).

В деяких варіантах реалізації, варіант IgG4 за даним винаходом може бути об'єднаний з мутацією S228P, відповідно до схем нумерації EU або Кабата (Angal et al., (1993) Mol Immunol, 30:105-108) та/або з однією чи декількома мутаціями, описаними в Peters et al., (2012) J Biol Chem. 13;287(29):24525-33), для підвищення стабілізації антитіла.

Типові приклади анти-TREM2 антитіл

В деяких варіантах реалізації, виділене анти-TREM2 антитіло за даним винаходом зв'язується з TREM2 з високою афінністю та підсилює одну чи декілька активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2, у порівнянні з однією чи декількома активностями TREM2, індукованими зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2 за відсутності виділеного антитіла. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло підсилює одну чи декілька активностей TREM2 без конкуренції з, або іншого блокування зв'язування одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2. В деяких варіантах реалізації, антитіло є гуманізованим антитілом, біспецифічним антитілом, полівалентним антитілом або химерним антитілом. Типові приклади описів таких антитіл наведені в описі цього винаходу. В деяких варіантах реалізації, антитіло є біспецифічним антитілом, яке розпізнає перший антиген і другий антиген.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з TREM2 людини, або його гомологом, включаючи, без обмежень, білок TREM2 ссавців (наприклад, ссавців, які не є людиною), мишачий білок TREM2 (№ доступу Uniprot Q99NH8), білок TREM2 щура (№ доступу Uniprot D3ZZ89), білок TREM2 макака-резуса (№ доступу Uniprot F6QVF2), білок TREM2 яванського макака (№ доступу NCBI XP_015304909,1), кінський білок TREM2 (№ доступу Uniprot F7D6L0), свинний білок TREM2 (№ доступу Uniprot H2EZZ3) та собачий білок TREM2 (№ доступу Uniprot E2RP46). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом специфічно зв'язуються з TREM2 людини. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом специфічно зв'язуються з TREM2 яванського макака. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом специфічно зв'язуються як з TREM2 людини, так і з TREM2 яванського макака. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом індукують принаймні одну активність TREM2 за даним винаходом.

Антитілозв'язуючі області анти-TREM2

Певні аспекти цього винаходу стосуються анти-TREM2 антитіл, які зв'язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв'язуваним анти-TREM2 антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, який зв'язується анти-TREM2 антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома амінокислотами з амінокислотних залишків SFEDAHVEH (амінокислотні залишки 149-157 SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з одним чи декількома амінокислотними залишками, вибраними з E151, D152 та E156 SEQ ID NO: 1. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують амінокислотні залишки E151, D152 та E156 SEQ ID NO: 1.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з анти-TREM2 антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120, за зв'язування з TREM2.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування принаймні одного антитіла, вибраного з будь-яких антитіл, зазначених в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 та 7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2

антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування принаймні одного антитіла, вибраного з 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 та AL2p-h90. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурентно інгібують зв'язування антитіла AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним принаймні одним антитілом, вибраним з будь-яких антитіл, зазначених в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 та 7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним принаймні одним антитілом, вибраним з 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 та AL2p-h90. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язуються з епітопом TREM2 людини, який є таким самим або перекривається з епітопом TREM2, зв’язуваним антитілом AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв’язуваний принаймні одним антитілом, вибраним з будь-яких антитіл, зазначених в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 та 7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв’язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв’язуваний принаймні одним антитілом, вибраним з 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 та AL2p-h90. Докладний опис типових методів картування епітопа, з яким зв'язується антитіло, наведений в Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", в Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язують по суті такий самий епітоп TREM2, що й зв'язуваний антитілом AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з одним чи декількома антитілами, вибраними з 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 та AL2p-h90, та будь-якої їх комбінації, за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-31 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-37 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-47 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-58 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-60 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-61 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом конкурують з антитілом AL2p-62 за зв'язування з TREM2.

В типовому прикладі конкурентного аналізу, іммобілізований TREM2 або клітини, що експресують TREM2 на клітинній поверхні, інкубують в розчині, що містить перше мічене антитіло, яке зв'язується з TREM2 (наприклад, людське або таке, що належить примату, який не є людиною) та друге немічене антитіло, яке тестують на його здатність конкурувати з першим антитілом за зв'язування з TREM2. Друге антитіло може бути присутнім в супернатанті гібридоми. Як контроль, іммобілізований TREM2 або клітини, що експресують TREM2, інкубують в розчині, що містить перше мічене антитіло, але не друге немічене антитіло. Після інкубації в умовах, пермісивних для зв'язування першого антитіла з TREM2, надлишок незв'язаного антитіла видаляють, та вимірюють кількість мітки, зв'язаної з іммобілізованим TREM2 або клітинами, що експресують TREM2. Якщо кількість мітки, зв'язаної з іммобілізованим TREM2 або клітинами, що експресують TREM2, суттєво знижена в тестованому зразку у порівнянні з контрольним зразком, то це вказує, що друге антитіло конкурує з першим антитілом за зв'язування з TREM2. Див., Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch,14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Варіабельні області легкого ланцюга та важкого ланцюга анти-TREM2 антитіла

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять (а) варіабельну ділянку важкого ланцюга, що містить принаймні один, два або три HVR, вибраних з HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 будь-якого з антитіл, зазначених в Таблицях 2A-2C, або вибраних з 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 або AL2p-62, та будь-якої їх комбінації; та/або (b) варіабельну ділянку легкого ланцюга, що містить принаймні один, два або три HVR, вибраних з HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 будь-якого з антитіл, зазначених в Таблицях 3A-3C, або вибраних з 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 або AL2p-62, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 містять послідовності HVR за EU або Кабатом, HVR за Чотіа, або контактний HVR, як вказано в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 6 та 7, або з антитіла, вибраного з 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 або AL2p-62, та будь-якої їх комбінації.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, де X_1 позначає S або W, X_2 позначає S, L або R, і X_3 позначає S, D, H, Q або E (SEQ ID NO: 121); HVR-H2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, де X_1 позначає D, G, E, Q або V, X_2 позначає D або Q, X_3 позначає Q, R, H, W, Y або G, X_4 позначає F, R або W, і X_5 позначає Q, R, K або H (SEQ ID NO: 122); та HVR-H3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, де X_1 позначає Q або K, X_2 позначає E, S або A, і X_3 позначає M або H (SEQ ID NO: 123), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, що містить послідовність YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2, що містить послідовність RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), та HVR-H3, що містить послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, де X_1 позначає S або T, X_2 позначає Q, R або S, X_3 позначає V або I, і X_4 позначає G, R, W, Q або A (SEQ ID NO: 127); HVR-L2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V: $KVSNRX_1S$, де X_1 позначає F, R, V або K (SEQ ID NO: 128); та HVR-L3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить: HVR-H1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі I, де X_1 позначає S або W, X_2 позначає S, L або R, і X_3 позначає S, D, H, Q або E; HVR-H2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі II, де X_1 позначає D, G, E, Q або V, X_2 позначає D або Q, X_3 позначає Q, R, H, W, Y або G, X_4 позначає F, R або W, і X_5 позначає Q, R, K або H; та HVR-H3, що містить послідовність, яка відповідає Формулі III, де X_1 позначає Q або K, X_2 позначає E, S або A, і X_3 позначає M або H, і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить: HVR-L1, що містить послідовність, яка відповідає Формулі IV, де X_1 позначає S або T, X_2 позначає Q, R або S, X_3 позначає V або I, і X_4 позначає G, R, W, Q або A; HVR-L2, що містить послідовність, яка відповідає Формулі V, де X_1 позначає F, R, V або K; та HVR-L3, що містить послідовність: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), і при цьому антитіло не є антитілом, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, що містить послідовність YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR-H2, що містить послідовність RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), і HVR-H3, що містить послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126),

та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, що містить послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), і HVR-L3, що містить послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить один чи декілька з: (a) HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-H1 антитіла 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 або AL2p-62; (b) HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-H2 антитіла 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 або AL2p-62; та (c) HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-H3 антитіла 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 або AL2p-62; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить один чи декілька з: (a) HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-L1 антитіла 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 або AL2p-62; (b) HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-L1 антитіла 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 або AL2p-62; та (c) HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю HVR-L3 антитіла 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 або AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить HVR-H1, що містить амінокислотну послідовність YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR-H2, що містить амінокислотну послідовність

RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR-H3, що містить амінокислотну послідовність ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), і варіабельна ділянка легкого ланцюга містить HVR-L1, що містить амінокислотну послідовність RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR-L2, що містить амінокислотну послідовність KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), та HVR-L3, що містить амінокислотну послідовність SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга та варіабельну ділянку легкого ланцюга, при цьому варіабельна ділянка важкого ланцюга містить одну, дві, три або чотири каркасних ділянки, вибраних з VH FR1, VH FR2, VH FR3 та VH FR4, при цьому: VH FR1 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 9-11, VH FR2 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 12 та 13, VH FR3 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 14 та 15, та VH FR4 містить послідовність SEQ ID NO: 16; та/або варіабельна ділянка легкого ланцюга містить одну, дві, три або чотири каркасних ділянки, вибраних з VL FR1, VL FR2, VL FR3 та VL FR4, при цьому: VL FR1 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 17-20, VL FR2 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 21 та 22, VL FR3 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 23 та 24, та VL FR4 містить послідовність, вибрану з групи, що складається з SEQ ID NO: 25 та 26.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга будь-якого з антитіл, зазначених в Таблиці 6A, або вибраних з 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 та AL2p-h90; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга будь-якого з антитіл, зазначених в Таблиці 7A, або вибраних з 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 та AL2p-h90. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з будь-якої з SEQ ID NO: 27-71 та 91; та/або варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з будь-якої з SEQ ID NO: 92-113 та 118. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з будь-якої з SEQ ID NO: 27, 56 та 72-90; та/або варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з будь-якої з SEQ ID NO: 92, 104 та 114-117.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 28; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 28, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга включає амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 28, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції, або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-2 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 28. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-2 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 28. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-2 або SEQ ID NO: 28, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-2, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-2, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-2 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-2 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-2 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-2 або SEQ ID NO: 92, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-2, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-2, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-2.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 29; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 29, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-3. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-3. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 29, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-3 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 29. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-3 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 29. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-3 або SEQ ID NO: 29, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-3, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-3, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-3. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-3 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-3 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-3 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких

варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-3 або SEQ ID NO: 92, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-3, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-3, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-3.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 30; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 30, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-4. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-4. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 30, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-4 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 30. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-4 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 30. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-4 або SEQ ID NO: 30, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-4, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-4, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-4. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга

антитіла AL2p-4 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 92, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-4 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-4 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 92. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-4 або SEQ ID NO: 92, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-4, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-4, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-4.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 31; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 31, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 31, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-7 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 31. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-7 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 31. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-7 або SEQ ID NO: 31, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-7, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-7, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-7. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-7 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-7 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-7 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-7 або SEQ ID NO: 95, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-7, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-7, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-7.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 32, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-8. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-8. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 32, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-8 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 32. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-8 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 32. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-8 або SEQ ID NO: 32, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-8, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-8, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-8. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-8 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-8 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-8 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-8 або SEQ ID NO: 95, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-8, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-8, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-8.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-9. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %,

принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-9. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 33, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-9 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 33. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-9 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 33. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-9 або SEQ ID NO: 33, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-9, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-9, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-9. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-9 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-9 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-9 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-9 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-9, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-9, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-9.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 34; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 34, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-10. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-10. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 34, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-10 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 34. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-10 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 34. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-10 або SEQ ID NO: 34, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-10, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-10, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-10. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-10 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-10 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-10 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-10 або SEQ ID NO: 97, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-10, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-10, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-10.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 35; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 35, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-11. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-11. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 35, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-11 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 35. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-11 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 35. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-11 або SEQ ID NO: 35, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-11, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-11, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-11. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-11 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-11 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-11 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-11 або SEQ ID NO: 98, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-11, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-11, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-11.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 36; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 36, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-12. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-12. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 36, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-12 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 36. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-12 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 36. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-12 або SEQ ID NO: 36, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-12, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-12, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-12. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-12 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-12 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-12 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-12 або SEQ ID NO: 97, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-12, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-12, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-12.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 37; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 37, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-13. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-13. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 37, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-13 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 37. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-13 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 37. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-13 або SEQ ID NO: 37, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-13, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-13, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-13. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-13 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-13 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-13 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-13 або SEQ ID NO: 95, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-13, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-13, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-13.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 38; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 38, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-14. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-14. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 38, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-14 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 38. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-14 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 38. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-14 або SEQ ID NO: 38, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-14, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-14, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-14. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-14 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-14 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-14 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-14 або SEQ ID NO: 99, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-14, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-14, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-14.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 38; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 38, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-15. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-15. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 38, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-15 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 38. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-15 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 38. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-15 або SEQ ID NO: 38, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-15, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-15, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-15. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-15 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-15 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-15 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-15 або SEQ ID NO: 100, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-15, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-15, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-15.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 39; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 39, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-16. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-16. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 39, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-16 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 39. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-16 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 39. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-16 або SEQ ID NO: 39, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-16, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-16, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-16. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-16 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-16 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-16 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-16 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-16, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-16, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-16.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 40; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 40, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-17. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-17. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 40, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-17 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 40. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-17 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 40. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-17 або SEQ ID NO: 40, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-17, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-17, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-17. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-17 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-17 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-17 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-17 або SEQ ID NO: 98, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-17, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-17, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-17.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 41; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 41, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-18. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-18. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 41, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-18 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 41. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-18 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 41. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-18 або SEQ ID NO: 41, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-18, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-18, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-18. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-18 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-18 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-18 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-18 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-18, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-18, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-18.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 42; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 42, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-19. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-19. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 42, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-19 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 42. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-19 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 42. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-19 або SEQ ID NO: 42, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-19, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-19, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-19. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-19 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 98, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-19 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-19 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 98. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-19 або SEQ ID NO: 98, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-19, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-19, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-19.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 42; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 42, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-20. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-20. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 42, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-20 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 42. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-20 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 42. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-20 або SEQ ID NO: 42, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-20, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-20, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-20. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-20 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-20 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-20 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-20 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-20, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-20, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-20.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 43; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 43, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-21. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-21. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 43, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-21 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 43. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-21 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 43. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-21 або SEQ ID NO: 43, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-21, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-21, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-21. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-21 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-21 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-21 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-21 або SEQ ID NO: 100, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-21, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-21, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-21.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 44; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 101. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 44, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-22. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 101, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-22. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 44, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-22 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 44. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-22 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 44. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-22 або SEQ ID NO: 44, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-22, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-22, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-22. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-22 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 101, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-22 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 101. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-22 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 101. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-22 або SEQ ID NO: 101, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-22, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-22, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-22.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 45; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 45, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-23. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-23. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 45, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-23 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 45. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-23 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 45. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-23 або SEQ ID NO: 45, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-23, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-23, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-23. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-23 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-23 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-23 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-23 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-23, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-23, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-23.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 46; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 46, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-24. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-24. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 46, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-24 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 46. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-24 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 46. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-24 або SEQ ID NO: 46, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-24, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-24, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-24. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-24 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-24 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-24 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-24 або SEQ ID NO: 99, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-24, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-24, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-24.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 47; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 47, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-25. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-25. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 47, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-25 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 47. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-25 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 47. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-25 або SEQ ID NO: 47, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-25, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-25, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-25. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-25 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-25 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-25 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-25 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-25, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-25, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-25.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 48; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 48, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-26. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-26. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 48, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-26 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 48. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-26 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 48. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-26 або SEQ ID NO: 48, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-26, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-26, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-26. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-26 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 95, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-26 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-26 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 95. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-26 або SEQ ID NO: 95, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-26, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-26, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-26.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 49; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 102. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 49, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-27. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 102, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-27. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 49, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-27 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 49. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-27 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 49. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-27 або SEQ ID NO: 49, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-27, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-27, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-27. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-27 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 102, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-27 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 102. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-27 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 102. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-27 або SEQ ID NO: 102, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-27, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-27, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-27.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 50; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 50, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-28. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-28. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 50, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-28 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 50. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-28 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 50. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-28 або SEQ ID NO: 50, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-28, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-28, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-28. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-28 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 96, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-28 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-28 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 96. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-28 або SEQ ID NO: 96, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-28, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-28, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-28.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 51; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 51, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-29. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-29. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 51, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-29 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 51. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-29 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 51. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-29 або SEQ ID NO: 51, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-29, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-29, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-29. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-29 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 99, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-29 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-29 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 99. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-29 або SEQ ID NO: 99, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-29, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-29, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-29.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 52; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 52, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-30. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-30. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 52, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-30 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 52. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-30 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 52. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-30 або SEQ ID NO: 52, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-30, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-30, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-30. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-30 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 100, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-30 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-30 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 100. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-30 або SEQ ID NO: 100, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-30, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-30, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-30.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-31 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 53. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-31 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 53. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-31 або SEQ ID NO: 53, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-31, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-31, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-31 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-31 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-31 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-31 або SEQ ID NO: 97, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-31, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-31, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-31.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 54; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 54, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-32. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-32. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 54, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-32 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 54. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-32 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 54. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-32 або SEQ ID NO: 54, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-32, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-32, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-32. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-32 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 97, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-32 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-32 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-32 або SEQ ID NO: 97, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-32, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-32, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-32.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 55; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 55, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-33. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 103, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-33. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 55, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-33 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 55. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-33 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 55. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-33 або SEQ ID NO: 55, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-33, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-33, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-33. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-33 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 103, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-33 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-33 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 103. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-33 або SEQ ID NO: 103, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-33, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-33, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-33.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 57; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 57, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-35. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-35. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 57, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-35 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 57. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-35 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 57. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-35 або SEQ ID NO: 57, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-35, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-35, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-35. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-35 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-35 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-35 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-35 або SEQ ID NO: 104, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-35, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-35, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-35.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 58; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 58, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-36. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-36. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 58, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-36 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 58. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-36 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 58. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-36 або SEQ ID NO: 58, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-36, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-36, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-36. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-36 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-36 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-36 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-36 або SEQ ID NO: 104, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-36, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-36, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-36.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-37 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 59. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-37 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 59. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-37 або SEQ ID NO: 59, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-37, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-37, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-37 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 104, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-37 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-37 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-37 або SEQ ID NO: 104, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-37, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-37, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-37.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-38. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-38. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-38 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-38 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-38 або SEQ ID NO: 60, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-38, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-38, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-38. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-38 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-38 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-38 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-38 або SEQ ID NO: 105, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-38, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-38, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-38.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-39. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-39. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 60, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-39 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-39 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-39 або SEQ ID NO: 60, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-39, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-39, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-39. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-39 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-39 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-39 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-39 або SEQ ID NO: 106, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-39, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-39, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-39.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-40. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-40. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 60, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-40 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-40 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 60. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-40 або SEQ ID NO: 60, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-40, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-40, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-40. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-40 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-40 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-40 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-40 або SEQ ID NO: 107, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-40, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-40, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-40.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-41. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-41. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-41 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 61. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-41 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 61. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-41 або SEQ ID NO: 61, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-41, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-41, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-41. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-41 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 106, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-41 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-41 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 106. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-41 або SEQ ID NO: 106, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-41, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-41, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-41.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-42. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-42. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 61, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-42 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 61. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-42 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 61. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-42 або SEQ ID NO: 61, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-42, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-42, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-42. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-42 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-42 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-42 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-42 або SEQ ID NO: 107, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-42, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-42, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-42.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-43. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-43. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-43 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 62. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-43 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 62. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-43 або SEQ ID NO: 62, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-43, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-43, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-43. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-43 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 105, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-43 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-43 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 105. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-43 або SEQ ID NO: 105, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-43, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-43, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-43.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-44. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-44. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 62, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-44 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 62. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-44 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 62. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-44 або SEQ ID NO: 62, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-44, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-44, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-44. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-44 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 107, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-44 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-44 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 107. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-44 або SEQ ID NO: 107, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-44, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-44, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-44.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 63; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 63, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-45. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-45. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 63, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-45 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 63. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-45 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 63. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-45 або SEQ ID NO: 63, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-45, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-45, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-45. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-45 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-45 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-45 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-45 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-45, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-45, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-45.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 63; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 63, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-46. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-46. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 63, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-46 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 63. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-46 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 63. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-46 або SEQ ID NO: 63, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-46, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-46, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-46. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-46 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-46 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-46 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-46 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-46, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-46, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-46.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-47 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 64. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-47 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 64. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-47 або SEQ ID NO: 64, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-47, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-47, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-47 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-47 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-47 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-47 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-47, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-47, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-47.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-48. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-48. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 64, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-48 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 64. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-48 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 64. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-48 або SEQ ID NO: 64, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-48, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-48, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-48. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-48 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-48 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-48 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-48 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-48, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-48, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-48.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 65; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 65, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-49. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-49. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 65, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-49 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 65. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-49 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 65. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-49 або SEQ ID NO: 65, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-49, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-49, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-49. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-49 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-49 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-49 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-49 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-49, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-49, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-49.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 66; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 66, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-50. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-50. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 66, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-50 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 66. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-50 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 66. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-50 або SEQ ID NO: 66, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-50, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-50, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-50. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-50 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-50 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-50 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-50 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-50, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-50, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-50.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 66; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 66, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-51. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-51. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 66, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-51 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 66. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-51 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 66. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-51 або SEQ ID NO: 66, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-51, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-51, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-51. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-51 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-51 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-51 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-51 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-51, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-51, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-51.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-52. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-52. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-52 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 67. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-52 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 67. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-52 або SEQ ID NO: 67, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-52, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-52, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-52. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-52 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-52 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-52 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-52 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-52, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-52, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-52.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-53. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-53. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 67, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-53 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 67. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-53 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 67. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-53 або SEQ ID NO: 67, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-53, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-53, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-53. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-53 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-53 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-53 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-53 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-53, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-53, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-53.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 68; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 68, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-54. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-54. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 68, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-54 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 68. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-54 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 68. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-54 або SEQ ID NO: 68, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-54, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-54, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-54. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-54 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-54 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-54 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-54 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-54, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-54, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-54.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-55. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-55. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-55 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-55 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-55 або SEQ ID NO: 69, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-55, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-55, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-55. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-55 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-55 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-55 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-55 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-55, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-55, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-55.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-56. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-56. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-56 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-56 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-56 або SEQ ID NO: 69, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-56, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-56, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-56. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-56 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 108, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-56 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-56 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-56 або SEQ ID NO: 108, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-56, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-56, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-56.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 69, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-57. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-57. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю

SEQ ID NO: 69, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-57 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-57 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 69. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-57 або SEQ ID NO: 69, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-57, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-57, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-57. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-57 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 109, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-57 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-57 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 109. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-57 або SEQ ID NO: 109, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-57, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-57, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-57.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 112. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні

93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 112, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 59, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-58 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 59. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-58 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 59. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-58 або SEQ ID NO: 59, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-58, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-58, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-58 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 112, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-58 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 112. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-58 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 112. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-58 або SEQ ID NO: 112, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-58, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-58, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-58.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 91; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 118. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен

важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 91, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-59. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 118, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-59. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 91, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-59 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 91. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-59 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 91. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-59 або SEQ ID NO: 91, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-59, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-59, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-59. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-59 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 118, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-59 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 118. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-59 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 118. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-59 або SEQ ID NO: 118, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-59, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-59, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-59.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні

91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 113. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 113, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 53, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-60 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 53. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-60 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 53. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-60 або SEQ ID NO: 53, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-60, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-60, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-60 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 113, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-60 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 113. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-60 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 113. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR

(тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-60 або SEQ ID NO: 113, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-60, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-60, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-60.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 70; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 110. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 70, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 110, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 70, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-61 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 70. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-61 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 70. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-61 або SEQ ID NO: 70, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-61, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-61, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю

варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-61 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 110, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-61 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 110. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-61 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 110. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-61 або SEQ ID NO: 110, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-61, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-61, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-61.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга та варіабельний домен важкого ланцюга, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 71; та/або варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 111. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен важкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 71, при цьому варіабельний домен важкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 антитіла AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять варіабельний домен легкого ланцюга, що містить амінокислотну послідовність з принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 111, при цьому варіабельний домен легкого ланцюга містить амінокислотні послідовності HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 антитіла AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло містить послідовність варіабельного домену важкого ланцюга (VH), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 71, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-62 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 71. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену важкого ланцюга антитіла AL2p-62 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 71. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані

на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VH антитіла AL2p-62 або SEQ ID NO: 71, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VH містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-H1 антитіла AL2p-62, (b) амінокислотної послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-62, та (c) амінокислотної послідовності HVR-H3 антитіла AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом містять послідовність варіабельного домену легкого ланцюга (VL), яка має принаймні 85 %, принаймні 86 %, принаймні 87 %, принаймні 88 %, принаймні 89 %, принаймні 90 %, принаймні 91 %, принаймні 92 %, принаймні 93 %, принаймні 94 %, принаймні 95 %, принаймні 96 %, принаймні 97 %, принаймні 98 %, принаймні 99 %, або 100 % ідентичності з амінокислотною послідовністю варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-62 або з амінокислотною послідовністю SEQ ID NO: 111, та містить заміни (наприклад, консервативні заміни, інсерції або делеції у порівнянні з референсною послідовністю), але анти-TREM2 антитіло, що містить таку послідовність, зберігає здатність зв'язуватися з TREM2. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 10 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-62 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 111. В деяких варіантах реалізації, загалом від 1 до 5 амінокислот було заміщено, вставлено, та/або делетовано в амінокислотній послідовності варіабельного домену легкого ланцюга антитіла AL2p-62 або амінокислотній послідовності SEQ ID NO: 111. В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані в областях поза HVR (тобто, на FR-ділянках). В деяких варіантах реалізації, заміни, інсерції або делеції розташовані на FR-ділянках. Необов'язково, анти-TREM2 антитіло містить послідовність VL антитіла AL2p-62 або SEQ ID NO: 111, включаючи посттрансляційні модифікації цієї послідовності. В конкретному варіанті реалізації, VL містить одну, дві або три HVR, вибраних з: (a) амінокислотної послідовності HVR-L1 антитіла AL2p-62, (b) амінокислотної послідовності HVR-L2 антитіла AL2p-62, та (c) амінокислотної послідовності HVR-L3 антитіла AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації передбачається анти-TREM2 антитіло, при цьому зазначене антитіло містить VH, як в будь-якому з варіантів реалізації, наведених вище, та VL, як в будь-якому з варіантів реалізації, наведених вище. В деяких варіантах реалізації, в цьому документі передбачаються анти-TREM2 антитіла, при цьому зазначене антитіло містить VH, як в будь-якому з варіантів реалізації, наведених вище, та VL, як в будь-якому з варіантів реалізації, наведених вище. В одному варіанті реалізації, антитіло містить послідовності VH та VL, представлені в SEQ ID NO: 27-71 та 91, і SEQ ID NO: 92-113 та 118, відповідно, включаючи посттрансляційні модифікації цих послідовностей.

В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53, та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 97. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 104. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 64; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 108. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 70; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 110. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 71; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 111. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 112. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 53; та/або варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 113.

Будь-яке з антитіл за даним винаходом може продукуватися клітинною лінією. В деяких варіантах реалізації, клітинна лінія може бути клітинною лінією ссавця. В деяких варіантах реалізації, клітинна лінія може бути гібридомною клітинною лінією. В інших варіантах реалізації, клітинна лінія може бути дріжджовою клітинною лінією. Будь-яка клітинна лінія, відома фахівцям, придатна для продукування антитіл, може бути використана для продукування антитіла за даним винаходом. Типові приклади клітинних ліній для продукування антитіл описані в цьому винаході.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом, вибраним з 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 та AL2p-h90.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-31. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-31.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-37. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-37.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-47. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-47.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-58. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-58.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-60. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-60.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-61. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-61.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є анти-TREM2 моноклональним антитілом AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, яке зв'язується по суті з тим самим епітопом TREM2, що й AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-62. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло є виділеним антитілом, що містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 варіабельного домену важкого ланцюга та HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 варіабельного домену легкого ланцюга моноклонального антитіла AL2p-62.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом не конкурують з одним чи декількома лігандами TREM2 за зв'язування з TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом здатні до зв'язування TREM2 без блокування одночасно зв'язування одного чи декількох лігандів TREM2 з TREM2. В деяких варіантах реалізації анти-TREM2 антитіла за даним винаходом здатні до адитивних та/або синергічних функціональних взаємодій з одним чи декількома лігандами TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом збільшують максимальну активність TREM2, підданого впливу насичувальних концентрацій одного чи декількох лігандів TREM2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом збільшують активність TREM2, що може бути досягнута при будь-якій концентрації одного чи декількох лігандів TREM2.

афінність зв'язування анти-TREM2 антитіла

Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини та TREM2 яванського макака можуть бути принаймні в 1 раз нижче, принаймні в 2 рази нижче, принаймні в 3 рази нижче, принаймні в 4 рази нижче, принаймні в 5 разів нижче, принаймні в 6 разів нижче, принаймні в 7 разів нижче, принаймні в 8 разів нижче, принаймні в 9 разів нижче, принаймні в 10 разів нижче, принаймні в 11 разів нижче, принаймні в 12 разів нижче, принаймні в 13 разів нижче, принаймні в 14 разів нижче, принаймні в 15 разів нижче, принаймні в 16 разів нижче, принаймні в 17 разів нижче, принаймні в 18 разів нижче, принаймні в 19 разів нижче, принаймні в 20 раз нижче або ще більш низьким, ніж для анти-TREM2 антитіла, вибраного з анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, та містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56; анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 91, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 103; і анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 119, та варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 120. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі. (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 300 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно

8 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 100 пМ, від 900 пМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 800 пМ до приблизно 100 пМ, від 700 пМ до приблизно 100 пМ, від 600 пМ до приблизно 500 пМ, від 400 пМ до приблизно 100 пМ, від 300 пМ до приблизно 100 пМ, від 200 пМ до приблизно 100 пМ, від 900 пМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 300 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 200 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 100 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 90 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 80 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 1 пМ, або

менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 70 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 60 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 50 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 40 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 30 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 20 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 10 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно

40 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 5 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 1 нМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 500 пМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 500 пМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 250 пМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 250 пМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. Константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 100 пМ до приблизно 90 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 80 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 70 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 60 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 50 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 40 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 30 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 20 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 10 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 9 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 8 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 7 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 6 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 5 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 4 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 3 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 2 пМ, від приблизно 100 пМ до приблизно 1 пМ, або менше 1 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 людини можуть складати менше 260 нМ, можуть складати менше 225 нМ, можуть складати

менше 200 нМ, можуть складати менше 150 нМ, можуть складати менше 135 нМ, можуть складати менше 125 нМ, можуть складати менше 100 нМ, можуть складати менше 95 нМ, можуть складати менше 90 нМ, можуть складати менше 85 нМ, можуть складати менше 80 нМ, можуть складати менше 75 нМ, можуть складати менше 70 нМ, можуть складати менше 65 нМ, можуть складати менше 60 нМ, можуть складати менше 55 нМ, можуть складати менше 50 нМ, можуть складати менше 45 нМ, можуть складати менше 40 нМ, можуть складати менше 36 нМ, можуть складати менше 35 нМ, можуть складати менше 30 нМ, можуть складати менше 29 нМ, можуть складати менше 28 нМ, можуть складати менше 27 нМ, можуть складати менше 26 нМ, можуть складати менше 25 нМ, можуть складати менше 24 нМ, можуть складати менше 23 нМ, можуть складати менше 22 нМ, можуть складати менше 21 нМ, можуть складати менше 20 нМ, можуть складати менше 19 нМ, можуть складати менше 18,5 нМ, можуть складати менше 18 нМ, можуть складати менше 15 нМ, можуть складати менше 14 нМ, можуть складати менше 13 нМ, можуть складати менше 12 нМ, можуть складати менше 11 нМ, можуть складати менше 10 нМ, можуть складати менше 9,5 нМ, можуть складати менше 9 нМ, можуть складати менше 8,5 нМ, можуть складати менше 8 нМ, можуть складати менше 7,5 нМ, можуть складати менше 7 нМ, можуть складати менше 6,5 нМ, можуть складати менше 6 нМ, можуть складати менше 5,5 нМ, можуть складати менше 5 нМ, можуть складати менше 4,5 нМ, можуть складати менше 4 нМ, можуть складати менше 3,5 нМ, можуть складати менше 3 нМ, можуть складати менше 2,5 нМ, можуть складати менше 2 нМ, можуть складати менше 1,5 нМ, можуть складати менше 1 нМ, можуть складати менше 950 пМ, можуть складати менше 900 пМ, можуть складати менше 850 пМ, можуть складати менше 830 пМ, можуть складати менше 800 пМ, можуть складати менше 750 пМ, можуть складати менше 730 пМ, можуть складати менше 700 пМ, можуть складати менше 650 пМ, можуть складати менше 630 пМ, можуть складати менше 600 пМ, можуть складати менше 550 пМ, можуть складати менше 500 пМ, можуть складати менше 450 пМ, можуть складати менше 415 пМ, можуть складати менше 400 пМ, можуть складати менше 350 пМ, можуть складати менше 300 пМ, можуть складати менше 250 пМ, можуть складати менше 200 пМ, можуть складати менше 150 пМ, можуть складати менше 100 пМ, можуть складати менше 95 пМ, можуть складати менше 90 пМ, можуть складати менше 85 пМ, можуть складати менше 80 пМ, можуть складати менше 75 пМ, можуть складати менше 70 пМ, можуть складати менше 65 пМ, можуть складати менше 60 пМ, можуть складати менше 55 пМ, можуть складати менше 50 пМ, можуть складати менше 45 пМ, можуть складати менше 40 пМ, можуть складати менше 35 пМ, можуть складати менше 30 пМ, можуть складати менше 25 пМ, можуть складати менше 20 пМ, можуть складати менше 15 пМ, можуть складати менше 10 пМ, можуть складати менше 9 пМ, можуть складати менше 8 пМ, можуть складати менше 7 пМ, можуть складати менше 6 пМ, можуть складати менше 5 пМ, можуть складати менше 4 пМ, можуть складати менше 3 пМ, можуть складати менше 2 пМ, або можуть складати менше 1 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 10 мкМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 100 пМ, від 900 пМ до приблизно 100 пМ, від приблизно 800 пМ до приблизно 100 пМ, від 700 пМ до приблизно 100 пМ, від 600 пМ до приблизно 500 пМ, від 400 пМ до приблизно 100 пМ, від 300 пМ до приблизно 100 пМ, від 200 пМ до приблизно 100 пМ, від 900 пМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад,

див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 10 мкМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 10 мкМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 5 мкМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 5 мкМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 1 мкМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 1 мкМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 900 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 900 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 800 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 800 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 700 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 700 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 600 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 600 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 500 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 500 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 400 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 400 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 300 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 300 нМ до

приблизно 700 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 300 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 200 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 200 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 100 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 100 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 90 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 80 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 70 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 60 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 50 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 40 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 40 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 30 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 600 пМ, від

приблизно 20 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 10 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 9 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 9 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 8 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 8 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 7 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 7 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 6 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 6 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 5 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 5 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 4 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 4 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 3 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 3 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 2 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 200 пМ, від приблизно 2 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть перебувати в діапазоні значень від приблизно 1 нМ до приблизно 900 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 800 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 700 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 600 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 500 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 400 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 300 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно

200 пМ, від приблизно 1 нМ до приблизно 100 пМ, або менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

В деяких варіантах реалізації, константи дисоціації (K_D) анти-TREM2 антитіл з TREM2 яванського макака можуть складати менше 6 мкМ, можуть складати менше 5 мкМ, можуть складати менше 4,6 мкМ, можуть складати менше 4 мкМ, можуть складати менше 3 мкМ, можуть складати менше 2 мкМ, можуть складати менше 1,5 мкМ, можуть складати менше 1 мкМ, можуть складати менше 900 нМ, можуть складати менше 800 нМ, можуть складати менше 700 нМ, можуть складати менше 600 нМ, можуть складати менше 500 нМ, можуть складати менше 400 нМ, можуть складати менше 300 нМ, можуть складати менше 200 нМ, можуть складати менше 100 нМ, можуть складати менше 95 нМ, можуть складати менше 90 нМ, можуть складати менше 85 нМ, можуть складати менше 80 нМ, можуть складати менше 75 нМ, можуть складати менше 70 нМ, можуть складати менше 65 нМ, можуть складати менше 60 нМ, можуть складати менше 55 нМ, можуть складати менше 50 нМ, можуть складати менше 45 нМ, можуть складати менше 40 нМ, можуть складати менше 36 нМ, можуть складати менше 35 нМ, можуть складати менше 31 нМ, можуть складати менше 30 нМ, можуть складати менше 29 нМ, можуть складати менше 28 нМ, можуть складати менше 27 нМ, можуть складати менше 26 нМ, можуть складати менше 25 нМ, можуть складати менше 24 нМ, можуть складати менше 23 нМ, можуть складати менше 22 нМ, можуть складати менше 21 нМ, можуть складати менше 20 нМ, можуть складати менше 19 нМ, можуть складати менше 18,5 нМ, можуть складати менше 18 нМ, можуть бути less than, можуть бути 17 нМ, можуть бути than 16,5 нМ, можуть складати менше 16 нМ, можуть складати менше 15,5 нМ, можуть складати менше 15 нМ, можуть складати менше 14,5 нМ, можуть складати менше 14 нМ, можуть складати менше 13 нМ, можуть складати менше 12 нМ, можуть складати менше 11 нМ, можуть складати менше 10 нМ, можуть складати менше 9,5 нМ, можуть складати менше 9 нМ, можуть складати менше 8,5 нМ, можуть складати менше 8 нМ, можуть складати менше 7,5 нМ, можуть складати менше 7 нМ, можуть складати менше 6,5 нМ, можуть складати менше 6 нМ, можуть складати менше 5,5 нМ, можуть складати менше 5 нМ, можуть складати менше 4,5 нМ, можуть складати менше 4 нМ, можуть складати менше 3,5 нМ, можуть складати менше 3 нМ, можуть складати менше 2,5 нМ, можуть складати менше 2 нМ, можуть складати менше 1,5 нМ, можуть складати менше 1 нМ, можуть складати менше 950 пМ, можуть складати менше 900 пМ, можуть складати менше 890 пМ, можуть складати менше 850 пМ, можуть складати менше 800 пМ, можуть складати менше 750 пМ, можуть складати менше 700 пМ, можуть складати менше 650 пМ, можуть складати менше 600 пМ, можуть складати менше 550 пМ, можуть складати менше 500 пМ, можуть складати менше 450 пМ, можуть складати менше 400 пМ, можуть складати менше 375 пМ, можуть складати менше 350 пМ, можуть складати менше 325 пМ, можуть складати менше 300 пМ, можуть складати менше 270 пМ, можуть складати менше 250 пМ, можуть складати менше 225 пМ, можуть складати менше 200 пМ, можуть складати менше 150 пМ, або можуть складати менше 100 пМ. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Методи одержання та вибору антитіл, які взаємодіють та/або специфічно зв'язуються з TREM2, описані в цьому документі (наприклад, див. Приклади 1 та 2).

Константи дисоціації можуть бути визначені за допомогою будь-якої аналітичної методики, включаючи будь-якої біохімічну або біофізичну методику, таку як ІФА (ELISA), поверхневий плазмонний резонанс (SPR), інтерферометрія біошару (див., наприклад, Octet System фірми ForteBio), калориметрія ізотермічного титрування (ITC), диференційна скануюча калориметрія (DSC), круговий дихроїзм (CD), аналіз методом зупиненого потоку, та колориметричні або флуоресцентні аналізи плавлення білків. В деяких варіантах реалізації, константу дисоціації (K_D) TREM2 визначають при температурі приблизно 25 °C. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням моновалентного антитіла (наприклад, Fab) або повнорозмірного антитіла. В деяких варіантах реалізації, K_D визначають з використанням повнорозмірного антитіла в моновалентній формі. Використовуючи, наприклад, будь-який аналіз, описаний в цьому документі (див., наприклад, Приклади 1 та 2).

Додаткові анти-TREM2 антитіла, наприклад, антитіла, які специфічно зв'язуються з білком TREM2 за даним винаходом, можуть бути ідентифіковані, піддані скринінгу, та/або охарактеризовані шляхом визначення їх фізичних/хімічних властивостей та/або біологічних

активностей за допомогою різних аналізів, відомих фахівцям.

Біспецифічні антитіла

Певні аспекти цього винаходу стосуються біспецифічних антитіл, які зв'язуються з білком TREM2 за даним винаходом та другим антигеном. Способи одержання біспецифічних антитіл добре відомі фахівцям та описані в цьому документі. В деяких варіантах реалізації, біспецифічні антитіла за даним винаходом зв'язуються з одним чи декількома амінокислотними залишками TREM2 людини (SEQ ID NO: 1), або амінокислотними залишками білка TREM2, що відповідають амінокислотним залишкам SEQ ID NO: 1. В інших варіантах реалізації, біспецифічні антитіла за даним винаходом також зв'язуються з одним чи декількома амінокислотними залишками людського DAP12.

В деяких варіантах реалізації, біспецифічні антитіла за даним винаходом розпізнають перший антиген і другий антиген. В деяких варіантах реалізації, першим антигеном є TREM2 людини або його природний варіант, чи людський DAP12 або його природний варіант. В деяких варіантах реалізації, другим антигеном є (a) антиген, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр; (b) антиген, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, вибраний з рецептора трансферину (TR), рецептора інсуліну (HIR), рецептора інсуліноподібного фактора росту (IGFR), білків 1 та 2, споріднених рецептору ліпопротеїну низької густини (LPR-1 та 2), рецептора дифтерійного токсину, CRM197, однодоменного антитіла лами, TMEM 30(A), домену білкової трансдукції, TAT, Syn-B, пенетратину, поліаргінінового пептиду, пептиду angiopep та ANG1005; (c) патогенний білок, вибраний з бета-амілоїду, олігомерного бета-амілоїду, бета-амілоїдних бляшок, білка-попередника амілоїду або його фрагментів, Tau, IAPP, альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, C9orf72 (відкрита рамка зчитування 72 хромосоми 9), білка c9RAN, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, атаксину 1, атаксину 2, атаксину 3, атаксину 7, атаксину 8, атаксину 10, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, легкого ланцюга імуноглобуліну AL, білка S-IBM, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN) продуктів трансляції, пептидів з дипептидними повторами (DPR), пептидів з повторами гліцин-аланін (GA), пептидів з повторами гліцин-пролін (GP), пептидів з повторами гліцин-аргінін (GR), пептидів з повторами пролін-аланін (PA), убіквітину, та пептидів з повторами пролін-аргінін (PR); і (d) ліганди та/або білки, експресовані на імунних клітинах, при цьому ліганди та/або білки вибрані з 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 та фосфатидилсерину; та (e) білок, ліпід, полісахарид або гліколіпід, що експресується на одній чи декількох пухлинних клітинах, та будь-яку їх комбінацію.

Фрагменти антитіл

Певні аспекти цього винаходу стосуються фрагментів антитіл, які зв'язуються з одним чи декількома TREM2 людини, природним варіантом TREM2 людини, та варіантом хвороби TREM2 людини. В деяких варіантах реалізації, фрагмент антитіла позначає Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')2-, Fv- або scFv-фрагмент. В деяких варіантах реалізації, фрагмент антитіла використовується в комбінації з одним чи декількома антитілами, які специфічно зв'язують патогенний білок, вибраний з: a) антигену, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр; (b) антигену, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, вибраного з рецептора трансферину (TR), рецептора інсуліну (HIR), рецептора інсуліноподібного фактора росту (IGFR), білків 1 та 2, споріднених рецептору ліпопротеїну низької густини (LPR-1 та 2), рецептора дифтерійного токсину, CRM197, однодоменного антитіла лами, TMEM 30(A), домену білкової трансдукції, TAT, Syn-B, пенетратину, поліаргінінового пептиду, пептиду angiopep та ANG1005; (c) патогенного білка, вибраного з бета-амілоїду, олігомерного бета-амілоїду, бета-амілоїдних бляшок, білка-попередника амілоїду або його фрагментів, Tau, IAPP, альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, C9orf72 (відкрита рамка зчитування 72 хромосоми 9), білка c9RAN, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, атаксину 1, атаксину 2, атаксину 3, атаксину 7, атаксину 8, атаксину 10, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, легкого ланцюга імуноглобуліну AL, білка S-IBM, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN) продуктів трансляції, пептидів з дипептидними повторами (DPR), пептидів з повторами гліцин-аланін (GA), пептидів з повторами гліцин-пролін (GP), пептидів з повторами гліцин-аргінін (GR), пептидів з повторами пролін-аланін (PA), убіквітину, та пептидів з повторами пролін-аргінін (PR); та (d) лігандів та/або білків,

експресованих на імунних клітинах, при цьому ліганди та/або білки вибрані з 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 та фосфатидилсерину; та (е) білка, ліпіду, полісахариду або гліколіпіду, експресованих на одній чи декількох пухлинних клітинах, та будь-якої їх комбінації.

Каркаси антитіл

Будь-які антитіла, описані в цьому документі, додатково включають каркас. В деяких варіантах реалізації, каркас є каркасом людського імуноглобуліну. Наприклад, в деяких варіантах реалізації, антитіло (наприклад, анти-TREM2 антитіло) містить HVR, як в будь-якому з вищеописаних варіантів реалізації, і додатково містить людський каркас-акцептор, наприклад, каркас людського імуноглобуліну або людський консенсусний каркас. Каркаси людських імуноглобулінів можуть бути частиною людського антитіла, або нелюдське антитіло може бути гуманізировано шляхом заміни однієї чи декількох ендогенних каркасних ділянок на людські. Людські каркасні ділянки, які можуть бути використані для гуманізації, включають, без обмежень: каркасні ділянки, вибрані з використанням методу "найкращої відповідності" (див., наприклад, Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)); каркасні ділянки, одержані з консенсусної послідовності конкретної підгрупи варіабельних областей легкого або важкого ланцюгів людських антитіл (див., наприклад, Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); та Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)); людські зрілі (соматично мутовані) каркасні ділянки або каркасні ділянки людської зародкової лінії (див., наприклад, Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); та каркасні ділянки, одержані шляхом скринінгу бібліотек FR (див., наприклад, Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) та Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).

В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 за даним винаходом та одну, дві, три або чотири каркасних ділянки важкого ланцюга, як вказано в Таблицях 4A-4D. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 за даним винаходом та одну, дві, три або чотири каркасних ділянки легкого ланцюга, як вказано в Таблицях 5A-5D. В деяких варіантах реалізації, антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить HVR-H1, HVR-H2 та HVR-H3 за даним винаходом, та одну, дві, три або чотири каркасних ділянки важкого ланцюга як вказано в Таблицях 4A-4D, і додатково містить варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить HVR-L1, HVR-L2 та HVR-L3 за даним винаходом, та одну, дві, три або чотири каркасних ділянки легкого ланцюга, як вказано в Таблицях 5A-5D.

Модульована експресія прозапальних медіаторів

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть модулювати (наприклад, збільшувати або зменшувати) експресію прозапальних медіаторів після зв'язування з білком TREM2, експресованим в клітині.

У значені, що використовується в цьому документі, прозапальні медіатори є білками, що беруть участь, прямо чи опосередковано (наприклад, через шляхи прозапальної сигналізації) в механізмі, який індукує, активує, промотує, або інакше підвищує запальну відповідь. Може бути використаний будь-який відомий фахівцям спосіб ідентифікації та характеризації прозапальних медіаторів. Приклади прозапальних медіаторів включають, без обмежень, цитокіни, такі як IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, члени сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 та IL-23.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть модулювати функціональну експресію та/або секрецію прозапальних медіаторів, таких як IFN-β (FN-β), IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, члени сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 та IL-23. В деяких варіантах реалізації, модульована експресія прозапальних медіаторів відбувається в макрофагах, дендритних клітинах, моноцитах, остеокластах, клітинах Лангеранса шкіри, купферових клітинах та/або мікрогліальних клітинах. Модульована експресія може включати, без обмежень, модульовану генну експресію, модульовану транскрипційну експресію, або модульовану експресію белка. Може бути використаний будь-який відомий фахівцям спосіб визначення експресії гена, транскрипта (наприклад, мРНК) та/або білка. Наприклад, нозерн-блотинг може бути використаний для визначення рівнів генної експресії прозапального медіатора, ЗТ-ПЛР може бути використана для визначення рівня транскрипції прозапального медіатора, і вестерн-блотинг може бути використаний для визначення рівнів білка прозапального медіатора.

В деяких варіантах реалізації, прозапальні медіатори включають запальні цитокіни.

Відповідно, в деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть модулювати секрецію одного чи декількох запальних цитокінів. Приклади запальних цитокінів, секреція яких може бути знижена анти-TREM2 антитілами за даним винаходом включають, без обмежень, IFN-β (FN-β), IL-1α, IL-1β, CD86, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, члени сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 та IL-23.

В деяких варіантах реалізації, прозапальні медіатори включають запальні рецептори. Відповідно, в деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть модулювати експресію одного чи декількох запальних рецепторів. Приклади запальних рецепторів, експресія яких може бути знижена анти-TREM2 антитілами за даним винаходом включають, без обмежень, CD86.

У значені, що використовується в цьому документі, прозапальний медіатор може мати модульовану експресію, якщо його експресія в одній чи декількох клітинах суб'єкта, який отримує анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, є модульованою (наприклад, підвищеною або зниженою) у порівнянні з експресією цього самого прозапального медіатора, експресованого в одній чи декількох клітинах відповідного суб'єкта, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може модулювати експресію прозапального медіатора в одній чи декількох клітинах суб'єкта на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з експресією прозапального медіатора в одній чи декількох клітинах відповідного суб'єкта, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло може модулювати експресію прозапального медіатора в одній чи декількох клітинах суб'єкта в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з експресією прозапального медіатора в одній чи декількох клітинах відповідного суб'єкта, який не отримує анти-TREM2 антитіло.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути придатними для запобігання, зниження ризику або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних з аномальними рівнями одного чи декількох прозапальних медіаторів, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз, остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний

або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi, інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2. Інші аспекти цього винаходу стосуються агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2, для використання в запобіганні, зниженні ризику або лікуванні хвороби, розладу чи ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza).

Фосфорилування Syk

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть індукувати фосфорилування тирозинкінази селезінки (Syk) після зв'язування з білком TREM2, експресованим в клітині.

Тирозинкіназа селезінки (Syk) є молекулою внутрішньоклітинної сигналізації, яка функціонує услід за TREM2 шляхом фосфорилування декількох субстратів, тим самим сприяючи утворенню сигнального комплексу, що приводить до клітинної активації та запальних процесів.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути корисними для запобігання, зниження ризику або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних зі зниженими рівнями фосфорилування Syk, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз,

остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi (Trypanosoma infection, Cruzi infection), інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2. Інші аспекти цього винаходу стосуються агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2, для використання в запобіганні, зниженні ризику або лікуванні хвороби, розладу чи ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza)..

Зв'язування та фосфорилування DAP12

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть індукувати зв'язування TREM2 з DAP12. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть індукувати фосфорилування DAP12 після зв'язування з білком TREM2, експресованим в клітині. В інших варіантах реалізації, TREM2-опосередковане фосфорилування DAP12 індукується однією чи декількома тирозинкіназами сімейства SRC. Приклади тирозинкіназ сімейства Src включають, без обмежень, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn та Frk.

DAP12 інакше називається TYRO протеїнтирозинкіназа-зв'язуючим білком, TYROBP, KARAP та PLOSL. DAP12 є трансмембранним сигнальним білком, який містить в своєму цитоплазматичному домені імунорецепторний тирозин-активований мотив (ITAM). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло може індукувати фосфорилування DAP12 в його ITAM-мотиві. Може бути використаний будь-який відомий фахівцям спосіб визначення фосфорилування білка, такого як фосфорилування DAP12.

В деяких варіантах реалізації, DAP12 фосфорилюється кіназами сімейства SRC, приводячи

до рекрутменту та активації кінази Syk, кінази ZAP70, або обох, з комплексом DAP12/TREM2. Таким чином, в деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть рекрутувати Syk, ZAP70, або обидві, в комплекс DAP12/TREM2. Без бажання обмежуватися теорією зазначимо, що, як вважають, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом є придатними для запобігання, зниження ризику або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних зі зниженими рівнями активності DAP12, фосфорилуванням DAP12, або рекрутментом Syk, ZAP70, чи обох, в комплекс DAP12/TREM2, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз, остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi, інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей одного чи декількох лігандів TREM2, Інші аспекти цього винаходу стосуються використання агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей одного чи декількох лігандів TREM2, в запобіганні, зниженні ризику, або лікуванні хвороби, розладу або ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного

походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza).

Проліферація, виживання та функціональність клітин, що експресують TREM2

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть збільшувати проліферацію, виживання, та/або функцію дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин та мікрогліальних клітин (мікроглії) після зв'язування з білком TREM2, експресованим в клітині. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом не інгібують ріст (наприклад, проліферацію та/або виживання) однієї чи декількох природних імунних клітин.

Мікрогліальні клітини є типом гліальних клітин, які є резидентними головного та спинного мозку і, таким чином, виступають в ролі першої та головної форми активного імунного захисту в центральній нервовій системі (ЦНС). Мікрогліальні клітини складають 20 % від загальної популяції гліальних клітин в головному мозку. Мікрогліальні клітини постійно очищають ЦНС від бляшок, ушкоджених нейронів та інфекційних агентів. Головний та спинний мізки вважаються "імунно-привілейованими" органами, оскільки вони відокремлені від решти організму рядом ендотеліальних клітин, відомих як гематоенцефалічний бар'єр, який не дозволяє більшості інфекцій проникати в уразливу нервову тканину. У випадку, коли інфекційні агенти вводяться безпосередньо в головний мозок або перетинають гематоенцефалічний бар'єр, мікрогліальні клітини повинні швидко реагувати для зниження запалення та знищення інфекційних агентів до того, як вони пошкодять чутливу нервову тканину. Через недоступність антитіл з інших частин організму (лише деякі антитіла мають достатньо малий розмір для перетинання гематоенцефалічного бар'єра), мікроглія повинна бути здатною розпізнавати чужорідні тіла, поглинати їх, та виступати в ролі антигенпрезентуючих клітин, що активують Т-клітини. Оскільки цей процес повинен відбуватися швидко для запобігання потенційно фатальним ушкодженням, мікрогліальні клітини є вкрай чутливими до навіть незначних патологічних змін в ЦНС. Така їх чутливість досягається частково завдяки унікальним калієвим каналам, що реагують навіть на незначні зміни позаклітинного калію.

У значені, що використовується в цьому документі, макрофаги за даним винаходом включають, без обмежень, макрофаги M1, активовані макрофаги M1 та макрофаги M2. У значені, що використовується в цьому документі, мікрогліальні клітини за даним винаходом включають, без обмежень, мікрогліальні клітини M1, активовані мікрогліальні клітини M1, та мікрогліальні клітини M2. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути корисними для зниження ризику, або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних зі зниженою проліферацією або виживанням імунних клітин, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз, остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi, інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania

donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей одного чи декількох лігандів TREM2. Інші аспекти цього винаходу стосуються агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей одного чи декількох лігандів TREM2 для використання в запобіганні, зниженні ризику або лікуванні хвороби, розладу чи ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть збільшувати експресію CD83 та/або CD86 на дендритних клітинах, моноцитах та/або макрофагах.

У значені, що використовується в цьому документі, швидкість проліферації, виживання та/або функція макрофагів, дендритних клітин, моноцитів та/або мікроглії можуть включати підвищену експресію, якщо швидкість проліферації, виживання та/або функція дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у суб'єкта, який отримує лікування анти-TREM2 антитілом за даним винаходом, перевищують швидкість проліферації, виживання та/або функцію дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у відповідного суб'єкта, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може збільшувати швидкість проліферації, виживання та/або функцію дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у суб'єкта на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні зі швидкістю проліферації, виживанням та/або функцією дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у відповідного суб'єкта, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може збільшувати швидкість проліферації, виживання та/або функцію дендритних клітин,

макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у суб'єкта в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні зі швидкістю проліферації, виживанням та/або функцією дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії у відповідного суб'єкта, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути корисними для запобігання, зниження ризику або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних зі зниженням функції дендритних клітин, макрофагів, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та/або мікроглії, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз, остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi, інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2. Інші аспекти цього винаходу стосуються агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2, для використання в запобіганні, зниженні ризику або лікуванні хвороби, розладу чи ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу,

низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza).

TREM2-залежна генна експресія

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть збільшувати активність та/або експресію TREM2-залежних генів, таких як один чи декілька факторів транскрипції сімейства факторів транскрипції ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути корисними для запобігання, зниження ризику або лікування станів та/або хвороб, пов'язаних зі зниженими рівнями TREM2-залежних генів, включаючи деменцію, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, змішану деменцію, хворобу Крейтцфельда-Якоба, нормотензивну гідроцефалію, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хворобу Насу-Хакола, інсульт, гостру травму, хронічну травму, порушення пізнавальної здатності, втрату пам'яті, вовчак, гострий та хронічний коліт, ревматоїдний артрит, заживлення ран, хворобу Крона, запальну хворобу кишечнику, неспецифічний виразковий коліт, ожиріння, малярію, есенціальний тремор, вовчак центральної нервової системи, хворобу Бехчета, хворобу Паркінсона, деменцію з тільцями Леві, мультисистемну атрофію, синдром Шая-Дрейджера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальну гангліонарну дегенерацію, гострий розсіяний енцефаломієліт, гранулематозні розлади, саркоїдоз, хвороби старіння, епілептичні напади, ушкодження спинного мозку, травматичне ушкодження головного мозку, вікову макулярну дегенерацію, глаукому, пігментний ретиніт, дегенерацію сітківки, інфекцію дихальних шляхів, сепсис, очну інфекцію, системну інфекцію, вовчак, артрит, розсіяний склероз, низьку щільність кісткової тканини, остеопороз, остеогенез, остеопетрозне захворювання, деформівний остит, рак, рак сечового міхура, рак головного мозку, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому, гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), гострий мієлолейкоз (ГМЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), хронічний мієлоїдний лейкоз (ХМЛ), множинну мієлому, справжню червону поліцитемію, есенціальний тромбоцитоз, первинний або ідіопатичний мієлофіброз, первинний або ідіопатичний мієлосклероз, пухлини мієлоїдного походження, пухлини, що експресують TREM2, рак щитоподібної залози, інфекції, герпес ЦНС, паразитарні інфекції, трипаносомну інфекцію, інфекцію Trypanosoma cruzi, інфекцію Pseudomonas aeruginosa, інфекцію Leishmania donovani, інфекцію Streptococcus групи B, інфекцію Campylobacter jejuni, інфекцію Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличку Пфайффера (Haemophilus influenza), які включають введення індивідууму, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами TREM2, та/або підвищує одну чи декілька активностей принаймні одного ліганду TREM2. Інші аспекти цього винаходу стосуються агента, який не інгібує взаємодію між TREM2 та одним чи декількома лігандами CD33, для використання в запобіганні, зниженні ризику або лікуванні хвороби, розладу чи ураження, вибраних з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого

розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та палички Пфайффера (Haemophilus influenza).

Одержання антитіла

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть охоплювати поліклональні антитіла, моноклональні антитіла, гуманізовані та химерні антитіла, людські антитіла, фрагменти антитіл (наприклад, Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, та $F(ab')_2$), біспецифічні та поліспецифічні антитіла, полівалентні антитіла, антитіла, одержані з бібліотек, антитіла, що мають модифіковані ефекторні функції, гібридні білки, що містять ділянка антитілабілки, що містять ділянку антитіла, та будь-які інші модифіковані конфігурації молекули імуноглобуліну, яка включає сайт розпізнавання антигену, такий як епітоп, що має амінокислотні залишки білка TREM2 за даним винаходом, включаючи варіанти глікозилювання антитіл, варіанти амінокислотних послідовностей антитіл та ковалентно модифіковані антитіла. Анти-TREM2 антитіла можуть бути людськими, мишачими, щурячими, або мати будь-яке інше походження (включаючи химерні або гуманізовані антитіла).

(1) Поліклональні антитіла

Поліклональні антитіла, такі як анти-TREM2 поліклональні антитіла, як правило, виробляються тваринами шляхом багатократних підшкірних (sc) або інтраперитонеальних (ip) ін'єкцій релевантного антигену та ад'юванту. Може бути корисним кон'югувати релевантний антиген (наприклад, очищений або рекомбінантний білок TREM2 за даним винаходом) з білком, який є імуногенним для імунізованого виду, наприклад, гемоціанін молюска фісурели (KLH - keyhole limpet hemocyanin), сироватковий альбумін, бичачий тиреоглобулін, або інгібітор соєвого трипсину, з використанням біфункціонального або дериватизуючого агента, наприклад, складного ефіру малеімідобензоїлсульфосукциніміду (кон'югація через залишки цистеїну), N-гідроксисукцинімід (через залишки лізину), глутаральдегіду, бурштинового ангідриду, $SOCl_2$, або $R^1N=C=NR$, де R та R^1 незалежно позначають нижчі алкільні групи. Приклади ад'ювантів, які можуть бути використані, включають повний ад'ювант Фрейнда та ад'ювант MPL-TDM (монофосфорил-ліпід A, синтетичний дикориноміколат трегалози). Протокол імунізації може бути вибраний фахівцем в цій галузі техніки без надмірного експериментування.

Тварин імунізують проти бажаного антигену, імуногенних кон'югатів, або похідних шляхом об'єднання, наприклад, 100 мкг (для кроликів) або 5 мкг (для мишей) білка або кон'югата з 3 об'ємами повного ад'юванту Фрейнда, та ін'єкції розчину внутрішньошкірно в декількох місцях. За місяць, тваринам роблять бустерну ін'єкцію від 1/5 до 1/10 початкової кількості пептиду або кон'югата в повному ад'юванті Фрейнда шляхом підшкірної ін'єкції в декількох місцях. За сім-чотирнадцять днів, у тварин беруть кров та сироватку аналізують на титр антитіла. Тваринам роблять бустерні ін'єкції до досягнення стабільного значення титру. Кон'югати також можуть бути одержані в культурі рекомбінантних клітин у вигляді продуктів злиття білків. Також, агрегувальні агенти, такі як галун, є придатними для підсилення імунної відповіді.

(2) Моноклональні антитіла

Моноклональні антитіла, такі як анти-TREM2 моноклональні антитіла, одержують з популяції по суті гомогенних антитіл, тобто індивідуальні антитіла, що складають популяцію, є ідентичними, за винятком можливих природних мутацій та/або посттрансляційних модифікацій (наприклад, ізомеризації, амідування), які можуть бути присутніми в незначній кількості. Таким чином, визначення "моноклональний" вказує на те, що за своїм характером антитіла не є сумішшю розрізнених антитіл.

Наприклад, анти-TREM2 моноклональні антитіла можуть бути одержані з використанням методу гібридом, вперше описаного Köhler et al., Nature, 256:495 (1975), або можуть бути одержані методами рекомбінантних ДНК (патент США № 4816567).

В гібридомному методі, мишу або іншу придатну тварину-хазяїна, таку як хом'ячка, імунізують, як описано вище, для одержання лімфоцитів, продукуючих або здатних продукувати антитіла, які будуть специфічно зв'язуватися з білком, який використовується для імунізації (наприклад, очищеним або рекомбінантним білком TREM2 за даним винаходом). Альтернативно, лімфоцити можуть бути імунізовані in vitro. Лімфоцити потім зливають з клітинами мієломи з використанням придатного агента, що викликає злиття клітин, такого як поліетиленгліколь, з утворенням гібридомної клітини (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)).

Імунізуючий агент буде типово включати антигенний білок (наприклад, очищений або рекомбінантний білок TREM2 за даним винаходом) або його гібридний варіант. Як правило, використовуються лімфоцити периферичної крові ("PBL"), якщо бажані клітини людського походження, в той час як клітини селезінки або лімфатичних вузлів використовуються, якщо бажаними джерелами є ссавці, що не належать до людей. Лімфоцити (lymphoctyes) потім зливають з іммортализованою клітинною лінією з використанням придатного агента, що викликає злиття клітин, такого як поліетиленгліколь, з утворенням гібридомних клітин. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pp. 59-103.

Іммортализовані клітинні лінії звичайно є трансформованими клітинами ссавців, зокрема, клітинами мієломи гризунів, бичачого або людського походження. Звичайно використовуються клітинні лінії мієломи щурів або мишей. Одержані таким чином клітини гібридоми висівають та вирощують в придатному культуральному середовищі, яке краще містить одну чи декілька речовин, що інгібують ріст або виживання незлитих вихідних клітин мієломи. Наприклад, якщо у вихідних клітинах мієломи відсутній фермент гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансфераза (HGPRT або HPRT), культуральне середовище для гібридом типово буде включати гіпоксантин, аміноптерин та тимідин (середовище HAT), які є речовинами, що перешкоджають росту HGPRT-дефіцитних клітин.

Кращі іммортализовані клітини мієломи ефективно зливаються, підтримують стабільне продукування високих рівнів антитіл вибраними антитілопродукуючими клітинами, та є чутливими до середовища, такого як середовище HAT. Кращими з них є мишачі лінії мієломи, такі як одержані з мишачих пухлин MOPC-21 та MPC-11 (доступні від Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA), а також клітини SP-2 та їх похідні (наприклад, X63-Ag8-653) (доступні від Американської колекції типових культур (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA)). Також було описано використання людських мієломних та гетеромієломних мишачо-людських клітинних ліній для продукування людських моноклональних антитіл (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

Культуральне середовище, в якому вирощуються гібридомні клітини, аналізують на продукування моноклональних антитіл, спрямованих проти антигену (наприклад, білка TREM2 за даним винаходом). Краще, специфічність зв'язування моноклональних антитіл, продукованих клітинами гібридоми, визначають методом імунопреципітації або за допомогою in vitro аналізу зв'язування, такого як радіоімуноаналіз (РІА) або імуноферментний аналіз (ІФА).

Культуральне середовище, в якому культивуються клітини гібридоми, може бути проаналізовано на присутність моноклональних антитіл, спрямованих проти бажаного антигену (наприклад, білка TREM2 за даним винаходом). Краще, афінність та специфічність зв'язування моноклонального антитіла можуть бути визначені методом імунопреципітації або за допомогою in vitro аналізу зв'язування, такого як радіоімуноаналіз (РІА) або імуноферментний аналіз (ІФА). Такі методики та аналізи відомі фахівцям. Наприклад, афінність зв'язування може бути визначена за допомогою аналізу Скетчарда згідно з Munson et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980).

Після ідентифікації клітин гібридоми, які продукують антитіла бажаної специфічності, афінності, та/або активності, клони можуть бути субклоновані за допомогою процедур лімітуючих розведень та вирощені стандартними методами (Goding, вище). Придатні культуральні середовища для цього включають, наприклад, середовище D-MEM або RPMI-1640. Крім того, клітини гібридоми можуть бути вирощені in vivo, як пухлини у ссавця.

Моноклональні антитіла, секретовані субклонами, відокремлюють відповідним чином від культурального середовища, асцитичної рідини або сироватки за допомогою звичайних процедур очищення імуноглобулінів, таких як, наприклад, хроматографія на білку А-сефарозі, хроматографія на гідроксиапатиті, гель-електрофорез, діаліз, афінна хроматографія, та інші

методи, як описано вище.

Анти-TREM2 моноклональні антитіла можуть також бути одержані методами рекомбінантних ДНК, такими як розкриті в патенті США № 4816567, та як описано вище. ДНК, що кодують моноклональні антитіла, легко виділити та секвенувати з використанням звичайних процедур (наприклад, шляхом використання олігонуклеотидних зондів, які специфічно зв'язуються з генами, що кодують важкі та легкі ланцюги мишачих антитіл). Краще, джерелом такої ДНК служать клітини гібридоми. Після виділення, ДНК може бути поміщена в експресійні вектори, які потім трансфекують в клітини-хазяї, такі як клітини E. coli, клітини COS мавп, клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), або клітини мієломи, які інакше не продукують білок імуноглобуліну, для синтезу моноклональних антитіл в таких рекомбінантних клітинах-хазяях. Оглядові статті з рекомбінантної експресії в бактеріях ДНК, що кодує антитіла, включають Skerra et al., Curr. Opin. Immunol., 5:256-262 (1993) та Plückthun, Immunol. Rev. 130:151-188 (1992).

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла можуть бути виділені з фагових бібліотек антитіл, генерованих з використанням методик, описаних в McCafferty et al., Nature, 348:552-554 (1990). Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991) та Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991) описали виділення мишачих та людських антитіл, відповідно, з фагових бібліотек. Наступні публікації описують продукування високоафінних (в наномолярному ("нМ") діапазоні значень) людських антитіл шляхом "перетасування" (shuffling) ланцюгів (Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783 (1992)), а також комбінаторну інфекцію та in vivo рекомбінацію як стратегію конструювання дуже великих фагових бібліотек (Waterhouse et al., Nucl. Acids Res., 21:2265-2266 (1993)). Таким чином, ці методики є реальними альтернативами традиційним гібридомним методам моноклональних антитіл при виділенні моноклональних антитіл бажаної специфічності (які, наприклад, зв'язують білок TREM2 за даним винаходом).

ДНК, що кодує антитіла або їх фрагменти, може також бути модифікована, наприклад, шляхом заміни кодуючої послідовності на людські константні домени важкого та легкого ланцюгів замість гомологічних мишачих послідовностей (патент США № 4816567; Morrison, et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 81:6851 (1984)), або шляхом ковалентного приєднання до кодуючої послідовності імуноглобуліну всієї або частини кодуючої послідовності поліпептиду, що не є імуноглобуліном. Типово такими не-імуноглобуліновими поліпептидами заміняють константні домени антитіла, або ними заміняють варіабельні домени одного антигензв'язуючого сайта антитіла для створення химерного бівалентного антитіла, яке включає один антигензв'язуючий сайт, що має специфічність до антигену, та інший антигензв'язуючий сайт, що має специфічність до іншого антигену.

Моноклональні антитіла, описані в цьому документі (наприклад, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом або їх фрагменти) можуть бути (may by) моновалентними, одержання яких є добре відомим фахівцям. Наприклад, один спосіб передбачає рекомбінантну експресію легкого ланцюга імуноглобуліну та модифікованого важкого ланцюга. Важкий ланцюг, як правило, скорочують в будь-якій точці Fc-ділянки для запобігання зшиванню важкого ланцюга. Альтернативно, відповідні залишки цистеїну можуть бути заміщені на інший амінокислотний залишок або делетовані для запобігання зшиванню. Методи in vitro також є придатними для одержання моновалентних антитіл. Гідроліз антитіл для одержання його фрагментів, зокрема, Fab-фрагментів, може бути проведений з використанням звичайних методів, відомих фахівцям.

Химерні або гібридні анти-TREM2 антитіла також можуть бути одержані in vitro з використанням відомих методів хімічного синтезу білків, включаючи використання зшивальних агентів. Наприклад, імунотоксини можуть бути сконструйовані з використанням реакції дисульфідного обміну або шляхом утворення тіоефірного зв'язку. Приклади придатних для цього реагентів включають імінотіолат та метил-4-меркаптобутирімідат.

(3) Гуманізовані антитіла

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом або фрагменти антитіл можуть додатково включати гуманізовані або людські антитіла. Гуманізовані форми нелюдських (наприклад, мишачих) антитіл є химерними імуноглобулінами, ланцюгами імуноглобулінів або їх фрагментами (такими як Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, $F(ab')_2$ або інші антигензв'язуючі субпослідовності антитіл), які містять мінімальну послідовність, одержану з нелюдського імуноглобуліну. Гуманізовані антитіла включають людські імуноглобуліни (антитіло-реципієнт), в яких залишки з ділянки, що визначає комплементарність (CDR), реципієнта замінені на залишки з CDR виду, який не є людиною (донорське антитіло), такого як миша, щур або кролик, що мають бажану специфічність, афінність та функціональні властивості. В дяких випадках, каркасні залишки Fv людського імуноглобуліну заміняють на відповідні залишки, що не належать людині. Гуманізовані антитіла можуть також містити залишки, не присутні ані в

антитілі-реципієнті, ані в імпортованих CDR або каркасних послідовностях. Загалом, гуманізоване антитіло буде містити по суті повністю принаймні один, і типово два, варіабельних домени, в яких всі або по суті всі області CDR відповідають областям нелюдського імуноглобуліну, та всі або по суті всі FR-ділянки є консенсусною послідовністю людського імуноглобуліну. Гуманізоване антитіло оптимально буде також містити принаймні частину константної області імуноглобуліну (Fc), типово, людського імуноглобуліну. Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332: 323-329 (1988) та Presta, Curr. Opin. Struct. Biol. 2: 593-596 (1992).

Способи гуманізації нелюдських анти-TREM2 антитіл добре відомі фахівцям. Як правило, гуманізоване антитіло має один чи декілька введених до нього амінокислотних залишків з джерела, що не є людиною. Ці нелюдські амінокислотні залишки часто називаються “імпортованими” залишками, які типово взяті з “імпортованого” варіабельного домену. Гуманизація може бути проведена по суті згідно зі способом Winter та співробітників, Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., Science 239:1534-1536 (1988), або шляхом заміни CDR або послідовностей CDR гризунів на відповідні послідовності людського антитіла. Відповідно, такі “гуманізовані” антитіла є химерними антитілами (патент США № 4816567), в яких істотно менша частина, ніж інтактний людський варіабельний домен, була замінена на відповідну послідовність виду, що не є людиною. На практиці, гуманізовані антитіла типово є людськими антитілами, в яких деякі залишки CDR і, можливо, деякі залишки FR, замінені на залишки з аналогічних сайтів антитіл гризунів.

Вибір людських варіабельних доменів, як легких, так і важких, для використання при одержанні гуманізованих антитіл дуже важливий для зниження антигенності. Згідно з так званим методом “найкращої відповідності”, проводиться скринінг послідовності варіабельного домену антитіла гризуна проти повної бібліотеки відомих послідовностей варіабельного домену людини. Людську послідовність, найближчу до послідовності гризуна, потім беруть за людський каркас (FR) для гуманізованого антитіла. Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993); Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987). Інший метод використовує конкретний каркас, одержаний з консенсусної послідовності всіх людських антитіл конкретної підгрупи легких або важких ланцюгів. Один й той самий каркас може бути використаний для декількох різних гуманізованих антитіл. Carter et al., Proc. Nat’l Acad. Sci. USA 89:4285 (1992); Presta et al., J. Immunol. 151:2623 (1993).

Крім того, важливо, щоб антитіла були гуманізовані зі збереженням високої афінності до антигену та іншими сприятливими біологічними властивостями. Для досягнення цієї мети, згідно з кращим методом, гуманізовані антитіла одержують в процесі аналізу вихідних послідовностей та різних концептуальних гуманізованих продуктів з використанням тривимірних моделей вихідних та гуманізованих послідовностей. Тривимірні моделі імуноглобуліну є загальнодоступними та знайомі фахівцям в цій галузі техніки. Доступні комп’ютерні програми, що ілюструють та відображують можливі тривимірні конформаційні структури вибраних послідовностей-кандидатів імуноглобулінів. Вивчення таких зображень дозволяє проводити аналіз ймовірної ролі залишків в функціонуванні послідовності-кандидата імуноглобуліну, тобто, аналіз залишків, що впливають на здатність імуноглобуліну-кандидата зв’язуватися зі своїм антигеном. Таким чином, залишки FR послідовності-реципієнта та імпортованої послідовності можуть бути вибрані та скомбіновані для досягнення бажаної характеристики антитіла, такої як підвищена афінність до антигену або антигенів-мішеней (наприклад, белків TREM2 за даним винаходом). Загалом, залишки CDR безпосередньо та найбільш суттєво впливають на зв'язування антигену.

Передбачаються різні форми гуманізованого анти-TREM2 антитіла. Наприклад, гуманізоване анти-TREM2 антитіло може бути фрагментом антитіла, таким як Fab, який необов’язково кон’югований з одним чи декількома лігандами TREM2, такими як HSP60. Альтернативно, гуманізоване анти-TREM2 антитіло може бути інтактним антитілом, таким як інтактне антитіло IgG1.

(4) Фрагменти антитіл

В деяких варіантах реалізації існують переваги використання фрагментів анти-TREM2 антитіл, а не цільних анти-TREM2 антитіл. В деяких варіантах реалізації, фрагменти меншого розміру дозволяють забезпечити швидкий кліренс та краще проникнення в головний мозок.

Були розроблені різні методики продукування фрагментів антитіл. Традиційно, такі фрагменти отримували шляхом протеолітичного гідролізу інтактних антитіл (див., наприклад, Morimoto et al., J. Biochem. Biophys. Method. 24:107-117 (1992); та Brennan et al., Science 229:81 (1985)). Однак, зараз такі фрагменти можуть бути одержані безпосередньо за допомогою

рекомбінантних клітин-хозяїв, наприклад, з використанням нуклеїнових кислот, що кодують анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. Фрагменти антитіл Fab, Fv та scFv можуть усі експресуватися в, та секретуватися з, E. coli, тим самим дозволяючи прямо продукувати великі кількості цих фрагментів. Фрагменти анти-TREM2 антитіл також можуть бути виділені з фагової бібліотеки антитіл, як описано вище. Альтернативно, фрагменти Fab'-SH можуть бути прямо виділені з E. coli та хімічно зв'язані з утворенням фрагментів $F(ab')_2$ (Carter et al., Bio/Technology 10:163-167 (1992)). Згідно з іншим підходом, фрагменти $F(ab')_2$ можуть бути виділені безпосередньо з культури рекомбінантних клітин-хозяїв. Продукування Fab-фрагментів та $F(ab')_2$ антитіл з підвищеними періодами напіввиведення in vivo описано в патенті США № 5869046. В інших варіантах реалізації, кращим антитілом є одноланцюговий фрагмент Fv (scFv). Див. WO 93/16185; патент США № 5571894 та патент США № 5587458. Фрагмент анти-TREM2 антитіла може також бути "лінійним антитілом", наприклад, як описано в патенті США 5641870. Такі лінійні фрагменти антитіл можуть бути моноспецифічними або біспецифічними.

(5) Біспецифічні та поліспецифічні антитіла

Біспецифічні антитіла (BsAb) є антитілами, які мають специфічне зв'язування з принаймні двома різними епітопами, включаючи розташовані на тому самому або на інших білках (наприклад, одному або декількох білках TREM2 за даним винаходом). Альтернативно, одна частина BsAb може бути здатною зв'язуватися з TREM2 антигеном-мішенню, а інша може бути зв'язана з плечем, яке зв'язується з іншим білком. Такі антитіла можуть бути одержані з повнорозмірних антитіл або фрагментів антитіл (наприклад, біспецифічних антитіл $F(ab')_2$).

Способи одержання біспецифічних антитіл відомі фахівцям. Традиційне продукування повнорозмірних біспецифічних антитіл засноване на коекспресії двох пар важких ланцюгів/легких ланцюгів імуноглобуліну, при цьому зазначені два ланцюги мають різні специфічності. Millstein et al., Nature, 305:537-539 (1983). Через випадковий характер сортування важких та легких ланцюгів імуноглобуліну, такі гібридоми (квадроми) дають потенційно суміш 10 різних молекул антитіл, з яких тільки одна має правильну біспецифічну структуру. Очищення потрібної молекули, яка звичайно здійснюється постадійно методом афінної хроматографії, є досить трудомісткою, а вихід продукту - низьким. Аналогічні процедури розкриті в WO 93/08829 та в Traunecker et al., EMBO J., 10:3655-3659 (1991).

Згідно з іншим підходом, варіабельні домени антитіла з бажаними специфічностями зв'язування (сайтами зв'язування антитіло-антиген) зливають з послідовностями константного домену імуноглобуліну. Злиття краще проводять з константним доменом важкого ланцюга імуноглобуліну, що містить принаймні частину шарнірної, C_H2 та C_H3 областей. Краще, щоб константна область першого важкого ланцюга (C_H1) містила сайт, необхідний для зв'язування легкого ланцюга, присутній принаймні в одному з продуктів злиття. ДНК, що кодують важкі ланцюги продуктів злиття імуноглобуліну і, при необхідності, легкий ланцюг імуноглобуліну, вставляють в окремі експресійні вектори та спільно трансфекують в придатний організм-хазяїн. Це забезпечує більшу гнучкість при регулюванні взаємних пропорцій між трьома поліпептидними фрагментами в тих варіантах реалізації, коли оптимальний вихід продукту досягається при нерівних співвідношеннях трьох поліпептидних ланцюгів, які використовуються. Однак, можна вставити кодуючі послідовності двох або усіх трьох поліпептидних ланцюгів в один експресійний вектор, якщо експресія принаймні двох поліпептидних ланцюгів в рівних співвідношеннях приводить до високого виходу, або коли величини співвідношень не мають особливого значення.

В кращому варіанті реалізації цього підходу, біспецифічні антитіла складаються з гібридного важкого ланцюга імуноглобуліну з першою специфічністю зв'язування в одному плечі, та гібридної пари важкого ланцюга-легкого ланцюга імуноглобуліну (що забезпечує другу специфічність зв'язування) в іншому плечі. Було знайдено, що така асиметрична структура сприяє виділенню бажаної біспецифічної сполуки з небажаних комбінацій ланцюгів імуноглобуліну, оскільки присутність легкого ланцюга імуноглобуліну тільки в половині біспецифічних молекул забезпечує можливість простого способу розділення. Цей підхід розкритий в WO 94/04690. Додаткові подробиці одержання біспецифічних антитіл наведені, наприклад, в Suresh et al., Methods in Enzymology 121: 210 (1986); та Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

Згідно з іншим підходом, описаним в WO 96/27011 або патенті США № 5731168, границю поділу між парою молекул антитіла можна модифікувати з метою максимального збільшення процентного вмісту гетеродимерів, які виділяють з культури рекомбінантних клітин. Краща поверхня поділу включає принаймні частину області C_H3 константного домену антитіла. В цьому способі, один чи декілька малих бічних ланцюгів амінокислот з поверхні поділу першої молекули антитіла заміняють на більші за розміром бічні ланцюги (наприклад, тирозин або триптофан).

На поверхні поділу другої молекули антитіла створюють у великих бічних ланцюгах компенсувальні “порожнини” ідентичного або близького розміру шляхом заміни великих бічних ланцюгів амінокислот на менші за розміром (наприклад, аланін або треонін). Це забезпечує механізм збільшення виходу гетеродимеру у порівнянні з іншими небажаними кінцевими продуктами, такими як гомодимери.

Методи одержання біспецифічних антитіл з фрагментів антитіл були описані в літературі. Наприклад, біспецифічні антитіла можуть бути одержані з використанням хімічного зв’язку. Brennan et al., Science 229:81 (1985) описують процедуру, в якій інтактні антитіла піддають протеолітичному гідролізу для одержання фрагментів $F(ab')_2$. Ці фрагменти відновлюють в присутності дитіольного комплексоутворювального агента арсеніту натрію для стабілізації віцинальних дитіолів та запобігання утворенню міжмолекулярних дисульфідних зв’язків. Одержані Fab’-фрагменти потім конвертують в тіонітробензоатні (TNB) похідні. Одне з похідних Fab’-TNB потім повторно конвертують в похідне Fab’-TNB з утворенням біспецифічного антитіла. Одержані біспецифічні антитіла можуть бути використані як агенти для селективної імобілізації ферментів.

Фрагменти Fab’ можуть бути виділені безпосередньо з E. coli та хімічно зв'язані з утворенням біспецифічних антитіл. Shalaby et al., J. Exp. Med. 175: 217-225 (1992) описує продукування молекули повністю гуманізованого біспецифічного антитіла $F(ab')_2$. Кожен Fab'-фрагмент окремо секретувався з E. coli та піддавався спрямованому хімічному сполученню in vitro з утворенням біспецифічного антитіла. Одержане таким чином біспецифічне антитіло було здатним зв’язуватися з клітинами, надекспресуючими рецептор ErbB2, та нормальними людськими Т-клітинами, а також ініціювати літичну активність людських цитотоксичних лімфоцитів проти мішеней пухлини молочної залози людини.

Були також описані різні методики одержання та виділення бівалентних фрагментів антитіл безпосередньо з культури рекомбінантних клітин. Наприклад, бівалентні гетеродимери були одержані з використанням лейцинових "блискавок". Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992). Пептиди лейцинової "блискавки" з білків Fos та Jun зв’язували з ділянками Fab’ двох різних антитіл шляхом злиття генів. Гомодимери антитіла відновлювали в шарнірній області з утворенням мономерів і потім повторно окиснювали з утворенням гетеродимерів антитіла. Технологія “діател”, описана Hollinger et al., Proc. Nat’l Acad. Sci. USA, 90: 6444-6448 (1993), забезпечила альтернативний механізм одержання біспецифічних/бівалентних фрагментів антитіл. Фрагменти містять варіабельний домен важкого ланцюга (V_H), з'єднаний з варіабельним доменом легкого ланцюга (V_L) лінкером, надто коротким для того, щоб дозволити спарювання між двома доменами одного й того самого ланцюга. Відповідно, домени V_H та V_L одного фрагмента примушені спарюватися з комплементарними доменами V_L та V_H іншого фрагмента, утворюючи при цьому два антигензв'язуючих сайти. Також була описана інша стратегія одержання біспецифічних/бівалентних фрагментів антитіл з використанням димерів одноланцюгових Fv (sFv). Див. Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994).

Інший спосіб одержання біспецифічних антитіл названий контрольованим обміном фрагментами Fab (cFAE), та є зручним способом генерування біспецифічних IgG1 (bsIgG1). Протокол передбачає такі стадії: (i) роздільної експресії двох вихідних IgG1, що містять узгоджені одноточкові мутації в домені CH3; (ii) змішування вихідних IgG1 в пермісивних окисно-відновних умовах in vitro для створення можливості рекомбінації напівмолекул; (iii) видалення відновнику для забезпечення можливості повторного окиснення міжланцюгових дисульфідних зв’язків; та (iv) аналіз ефективності обміну та готового продукту з використанням методів на основі хроматографії або мас-спектрометрії (PC). Протокол дозволяє генерувати біспецифічні антитіла (bsAb) з регулярною архітектурою IgG, характеристиками та якісними характеристиками, як в масштабі настільних систем (від мікрограмів до міліграмів), так і в масштабі міні-біореактора (від міліграмів до грамів), призначеного для моделювання великомасштабного виробництва (кілограми). При використанні як вихідних матеріалів очищених білків гарної якості, може бути одержана ефективність обміну ≥95 % протягом 2-3 днів (включаючи контроль якості). Див. Labrijn et al., Natur Protocols 9, 2450-2463 (2014); та Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

Також передбачаються антитіла з більш ніж двома валентностями. Наприклад, можуть бути виготовлені триспецифічні антитіла. Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991).

Типові приклади біспецифічних антитіл можуть зв’язуватися з двома різними епітопами даної молекули (наприклад, білка TREM2 за даним винаходом). В деяких варіантах реалізації біспецифічне антитіло зв’язується з першим антигеном, таким як TREM2 або білок DAP12 за даним винаходом, та другим антигеном, що полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар’єр. Фахівцям відомі численні антигени, які сприяють транспорту через гематоенцефалічний

бар'єр (див., наприклад, Gabathuler R., Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol. Dis. 37 (2010) 48-57). Такі другі антигени включають, без обмежень, рецептор трансферину (TR), рецептор інсуліну (HIR), рецептор інсуліноподібного фактора росту (IGFR), білки 1 та 2, споріднені рецептору ліпопротеїну низької густини (LPR-1 та 2), рецептор дифтерійного токсину, включаючи CRM197 (нетоксичний мутант дифтерійного токсину), однодоменні антитіла лами, такі як TMEM 30(A) (фліпаза), домени білкової трансдукції, такі як TAT, Syn-B, або пенетратин, поліаргінін або взагалі позитивно заряджені пептиди, пептиди Angiopep, такі як ANG1005 (див., наприклад, Gabathuler, 2010), та інші білки клітинної поверхні, що мають підвищену концентрацію на ендотеліальних клітинах гематоенцефалічного бар'єра (див., наприклад, Daneman et al., PLoS One. 2010 Oct 29;5(10):e13741). В деяких варіантах реалізації, другі антигени анти-TREM2 антитіла можуть включати, без обмежень, антиген DAP12 за даним винаходом. В інших варіантах реалізації, біспецифічні антитіла, які зв'язуються як з TREM2, так і з DAP12, можуть сприяти та підсилювати одну чи декілька активностей TREM2. В інших варіантах реалізації, другі антигени анти-TREM2 антитіла можуть включати, без обмежень, антиген пептиду А-бета (A beta peptide, antigen), або антиген білка альфа-синуклеїну, або антиген тау-білка, або антиген білка TDP-43, або антиген пріонного білка, або антиген білка хантингтину, або RAN, антиген продуктів трансляції, включаючи дипептидні повтори (пептиди DPR), які складаються з гліцину-аланіну (GA), гліцину-проліну (GP), гліцину-аргініну (GR), проліну-аланіну (PA), або проліну-аргініну (PR).

(6) Полівалентні антитіла

Полівалентне антитіло може бути інтерналізовано (та/або катаболізовано) клітиною, що експресує антиген, з яким зв'язуються антитіла, швидше, ніж бівалентне антитіло. Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом або фрагменти антитіл можуть бути полівалентними антитілами (відмінними від тих, що належать до класу IgM) з трьома або більше антигензв'язуючими сайтами (наприклад, тетравалентні антитіла), які можуть бути легко одержані шляхом рекомбінантної експресії нуклеїнової кислоти, що кодує поліпептидні ланцюги антитіла. Полівалентне антитіло може містити домен димеризації та три чи більше антигензв'язуючих сайти. Кращий домен димеризації включає Fc-ділянку або шарнірну область. В цьому сценарії, антитіло буде містити Fc-ділянку та три чи більше антигензв'язуючих сайти з боку амінокінця Fc-ділянки. Краще полівалентне антитіло в цьому документі містить від трьох до приблизно восьми, але краще чотири антигензв'язуючих сайти. Полівалентне антитіло містить принаймні один поліпептидний ланцюг (і, краще, два поліпептидних ланцюги), при цьому поліпептидний ланцюг або ланцюги містять два чи більше варіабельних домени. Наприклад, поліпептидний ланцюг або ланцюги можуть містити VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc, де VD1 позначає перший варіабельний домен, VD2 позначає другий варіабельний домен, Fc позначає один поліпептидний ланцюг Fc-ділянки, X1 та X2 позначають амінокислоту або поліпептид, і n дорівнює 0 або 1. Аналогічно, поліпептидний ланцюг або ланцюги можуть містити ланцюг V_H-C_H1-гнучкий лінкер-V_H-C_H1-Fc-ділянка; або ланцюг V_H-C_H1-V_H-C_H1-Fc-ділянка. Полівалентне антитіло в цьому документі краще додатково містить принаймні два (і краще чотири) поліпептиди варіабельного домену легкого ланцюга. Полівалентне антитіло в цьому документі може, наприклад, містити від приблизно двох до приблизно восьми поліпептидів варіабельних доменів легкого ланцюга. Поліпептиди варіабельного домену легкого ланцюга, передбачувані в цьому документі, містять варіабельний домен легкого ланцюга і, необов'язково, додатково містять домен CL. Полівалентні антитіла можуть розпізнавати антиген TREM2, а також, без обмежень, додаткові антигени, такі як антиген А-бета пептиду, або антиген білка альфа-синуклеїну, або антиген тау-білка, або антиген білка TDP-43, або антиген пріонного білка, або антиген білка хантингтину, або RAN, антиген продуктів трансляції, включаючи дипептидні повтори (пептиди DPR), які складаються з гліцину-аланіну (GA), гліцину-проліну (GP), гліцину-аргініну (GR), проліну-аланіну (PA) або проліну-аргініну (PR), рецептор інсуліну, рецептор інсуліноподібного фактора росту, рецептор трансферину, або будь-який інший антиген, що полегшує переміщення антитіла через гематоенцефалічний бар'єр.

(7) Конструювання ефекторної функції

Також може бути бажаною модифікація анти-TREM2 антитіла за даним винаходом з метою модифікації ефекторної функції та/або збільшення періоду напіввиведення антитіла з сироватки. Наприклад, зв'язуючий сайт рецептора Fc в константній області може бути модифікований або мутований для усунення або зменшення афінності зв'язування з певними рецепторами Fc, такими як FcγRI, FcγRII, та/або FcγRIII, для зниження антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності. В деяких варіантах реалізації, ефекторну функцію порушують шляхом видалення N-глікозилювання Fc-ділянки (наприклад, в CH2-домені IgG) антитіла. В деяких варіантах реалізації, ефекторну функцію порушують шляхом модифікації

областей, таких як 233-236, 297, та/або 327-331 людського IgG, як описано в PCT WO 99/58572 та Armour et al., Molecular Immunology 40: 585-593 (2003); Reddy et al., J. Immunology 164:1925-1933 (2000). В інших варіантах реалізації, також може бути бажаним модифікувати анти-TREM2 антитіло за даним винаходом для модифікації ефекторної функції з метою збільшення селективності виявлення ITIM-вмісних FcgRIIb (CD32b) для підвищення кластеризації антитіла TREM2 на прилеглих клітинах без активації гуморальних відповідей, включаючи антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність та антитіло-залежний клітинний фагоцитоз.

Для збільшення періоду напіввиведення антитіл сироватки можна включити в антитіло (особливо, фрагмент антитіла) епітоп зв'язування рецептора реутилізації, наприклад, як описано в патенті США 5739277. У значені, що використовується в цьому документі, термін "епітоп зв'язування рецептора реутилізації" стосується епітопу Fc-ділянки молекули IgG (наприклад, IgG_1, IgG_2, IgG_3, або IgG_4), відповідальний за збільшення in vivo періоду напіввиведення з сироватки молекули IgG.

(8) Інші модифікації амінокислотної послідовності

Також передбачаються модифікації амінокислотної послідовності анти-TREM2 антитіл за даним винаходом, або фрагментів антитіл. Наприклад, може бути бажаним поліпшення афінності зв'язування та/або інших біологічних властивостей антитіл або фрагментів антитіл. Варіанти амінокислотних послідовностей антитіл або фрагментів антитіл одержують шляхом введення відповідних нуклеотидних змін в нуклеїнову кислоту, що кодує антитіла або фрагменти антитіл, або шляхом пептидного синтезу. Такі модифікації включають, наприклад, делеції з, та/або інсерції в, та/або заміни, залишків в амінокислотних послідовностях антитіла. Виконують будь-які комбінації делецій, інсерцій та замін для одержання готового конструкта, за умови, що готовий конструкт має бажані характеристики (тобто, здатність зв'язуватися або фізично взаємодіяти з білком TREM2 за даним винаходом). Амінокислотні зміни також можуть впливати на посттрансляційні процеси антитіла, такі як зміни числа або положення сайтів глікозилювання.

Корисний спосіб ідентифікації певних залишків або областей анти-TREM2 антитіла, які є кращими положеннями для мутагенезу, називається "аланін-скануючий мутагенез", як описано Cunningham and Wells, Science, 244:1081-1085 (1989). В цьому випадку, ідентифікують залишок або групу залишків-мішеней (наприклад, заряджених залишків, таких як arg, asp, his, lys, та glu) та заміняють на нейтральну або негативно заряджену амінокислоту (найкраще - аланін або поліаланін) з метою впливу на взаємодії амінокислот з антигеном-мішенню. Такі положення амінокислот, що демонструють функціональну чутливість до замін, потім уточнюють шляхом введення додаткових або інших варіантів в, або для, сайтів заміни. Таким чином, хоча сайт введення зміни в амінокислотну послідовність визначений попередньо, характер мутації per se не обов'язково є визначеним. Наприклад, для аналізу функціональних характеристик мутації в цьому сайті проводять аланін-скануючий або неспецифічний мутагенез цільового кодону або області, і варіанти експресованого антитіла піддають скринінгу на бажану активність.

Інсерції в амінокислотну послідовність включають аміно- ("N-") та/або карбокси- ("C-")кінцеві злиття, що коливаються по довжині від одного залишку до поліпептидів, які містять сто чи більше залишків, а також внутрішньоланцюгові інсерції одного або множини амінокислотних залишків. Приклади термінальних інсерцій включають антитіло з N-кінцевим метіонільним залишком або антитіло, злите з цитотоксичним поліпептидом. Інші інсерційні варіанти молекули антитіла включають злиття N- або C-кінця антитіла з ферментом або поліпептидом, які збільшують період напіввиведення антитіл сироватки.

Іншим типом варіанта є варіант амінокислотної заміни. Такі варіанти мають в молекулі антитіла заміну принаймні одного амінокислотного залишку на інший залишок. Сайти, що є найбільший цікавими для замінного мутагенезу, включають гіперваріабельні ділянки, але передбачаються також зміни FR. Консервативні заміни наведені в Таблиці B (Table C) нижче під заголовком "кращі заміни". Якщо такі заміни приводять до зміни біологічної активності, то можуть бути введені більш значні заміни, названі в Таблиці B "Типові приклади замін", або додатково описані нижче з посиланням на класи амінокислот, та проведений скринінг продуктів.

Таблиця B

Амінокислотні заміни

Вихідний залишок	Типові приклади замін	Кращі заміни
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; норлейцин	leu
Leu (L)	норлейцин; 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; норлейцин	leu

Значні модифікації біологічних властивостей антитіла здійснюються шляхом вибору замін, які значно відрізняються за своїм впливом на підтримання (a) структури поліпептидного скелета на ділянці заміни, наприклад, з конформацією листа або спіралі, (b) заряду або гідрофобності молекули в сайті-мішені, або (c) об’єму бічного ланцюга. Природні залишки діляться на групи за загальними властивостями бічних ланцюгів:

(1) гідрофобні: норлейцин, met, ala, val, leu, ile;

(2) нейтральні гідрофільні: cys, ser, thr;

(3) кислотні: asp, glu;

(4) основні: asn, gln, his, lys, arg;

(5) залишки, що впливають на орієнтацію ланцюга: gly, pro; та

(6) ароматичні: trp, tyr, phe.

Неконсервативні заміни зв'язані із заміною члена одного з цих класів на інший клас.

Будь-який залишок цистеїну, що не бере участі в підтриманні належної конформації антитіла, також може бути заміщений, як правило, на серин, для поліпшення окисної стабільності молекули та запобігання аберантному зшиванню. навпаки, цистеїновий зв'язок (зв'язки) можуть бути додані в антитіло для підвищення його стабільності (зокрема, у випадках, коли антитіло є фрагментом антитіла, таким як фрагмент Fv).

Особливо кращий тип варіанта із замінами включає заміну одного чи декількох залишків гіперваріабельної ділянки вихідного антитіла (наприклад, гуманізованого або людського анти-TREM2 антитіла). Як правило, одержаний варіант(и), вибраний для подальшої розробки, буде мати поліпшені біологічні властивості у порівнянні з вихідним антитілом, з якого його отримують. Зручний спосіб одержання таких заміщених варіантів включає визрівання афінності з використанням фагового дисплея. Стисло, декілька сайтів гіперваріабельної ділянки (наприклад, 6-7 сайтів) мутують для одержання усіх можливих амінокислотних (amino) замін в кожному сайті. Одержані таким чином варіанти антитіла виставляють моновалентно на нитчастих фагових частинках у вигляді гібридів з продуктом гена III M13, спакованим усередині кожної частинки. Виставлені на фаговому дисплеї варіанти потім піддають скринінгу на їх біологічну активність (наприклад, афінність зв’язування), як розкрито в цьому документі. Для ідентифікації сайтів-кандидатів гіперваріабельної ділянки для проведення модифікації може бути проведений аланін-скануючий мутагенез з метою визначення залишків гіперваріабельної ділянки, що роблять істотний внесок в зв'язування антигену. Альтернативно, або додатково, може бути корисним проведення аналізу кристалічної структури комплексу антиген-антитіло для

визначення точок контакту антитіла та антигену (наприклад, білка TREM2 за даним винаходом). Такі контактні залишки та сусідні залишки є кандидатами для заміни згідно з методиками, розробленими в цьому документі. Після одержання таких варіантів, панель варіантів піддають скринінгу, як описано в цьому документі, і антитіла з поліпшеними властивостями, визначеними одним чи декількома відповідними аналізами, можуть бути вибрані для подальшої розробки. Визрівання афінності може також проводитися шляхом використання технології презентації дріжджами, такої як розкрита, наприклад, в WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; та Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013).

Інший тип амінокислотного варіанта антитіла змінює вихідний характер глікозилювання антитіла. Під зміною розуміється делетування одного чи декількох вуглеводних фрагментів, присутніх в антитілі, та/або додавання одного чи декількох сайтів глікозилювання, відсутніх в антитілі.

Глікозилювання антитіл звичайно є N-зв'язаним або O-зв'язаним. N-зв'язане стосується приєднання вуглеводного фрагмента до бічних ланцюгів залишку аспарагіну. Трипептидні послідовності аспарагін-X-серин та аспарагін-X-треонін, де X позначає будь-яку амінокислоту, за винятком проліну, є розпізнавальними послідовностями для ферментативного приєднання вуглеводного фрагмента до бічних ланцюгів аспарагіну. Таким чином, присутність будь-якої з цих трипептидних послідовностей в поліпептиді створює потенційний сайт глікозилювання. O-зв'язане глікозилювання стосується приєднання одного з цукрів N-ацетилгалактозаміну (aceylgalactosamine), галактози або ксилози до гідроксіамінокислоти, найчастіше серину або треоніну, хоча також можуть бути використані 5-гідроксипролін або 5-гідроксилізин.

Додавання сайтів глікозилювання в антитіло зручно здійснювати шляхом зміни амінокислотної послідовності таким чином, щоб вона містила одну чи декілька вищеописаних трипептидних послідовностей (для N-зв'язаних сайтів глікозилювання). Зміни можуть також бути виконані шляхом додавання, або заміни, одного чи декількох залишків серину або треоніну до послідовності вихідного антитіла (для O-зв'язаних сайтів глікозилювання).

Молекули нуклеїнової кислоти, що кодують варіанти амінокислотних послідовностей анти-IgE антитіла, одержують різними способами, відомими фахівцям. Ці способи включають, без обмежень, виділення з природного джерела (у випадку природних варіантів амінокислотних послідовностей) або одержання шляхом олігонуклеотид-опосередкованого (або сайт-специфічного) мутагенезу, ПЛР-мутагенезу та касетного мутагенезу раніше одержаного варіанта або інваріантної версії антитіл (наприклад, анти-TREM2 антитіл за даним винаходом) або фрагментів антитіл.

(9) Інші модифікації антитіл

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, або фрагменти антитіл можуть бути додатково модифіковані таким чином, щоб вони містили небілкові фрагменти, які відомі фахівцям та є легкодоступними, або містили різні типи кон'югатів лікарських засобів, які відомі фахівцям та є легкодоступними. Краще, фрагменти, придатні для дериватизації антитіл, є водорозчинними полімерами. Необмежувальні приклади водорозчинних полімерів включають, без обмежень, поліетиленгліколь (ПЕГ), співполімери етиленгліколю/пропіленгліколю, карбоксиметилцелюлозу, декстран, полівініловий спирт, полівінілпіролідон, полі-1,3-діоксолан, полі-1,3,6-триоксан, співполімер етилену/малеїнового ангідриду, поліамінокислоти (гомополімери або статистичні співполімери), та декстран або полі(н-вінілпіролідон)поліетиленгліколь, гомополімери поліпропіленгліколю, співполімери поліпропіленоксиду/етиленоксиду, поліоксіетиловані поліоли (наприклад, гліцерин), полівініловий спирт, та їх суміші. Поліетиленгліколь-пропіоновий альдегід може мати перевагу у виробництві завдяки своїй стабільності у воді. Полімер може мати будь-яку молекулярну вагу, і може бути розгалуженим або нерозгалуженим. Число полімерів, приєднаних до антитіла, може змінюватися, та у випадку приєднання більш ніж одного полімеру, вони можуть бути однаковими або різними молекулами. Загалом, число та/або тип полімерів, які використовуються для дериватизації, може бути визначено, виходячи з міркувань, що включають, без обмежень, конкретні властивості або функції антитіла, які повинні бути поліпшені, чи буде похідне антитіла використовуватись в терапії за певних умов і т.д. Такі методики та інші придатні рецептури розкриті в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

Кон'югація з лікарським засобом включає сполучення біологічно активного цитотоксичного (протиракового) корисного навантаження або лікарського засобу з антитілом, яке специфічно націлено на визначений пухлинний маркер (наприклад, білок, який, ідеально, присутній тільки в або на пухлинних клітинах). Антитіла знаходять ці білки в організмі та приєднуються до поверхні ракових клітин. Біохімічна реакція між антитілом та білком-мішенню (антигеном) ініціює сигнал в

пухлинній клітині, яка потім поглинає або інтерналізує антитіло разом з цитотоксином. Після інтерналізації ADC (кон'югат антитіло-лікарський засіб), цитотоксичний лікарський засіб вивільняється та знищує рак. Завдяки такому націлюванню лікарський засіб, ідеально, має більш низькі побічні ефекти та створює більш широке терапевтичне вікно, ніж інші хіміотерапевтичні агенти. Технічні основи кон'югації антитіл розкриті та відомі фахівцям (див., наприклад, Jane de Lartigue, OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; та Ducry et al., (2010). Bioconjugate Chemistry 21 (1): 5–13).

Аналізи зв'язування та інші аналізи

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути протестовані на антигензв'язуючу активність, наприклад, відомими способами, такими як ІФА, вестерн-блотинг і т.д.

В деяких варіантах реалізації, конкурентні аналізи можуть бути використані для ідентифікації антитіла, яке конкурує за зв'язування з TREM2 з будь-яким з антитіл, перелічених в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 та 7, або вибраних з 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 та AL2p-h90. В деяких варіантах реалізації, таке конкуруюче антитіло зв'язується з таким самим епітопом (наприклад, лінійним або конформаційним епітопом), який зв'язується будь-яким з антитіл, перелічених в Таблицях 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 та 7, або вибраних з 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 та AL2p-h90. Докладний опис типових методів картування епітопа, з яким зв'язується антитіло, наведений Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", в Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

В типовому прикладі конкурентного аналізу, іммобілізований TREM2 або клітини, що експресують TREM2 на клітинній поверхні, інкубують в розчині, що містить перше мічене антитіло, яке зв'язується з TREM2 (наприклад, людське або таке, що належить примату, який не є людиною), та друге немічене антитіло, яке тестують на його здатність конкурувати з першим антитілом за зв'язування з TREM2. Друге антитіло може бути присутнім в супернатанті гібридоми. Як контроль, іммобілізований TREM2 або клітини, що експресують TREM2, інкубують в розчині, що містить перше мічене антитіло, але не друге немічене антитіло. Після інкубації в умовах, пермісивних для зв'язування першого антитіла з TREM2, видаляють надлишок незв'язаного антитіла та вимірюють кількість мітки, зв'язаної з іммобілізованим TREM2 або клітинами, що експресують TREM2. Якщо кількість мітки, зв'язаної з іммобілізованим TREM2 або клітинами, що експресують TREM2, суттєво знижена в тестованому зразку у порівнянні з контрольним зразком, то це вказує на те, що друге антитіло конкурує з першим антитілом за зв'язування з TREM2. Див. Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch,14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Нуклеїнові кислоти, вектори, та клітини-хазяї

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути одержані з використанням рекомбінантних методів та композицій, наприклад, як описано в патенті США № 4816567. В деяких варіантах реалізації, передбачаються виділені нуклеїнові кислоти, що мають нуклеотидну послідовність, кодуючу будь-яке з анти-TREM2 антитіл за даним винаходом. Такі нуклеїнові кислоти можуть кодувати амінокислотну послідовність, що містить VL, та/або амінокислотну послідовність, що містить VH анти-TREM2 антитіла (наприклад, легкий та/або важкий ланцюги антитіла). В деяких варіантах реалізації, передбачаються один чи декілька векторів (наприклад, експресійних векторів), що містять такі нуклеїнові кислоти. В деяких варіантах реалізації, також передбачається клітина-хазяїн, що містить таку нуклеїнову кислоту.

В деяких варіантах реалізації, клітина-хазяїн містить (наприклад, була трансдукована): (1) вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що містить VL антитіла, та амінокислотну послідовність, що містить VH антитіла, або (2) перший вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що містить VL антитіла, та другий вектор, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує амінокислотну послідовність, що містить VH антитіла. В деяких варіантах реалізації, клітина-хазяїн є еукаріотичною, наприклад, клітиною яєчника китайського хом'ячка (CHO) або лімфоїдною клітиною (наприклад, клітиною Y0, NS0, Sp20). Клітини-хазяї за даним винаходом також включають, без обмежень, виділені клітини, клітини, культивовані in vitro, та клітини, культивовані ex vivo.

Передбачаються способи одержання анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, спосіб включає культивування клітини-хазяїна за даним винаходом, що містить нуклеїнову кислоту, яка кодує анти-TREM2 антитіло, в умовах, придатних для експресії антитіла. В деяких варіантах реалізації, антитіло потім виділяють з клітини-хазяїна (або культурального середовища клітини-хазяїна).

Для рекомбінантного продукування анти-TREM2 антитіла за даним винаходом, нуклеїнову кислоту, кодуючу анти-TREM2 антитіло, виділяють та вставляють в один чи декілька векторів для подальшого клонування та/або експресії в клітині-хазяїні. Такі нуклеїнові кислоти можуть бути легко виділені та секвеновані з використанням звичайних процедур (наприклад, шляхом використання олігонуклеотидних зондів, здатних до специфічного зв'язування з генами, що кодують важкий та легкий ланцюги антитіла).

Придатні вектори, що містять послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує будь-які з анти-TREM2 антитіл за даним винаходом, або фрагменти їх поліпептидів (fragments thereof polypeptides) (включаючи антитіла), описані в цьому документі, включають, без обмежень, клонуючі вектори та експресійні вектори. Придатні клонуючі вектори можуть бути сконструйовані відповідно до стандартних методик, або можуть бути вибрані з великого числа клонуючих векторів, відомих з рівня техніки. Хоча вибраний клонуючий вектор може змінюватися в залежності від клітини-хазяїна, призначеної для використання, придатні клонуючі вектори, як правило, мають здатність до самореплікації, можуть мати одну мішень для конкретної ендонуклеази рестрикції, та/або можуть нести гени маркера, який може бути використаний при виборі клонів, що містять вектор. Придатні приклади включають плазміди та бактеріальні віруси, наприклад, pUC18, pUC19, Bluescript (наприклад, pBS SK+) та його похідні, mpl8, mpl9, pBR322, пМВ9, ColE1, pCR1, RP4, фагові ДНК, та човникові вектори, такі як pSA3 та pAT28. Ці та багато інших клонуючих векторів є доступними від комерційних постачальників, таких як BioRad, Strategene та Invitrogen.

Експресійні вектори, як правило, є реплікованими полінуклеотидними конструктами, які містять нуклеїнову кислоту за даним винаходом. Експресійний вектор може реплікуватися в клітинах-хазяях у вигляді епісом або як інтегральна частина хромосомальної ДНК. Придатні експресійні вектори включають, без обмежень, плазміди, вірусні вектори, включаючи аденовіруси, аденоасоційовані віруси, ретровіруси, косміди, та експресійний вектор (вектори), розкритий в публікації PCT № WO 87/04462. Компоненти векторів можуть, як правило, включати, без обмежень, щось одне чи декілька з такого: сигнальну послідовність; точку початку реплікації; один чи декілька маркерних генів; придатні контрольні елементи транскрипції (такі як промотори, енхансери та термінатор). Для експресії (тобто, трансляції) також звичайно потрібен один чи декілька контрольних елементів трансляції, таких як сайти зв'язування рибосом, сайти ініціації трансляції, та стоп-кодони.

Цікаві вектори, що містять нуклеїнові кислоти, можуть бути введені в клітину-хазяїна будь-якими з ряду придатних засобів, включаючи електропорацію, трансфекцію з використанням хлориду кальцію, хлориду рубідію, фосфату кальцію, DEAE-декстрану, або інших речовин; бомбардування мікрочастинками; ліпофекцію; та інфекцію (наприклад, у випадках, коли вектор є інфекційним агентом, таким як вірус осповакцини). Вибір векторів для введення або полінуклеотидів буде часто залежати від особливостей клітини-хазяїна. В деяких варіантах реалізації, вектор містить нуклеїнову кислоту, що містить одну чи декілька амінокислотних послідовностей, які кодують анти-TREM2 антитіло за даним винаходом.

Придатні клітини-хазяї для клонування або експресії векторів, що кодують антитіло, включають прокаріотичні або еукаріотичні клітини. Наприклад, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть продукуватися в бактеріях, зокрема, якщо глікозилювання та ефекторна функція Fc не потрібні. Для експресії фрагментів антитіл та поліпептидів в бактеріях (наприклад, патенти США №№ 5648237, 5789199 та 5840523; та Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, що описують експресію фрагментів антитіл в E. coli). Після експресії, антитіло може бути виділено з пасти

бактеріальних клітин в розчинній фракції і може бути додатково очищено.

На додаток до прокаріотів, еукаріотичні мікроорганізми, такі як нитчасті гриби або дріжджі, також є придатними хазяями для клонування або експресії векторів, що кодують антитіло,, включаючи штами грибів та дріжджів з "гуманізованими" шляхами глікозилювання, що приводять до продукування антитіла з частково або повністю людським характером глікозилювання (наприклад, Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004); та Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)).

Придатні клітини-хазяї для експресії глікозильованого антитіла також можуть бути одержані з багатоклітинних організмів (безхребетних та хребетних). Приклади клітин безхребетних включають клітини рослин та комах. Були ідентифіковані численні бакуловірусні штами, які можуть бути використані у поєднанні з клітинами комах, зокрема, для трансфекції клітин Spodoptera frugiperda. Рослинні клітинні культури також можуть бути використані як хазяї (наприклад, патенти США №№ 5959177, 6040498, 6420548, 7125978 та 6417429, що описують технологію PLANTIBODIES™ продукування антитіл в трансгенних рослинах).

Клітини хребетних також можуть бути використані як хазяї. Наприклад, можуть бути придатними клітинні лінії ссавців, адаптовані для вирощування в суспензії. Іншими прикладами придатних ліній клітин-хозяїв ссавців є лінія нирок мавп CV1, трансформована SV40 (COS-7); лінія нирок людського ембріона (293 або клітини 293, як описано, наприклад, в Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); клітини нирок дитинчат хом'ячків (BHK); клітини Сертолі миші (клітини TM4, як описано, наприклад, в Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); клітини нирок мавп (CV1); клітини нирок африканських зелених мавп (VERO-76); клітини карциноми шийки матки людини (HELA); клітини нирок собаки (MDCK; клітини печінки сірого пацюка (buffalo rat) (BRL 3A); клітини легені людини (W138); клітини печінки людини (Hep G2); пухлина молочної залози миші (MMT 060562); клітини TRI, як описано, наприклад, в Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); клітини MRC 5; та клітини FS4. Інші придатні лінії клітин-хозяїв ссавців включають клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), включаючи клітини DHFR-CHO (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); та клітинні лінії мієломи, такі як Y0, NS0 та Sp2/0. Огляд деяких ліній клітин-хозяїв ссавців, придатних для продукування антитіл, наведений, наприклад, Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

Фармацевтичні композиції

Анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути включені до складу різних рецептур для терапевтичного введення шляхом об'єднання антитіл з придатними фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, і можуть бути виготовлені у вигляді препаратів в твердій, напівтвердій, рідкій або газоподібній формі. Приклади таких композицій включають, без обмежень, таблетки, капсули, порошки, гранули, мазі, розчини, супозиторії, ін'єкції, лікарські форми для інгаляції, гелі, мікросфери, та аерозолі. Фармацевтичні композиції можуть включати, в залежності від бажаної рецептури, фармацевтично прийнятні нетоксичні носії або (of) розріджувачі, які є середовищами, що широко застосовуються при складанні фармацевтичних композицій для введення тваринам або людям. Розріджувач вибирають таким чином, щоб не вплинути на біологічну активність комбінації. Приклади таких розріджувачів включають, без обмежень, дистильовану воду, забуферену воду, фізіологічний розчин, PBS (фосфатно-сольовий буфер), розчин Рингера, розчин декстрози, та розчин Хенкса. Фармацевтична композиція або суміш за даним винаходом може додатково включати інші носії, ад'юванти, або нетоксичні, нетерапевтичні, неімуногенні стабілізатори, ексципієнти тощо. Композиції можуть також включати додаткові речовини для наближення до фізіологічних умов, такі як засоби регулювання pH та буферні агенти, засоби регулювання токсичності, змочувальні агенти та детергенти.

Фармацевтична композиція за даним винаходом може також включати будь-які з різних стабілізувальних агентів, такі як антиоксидант, наприклад. В тих випадках, коли фармацевтична композиція включає поліпептид, поліпептид може бути закомплексований з різними добре відомими сполуками, які збільшують in vivo стабільність поліпептиду, або інакше поліпшують його фармакологічні властивості (наприклад, збільшують період напіввиведення поліпептиду, знижують його токсичність, та підвищують розчинність або поглинання). Приклади таких модифікацій або комплексоутворювальних агентів включають, без обмежень, сульфат, глюконат, цитрат та фосфат. Поліпептиди композиції також можуть бути закомплексовані з молекулами, які підвищують їх характеристики in vivo. Такі молекули включають, без обмежень, вуглеводи, поліаміни, амінокислоти, інші пептиди, іони (наприклад, натрій, калій, кальцій, магній, марганець), та ліпіди.

Додаткові приклади композицій, придатних для різних типів введення, наведені в

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985). Стислий огляд способів доставки лікарських засобів наведений в Langer, Science 249:1527-1533 (1990).

Для перорального введення, активний інгредієнт може бути введений в твердих лікарських формах, таких як капсули, таблетки та порошки, або в рідких лікарських формах, таких як еліксири, сиропи та суспензії. Активний компонент(и) може бути інкапсульований в желатинові капсули разом з неактивними інгредієнтами та порошкоподібними носіями, такими як глюкоза, лактоза, сахароза, маніт, крохмаль, целюлоза або похідні целюлози, стеарат магнію, стеаринова кислота, натрію сахарин, тальк, карбонат магнію. Прикладами додаткових неактивних інгредієнтів, які можуть бути додані для забезпечення бажаного забарвлення, смаку, стабільності, буферної здатності, дисперсності або інших відомих бажаних характеристик, є червоний оксид заліза, силікагель, лаурилсульфат натрію, діоксид титану, та харчова біла фарба (edible white ink). Аналогічні розріджувачі можуть бути використані для виготовлення пресованих таблеток. Як таблетки, так і капсули можуть бути виготовлені у вигляді продуктів з уповільненим вивільненням для забезпечення неперервного вивільнення лікарського засобу протягом декількох годин. Пресовані таблетки можуть мати покриття з цукру або плівкове покриття для маскування будь-якого неприємного смаку та захисту таблетки від атмосфери, або ентеросолюбільне покриття для селективного розпаду в шлунково-кишковому тракті. Рідкі лікарські форми для перорального введення можуть містити барвні та смакові речовини для підвищення ступеня прийнятності для пацієнтів.

Композиції, придатні для парентерального введення, включають водні та неводні, ізотонічні стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати, та розчинені речовини, що забезпечують ізотонічність композиції з кров'ю передбачуваного реципієнта, і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендувальні агенти, солюбилізатори, загусники, стабілізатори та консерванти.

Компоненти, що використовуються для складання фармацевтичних композицій, краще є високочистими та по суті не містять потенційно шкідливих забруднювачів (наприклад, відповідають за кваліфікацією принаймні національним нормативам для харчових продуктів (National Food, NF), як правило, мають кваліфікацію принаймні ч.д.а., і більш типово, мають кваліфікацію принаймні для фармацевтичних продуктів). Крім того, композиції, призначені для використання in vivo, є звичайно стерильними. В тому ступені, в якому дана сполука повинна бути синтезована перед використанням, одержаний продукт типово по суті не містить будь-яких потенційно токсичних агентів, зокрема, будь-яких ендотоксинів, які можуть бути присутніми під час процесу синтезу або очищення. Композиції для парентерального (parental) введення також є стерильними, по суті ізотонічними та виготовляються в умовах, що відповідають вимогам належної виробничої практики (GMP).

Композиції можуть бути оптимізовані для утримування та стабілізації в головному мозку або центральній нервовій системі. В тих випадках, коли агент вводять в краніальний компартмент, бажано, щоб агент утримувався в компартменті, та не дифундував або інакше переміщався через гематоенцефалічний бар'єр. Методи стабілізації включають зшивання, мультимеризацію або зв'язування з такими групами, як поліетиленгліколь, поліакриламід, нейтральні білкові носії і т.д., для забезпечення збільшення молекулярної ваги.

Інші стратегії збільшення утримування включають захоплення антитіла, такого як анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, в біодеградованому або біоеродованому імплантаті. Швидкість вивільнення терапевтично активного агента контролюється швидкістю транспорту крізь полімерну матрицю, та біодеградації імплантату. Транспорт лікарського засобу через полімерний бар'єр буде також залежати від розчинності сполуки, гідрофільності полімеру, ступеня зшивання полімеру, розширення полімеру при абсорбції води для збільшення проникності полімерного бар'єра для лікарського засобу, геометрії імплантату тощо. Імплантати мають розміри, порівнянні з розмірами та формою області, вибраної для імплантації. Імплантати можуть бути частинками, листами, пластирами (patches), накладками (plaques), волокнами, мікрокапсулами тощо, і можуть мати будь-який розмір або форму, сумісні з вибраним місцем введення.

Імплантати можуть бути монолітними, тобто такими, що мають гомогенний розподіл активного агента в полімерній матриці, або інкапсульованими, коли резервуар активного агента інкапсульований полімерною матрицею. Вибір полімерної композиції, яка використовується, буде змінюватися в залежності від місця введення, бажаного періоду лікування, переносності пацієнтом, характеру хвороби, лікування якої має проводитися тощо. Характеристики полімерів будуть включати біодеградованість в місці імплантації, сумісність з агентом, що викликає інтерес, простоту інкапсулювання, період напіввиведення в фізіологічному середовищі.

Біодеградовані полімерні композиції, придатні для використання, можуть бути органічними складними ефірами або простими ефірами, як при деградації дають фізіологічно прийнятні продукти деградації, включаючи мономери. Можуть знайти застосування ангідриди, аміди, складні ортоефіри тощо, самі по собі або в комбінації з іншими мономерами. Полімери будуть конденсаційними полімерами. Полімери можуть бути зшитими або незшитими. Особливий інтерес викликають полімери оксіаліфатичних карбонових кислот, будь то гомо- або співполімери, та полісахариди. Цікаві складні поліефіри включають полімери D-молочної кислоти, L-молочної кислоти, рацемічної молочної кислоти, гліколевої кислоти, полікапролактон, та їх комбінації. При використанні L-лактату або D-лактату одержують повільно біодеградуючий полімер, тоді як для рацемата деградація істотно підсилюється. Співполімери гліколевої та молочної кислот викликають особливий інтерес, при цьому швидкість біодеградації контролюється співвідношенням гліколевої та молочної кислот. Найбільш швидко деградуючий співполімер містить приблизно равні кількості гліколевої та молочної кислот, тоді як будь-який гомополімер є більш стійким до деградації. Співвідношення гліколевої кислоти та молочної кислоти буде також впливати на крихкість імплантату, при цьому більш гнучкий імплантат є бажаним при великих геометричних розмірах. Полісахаридами, що представляють інтерес, є альгінат кальцію та функціоналізовані целюлози, зокрема складні ефіри карбоксиметилцелюлози, які характеризуються нерозчинністю у воді, з молекулярною вагою від приблизно 5 кДа до 500 кДа і т.д. Біодеградовані гідрогелі можуть також бути використані в імплантатах за даним винаходом. Гідрогелі типово є співполімерним матеріалом, який характеризується здатністю поглинати рідину. Типові приклади біодеградованих гідрогелей, які можуть бути використані, описані Heller в: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp 137-149.

Фармацевтичні дозування

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, що містять анти-TREM2 антитіло за даним винаходом, можуть бути введені індивідууму, що потребує лікування анти-TREM2 антитілом, краще, людині, згідно з відомими способами, такими як внутрішньовенне введення у вигляді болюсу або шляхом неперервної інфузії протягом певного періоду часу, внутрішньом'язовим, інтраперитонеальним, інтрацереброспінальним, інтракраніальним, інтраспінальним, підшкірним, внутрішньосуглобним, інтрасиновіальним, інтратекальним, пероральним, місцевим шляхами, або інгаляцією.

Дозування та бажані концентрації лікарських засобів в фармацевтичних композиціях за даним винаходом можуть змінюватися в залежності від конкретного передбачуваного застосування. Визначення відповідного дозування або шляху введення не виходить за межі кваліфікації пересічного фахівця. Експерименти на тваринах забезпечують надійні настанови для визначення ефективних доз для лікування людей. Міжвидові коефіцієнти перерахунку ефективних доз можуть застосовуватись згідно з принципами, описаними в Mordenti, J. and Chappell, W. “The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics”, в: Toxicokinetics and New Drug Development, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp.42-46.

Для in vivo введення будь-яких анти-TREM2 антитіл за даним винаходом, нормальні величини дозувань можуть змінюватися від приблизно 10 нг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла індивідуума або більше на добу, краще, від приблизно 1 мг/кг/день до 10 мг/кг/день, в залежності від шляху введення. Для повторного введення протягом декількох днів чи довше, в залежності від тяжкості хвороби, розладу або стану, що потребують лікування, лікування проводиться до досягнення бажаного пригнічення симптомів.

Типовий приклад схеми введення може включати введення початкової дози анти-TREM2 антитіла, рівної приблизно 2 мг/кг, з подальшою щотижневою підтримувальною дозою близько 1 мг/кг раз на два тижні (a weekly maintenance dose ... every other week). Інші схеми введення можуть бути придатними, в залежності від характеру ослаблення фармакокінетичного ефекту, досягнення якого ліікар вважає бажаним. Наприклад, в цьому документі передбачається введення індивідууму від однієї до двадцяти однієї дози на тиждень. В деяких варіантах реалізації, можуть бути використані дози в діапазоні значень від приблизно 3 мкг/кг до приблизно 2 мг/кг (такі як приблизно 3 мкг/кг, приблизно 10 мкг/кг, приблизно 30 мкг/кг, приблизно 100 мкг/кг, приблизно 300 мкг/кг, приблизно 1 мг/кг, та приблизно 2 мг/кг). В деяких варіантах реалізації, частота введення доз складає три рази на день, два рази на день, раз на день, раз на два дні, раз на тиждень, раз на два тижні, раз на чотири тижні, раз на п'ять тижнів, раз на шість тижнів, раз на сім тижнів, раз на вісім тижнів, раз на дев'ять тижнів, раз на десять тижнів, або раз на місяць, раз на два місяці, раз на три місяці, або більше. Прогрес терапії легко контролюється звичайними методами та аналізами. Схема введення, включаючи анти-TREM2 антитіло, що вводиться, може змінюватися з часом незалежно від дози, яка використовується.

Дозування для конкретного анти-TREM2 антитіла можуть бути визначені емпірично на індивідуумах, які одержують одно чи декілька введень анти-TREM2 антитіла. Індивідууми одержують зростаючі дози анти-TREM2 антитіла. Для оцінки ефективності анти-TREM2 антитіла, може контролюватися який-небудь клінічний симптом будь-яких хвороб, розладів або станів за даним винаходом (наприклад, деменція, лобно-скронева деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Насу-Хакола та розсіяний склероз).

Введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може бути неперервним або переривчастим, в залежності, наприклад, від фізіологічного стану реципієнта, від того, чи є мета введення терапевтичною або профілактичною, та інших факторів, відомих професіоналам. Введення анти-TREM2 антитіла може бути по суті неперервним протягом попередньо вибраного періоду часу або може бути серією доз, що вводяться з проміжками.

Рекомендації стосовно конкретних дозувань та способів доставки, наведені в літературі; див., наприклад, в патентах США №№ 4657760; 5206344; або 5225212. Цей винахід передбачает, що різні композиції будуть ефективними при різних видах лікування та різних розладах, і що введення, призначене для лікування певного органа або тканини, може потребувати доставки способом, відмінним від того, що використовується для іншого органа або тканини. Крім того, дозування можуть бути введені шляхом одного чи декількох окремих введень, або шляхом неперервної інфузії. Для повторного введення протягом декількох днів або більш тривалого періоду часу, в залежності від стану, лікування проводиться до досягнення бажаного пригнічення симптомів хвороби. Однак можуть бути корисними інші схеми введення. Прогрес такої терапії легко контролюється звичайними методами та аналізами.

Терапевтичне застосування

Як розкрито в цьому документі, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути використані для запобігання, зниження ризику або лікування деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, судинної деменції, змішаної деменції, хвороби Крейтцфельда-Якоба, нормотензивної гідроцефалії, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Гентінгтона, захворювання з групи таупатій, хвороби Насу-Хакола, інсульту, гострої травми, хронічної травми, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, вовчака, гострого та хронічного коліту, ревматоїдного артриту, заживлення ран, хвороби Крона, запальної хвороби кишечнику, неспецифічного виразкового коліту, ожиріння, малярії, есенціального тремору, вовчака центральної нервової системи, хвороби Бехчета, хвороби Паркінсона, деменції з тільцями Леві, мультисистемної атрофії, синдрому Шая-Дрейджера, прогресуючого над'ядерного паралічу, кортикобазальної гангліонарної дегенерації, гострого розсіяного енцефаломієліту, гранулематозного розладу, саркоїдозу, хвороб старіння, епілептичних нападів, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, вікової макулярної дегенерації, глаукоми, пігментного ретиніту, дегенерації сітківки, інфекції дихальних шляхів, сепсису, очної інфекції, системної інфекції, вовчака, артриту, розсіяного склерозу, низької щільності кісткової тканини, остеопорозу, остеогенезу, остеопетрозного захворювання, деформівного оститу, раку, раку сечового міхура, раку головного мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, раку прямої кишки, ендометріального раку, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку ниркової миски, лейкозу, раку легені, меланоми, неходжкінської лімфоми, раку підшлункової залози, раку простати, раку яєчника, фібросаркоми, гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ), гострого мієлолейкозу (ГМЛ), хронічного лімфоцитарного лейкозу (ХЛЛ), хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ), множинної мієломи, справжньої червоної поліцитемії, есенціального тромбоцитозу, первинного або ідіопатичного мієлофіброзу, первинного або ідіопатичного мієлосклерозу, пухлин мієлоїдного походження, пухлин, що експресують TREM2, раку щитоподібної залози, інфекцій, герпесу ЦНС, паразитарних інфекцій, трипаносомної інфекції, інфекції Trypanosoma cruzi, інфекції Pseudomonas aeruginosa, інфекції Leishmania donovani, інфекції Streptococcus групи B, інфекції Campylobacter jejuni, інфекції Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та/або палички Пфайффера (Haemophilus influenza). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла є агоністичними антитілами.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з деменцією, лобно-скроневою деменцією, хворобою Альцгеймера, судинною деменцією, змішаною деменцією, хворобою Крейтцфельда-Якоба, нормотензивною гідроцефалією, бічним аміотрофічним склерозом, хворобою Гентінгтона, захворюванням з групи таупатій, хворобою Насу-Хакола, інсультом, гострою травмою, хронічною травмою, порушенням пізнавальної здатності, втратою пам'яті, вовчаком, гострим та хронічним колітом, ревматоїдним артритом, заживленням ран, хворобою Крона, запальною хворобою кишечнику, неспецифічним виразковим колітом, ожирінням, малярією, есенціальним тремором, вовчаком центральної нервової системи, хворобою Бехчета, хворобою Паркінсона,

деменцією з тільцями Леві, мультисистемною атрофією, синдромом Шая-Дрейджера, прогресуючим над'ядерним паралічом, кортикобазальною гангліонарною дегенерацією, гострим розсіяним енцефаломієлітом, гранулематозними розладами, саркоїдозом, хворобами старіння, епілептичними нападами, ушкодженням спинного мозку, травматичним ушкодженням головного мозку, віковою макулярною дегенерацією глаукомою, пігментним ретинітом, дегенерацією сітківки, інфекцією дихальних шляхів, сепсисом, очною інфекцією, системною інфекцією, вовчаком, артритом, розсіяним склерозом, низькою щільністю кісткової тканини, остеопорозом, остеогенезом, остеопетрозним захворюванням, деформівним оститом, раком, раком сечового міхура, раком головного мозку, раком молочної залози, раком товстої кишки, раком прямої кишки, ендометріальним раком, раком нирки, нирковоклітинним раком, раком ниркової миски, лейкозом, раком легені, меланомою, неходжкінською лімфомою, раком підшлункової залози, раком простати, раком яєчника, фібросаркомою, гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ), гострим мієлолейкозом (ГМЛ), хронічним лімфоцитарним лейкозом (ХЛЛ), хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ), множинною мієломою, справжньою червоною поліцитемією, есенціальним тромбоцитозом, первинним або ідіопатичним мієлофіброзом, первинним або ідіопатичним мієлосклерозом, пухлинами мієлоїдного походження, пухлинами, що експресують TREM2, раком щитоподібної залози, інфекціями, герпесом ЦНС, паразитарними інфекціями, трипаносомною інфекцією, інфекцією Trypanosoma cruzi, інфекцією Pseudomonas aeruginosa, інфекцією Leishmania donovani, інфекцією Streptococcus групи B, інфекцією Campylobacter jejuni, інфекцією Neisseria meningiditis, ВІЛ типу I, та паличкою Пфайффера (Haemophilus influenza), шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного антитіла, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, та/або іншої стандартної або дослідницької протиракової терапії. В деяких варіантах реалізації, антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, вибирають з анти-PD-L1 антитіла, анти-CTLA-4 антитіла, анти-PD-L2 антитіла, анти-PD-1 антитіла, анти-B7-H3 антитіла, анти-B7-H4 антитіла, та анти-HVEM антитіла, антитіла проти B- та T-лімфоцитарного атенюатора (BTLA), антитіла проти інгібіторного рецептора кілера (KIR), анти-GAL9 антитіла, анти-TIM3 антитіла, анти-A2AR антитіла, анти-LAG-3 антитіла, антифосфатидилсеринового антитіла, анти-CD27 антитіла, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, стандартна або дослідницька протиракова терапія є однією чи декількома терапіями, вибраними з променевої терапії, цитотоксичної хіміотерапії, таргетної терапії, гормональної терапії, іматинібу (глівек (Gleevec®)), трастузумабу (герцептин (Herceptin®)), бевацизумабу (авастин (Avastin®)), офатумумабу (арзера (Arzerra®)), ритуксимабу (ритуксан (Rituxan®), (мабтера (MabThera®), Zytux®), кріотерапії, абляції, радіочастотної абляції, адоптивного клітинного перенесення (АСТ), перенесення химерного антигенного рецептора T-клітин (CAR-T), вакцинотерапії та цитокінової терапії. В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного антитіла, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном, вибирають з анти-CCL2 антитіла, анти-CSF-1 антитіла, анти-IL-2 антитіла, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного агоністичного антитіла, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно агоністичне антитіло, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно агоністичне антитіло, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки, вибирають з агоністичного анти-CD40 антитіла, агоністичного анти-OX40 антитіла, агоністичного анти-ICOS антитіла, агоністичного анти-CD28 антитіла, агоністичного анти-CD137/4-1BB антитіла, агоністичного анти-CD27 антитіла, агоністичного антитіла проти глюкокортикоїд-індукованого TNFR-спорідненого білка GITR, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного стимулювального цитокіна. В деяких варіантах реалізації, принаймні один стимулювальний цитокін вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні один стимулювальний цитокін вибирають з TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, членів сімейств хемокінового білка TGF-бета, члена сімейства IL20, IL-33, LIF, OSM, CNTF, TGF-бета, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, IL-23, IFN-α, IFN-β, IL-2, IL-18, GM-CSF, G-CSF, та будь-якої їх комбінації.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з хворобою Альцгеймера шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло підвищує експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло знижує експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло знижує рівні пептиду Abeta у індивідуума (наприклад, в головному мозку індивідуума). В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло збільшує число $CD11b^+$ мікрогліальних клітин в головному мозку індивідуума. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло підвищує пам'ять у індивідуума. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло зменшує порушення пізнавальної здатності у індивідуума. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло підвищує моторну координацію у індивідуума.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи підвищення пам'яті, зниження порушень пізнавальної здатності, або обох, у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи підвищення моторної координації у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи зниження рівнів пептиду Abeta у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи збільшення числа $CD11b^+$ мікрогліальних клітин у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи підвищення рівнів одного чи декількох з FLT1, OPNCSF1, CD11c та AXL у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може підвищувати експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з експресією одного чи декількох запальних медіаторів, таких як IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом підвищує експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з експресією одного чи декількох запальних медіаторів, таких як IL-1β, TNF-α, YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може знижувати експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума на принаймні 10 %, принаймні

15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з експресією одного чи декількох запальних медіаторів, таких як FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом знижує експресію одного чи декількох запальних медіаторів, таких як FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з експресією одного чи декількох запальних медіаторів, таких як FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може модулювати експресію однієї чи декількох мікроглій типу стадії 2 (Stage 2), пов'язаних з маркерами нейродегенеративних захворювань (DAM (деградований амілоїдний матеріал)), такими як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з експресією одного чи декількох маркерів DAM, таких як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. Див. Keren-Shaul et al. Cell 169:1276-1290 (2017), яка включена до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом модулює експресію одного чи декількох маркерів DAM, таких як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з експресією одно або декількох маркерів DAM, таких як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-якої їх комбінації, в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Cst7. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Ccl6. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Itgax. В деяких варіантах реалізації, модулювання є підвищеною експресією.

В цьому документі додатково передбачаються способи визначення того, чи є індивідуум таким, що відповідає або не відповідає на лікування анти-TREM2 антитілом, які включають стадії: (a) вимірювання рівнів однієї чи декількох мікроглій типу стадії 2 (Stage 2), пов'язаних з маркерами нейродегенеративного захворювання (DAM), такими як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-якою їх комбінацією, в зразку від індивідуума, взятому у зазначеного індивідуума до лікування, (b) вимірювання рівня однієї чи декількох мікроглій типу стадії 2 (Stage 2), пов'язаних з маркерами нейродегенеративного захворювання (DAM), такими як Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, та будь-

якою їх комбінацією, в зразку від індивідуума, взятому у зазначеного індивідуума в момент часу після першого сеансу лікування (after first treatment), та (c) порівняння рівнів, виміряних на стадії ii), з рівнями, виміряними на стадії i), при цьому різниця між зазначеними рівнями демонструє, чи є зазначений індивідуум таким, що відповідає або не відповідає. В деяких варіантах реалізації, різниця між зазначеними рівнями є збільшенням і демонструє, що зазначений індивідуум є таким, що відповідає. В деяких варіантах реалізації, різниця між зазначеними рівнями є зниженням або відсутністю змін і демонструє, що зазначений індивідуум є таким, що не відповідає. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Cst7. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Ccl6. В деяких варіантах реалізації, маркером DAM є Itgax.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може знижувати рівні пептиду Abeta в одній чи декількох клітинах індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з рівнями пептиду Abeta в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом знижує рівні пептиду Abeta в одній чи декількох клітинах індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з рівнями пептиду Abeta в одній чи декількох клітинах відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може підвищувати пам'ять індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з пам'яттю відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом підвищує пам'ять індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з пам'яттю відповідного індивідуума, який не отримує анти-TREM2 антитіло.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може знижувати порушення пізнавальної здатності у індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з порушенням пізнавальної здатності у відповідного індивідуума, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом зменшує порушення пізнавальної здатності індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази,

принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з порушенням пізнавальної здатності у відповідного індивідуума, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом може підвищувати моторну координацію у індивідуума на принаймні 10 %, принаймні 15 %, принаймні 20 %, принаймні 25 %, принаймні 30 %, принаймні 35 %, принаймні 40 %, принаймні 45 %, принаймні 50 %, принаймні 55 %, принаймні 60 %, принаймні 65 %, принаймні 70 %, принаймні 75 %, принаймні 80 %, принаймні 85 %, принаймні 90 %, принаймні 95 %, принаймні 100 %, принаймні 110 %, принаймні 115 %, принаймні 120 %, принаймні 125 %, принаймні 130 %, принаймні 135 %, принаймні 140 %, принаймні 145 %, принаймні 150 %, принаймні 160 %, принаймні 170 %, принаймні 180 %, принаймні 190 %, або принаймні 200 %, наприклад, у порівнянні з моторною координацією у відповідного індивідуума, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом. В інших варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом підвищує моторну координацію індивідуума в принаймні 1,5 рази, принаймні 1,6 рази, принаймні 1,7 рази, принаймні 1,8 рази, принаймні 1,9 рази, принаймні 2,0 рази, принаймні 2,1 рази, принаймні 2,15 рази, принаймні 2,2 рази, принаймні 2,25 рази, принаймні 2,3 рази, принаймні 2,35 рази, принаймні 2,4 рази, принаймні 2,45 рази, принаймні 2,5 рази, принаймні 2,55 рази, принаймні 3,0 рази, принаймні 3,5 рази, принаймні 4,0 рази, принаймні 4,5 рази, принаймні 5,0 разів, принаймні 5,5 разів, принаймні 6,0 разів, принаймні 6,5 разів, принаймні 7,0 разів, принаймні 7,5 разів, принаймні 8,0 разів, принаймні 8,5 разів, принаймні 9,0 разів, принаймні 9,5 разів, або принаймні 10 разів, наприклад, у порівнянні з моторною координацією у відповідного індивідуума, який не отримує лікування анти-TREM2 антитілом.

Інші аспекти цього винаходу стосуються способів підвищення однієї чи декількох активностей TREM2, індукованих зв'язуванням одного чи декількох лігандів TREM2 з білком TREM2 у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. Інші аспекти цього винаходу стосуються способів індукування однієї чи декількох активностей TREM2 у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. Може бути використаний будь-якої придатний спосіб вимірювання активності TREM2, такий як клітинні аналізи in vitro або in vivo моделі за даним винаходом. Типові приклади активності TREM2 включають, без обмежень, зв'язування TREM2 з DAP12; фосфорилування TREM2; фосфорилування DAP12; активацію однієї чи декількох тирозинкіназ, при цьому, необов'язково, одна чи декілька тирозинкіназ включають кіназу Syk, кіназу ZAP70, або обидві; активацію фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K); активацію протеїнкінази B (Akt); рекрутмент фосфоліпази C-гамма (PLC-гамма) до клітинної плазматичної мембрани, активацію PLC-гамма, або обох; рекрутмент кінази dVav сімейства TEC до клітинної плазматичної мембрани; активацію ядерного фактора-rB (NF-rB); інгібування сигналізації MAPK; фосфорилування лінкера активації T-клітин (LAT), лінкера активації B-клітин (LAB), або обох; активацію IL-2-індукованої тирозинкінази (Itk); минущу активацію з подальшим інгібуванням одного чи декількох прозапальних медіаторів, вибраних з IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, членів сімейств хемокінового білка TGF-бета, членів сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, та MCP-1, при цьому, необов'язково, минуща активація з подальшим інгібуванням відбувається в одній чи декількох клітинах, вибраних з макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, дендритних клітин, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, та мікрогліальних клітин; фосфорилування кінази, регульованої позаклітинними сигналами (ERK); підвищену експресію C-C рецептора хемокіну 7 (CCR7) в одній чи декількох клітинах, вибраних з макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, дендритних клітин, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, мікроглії, мікроглії M1, активованої мікроглії M1, та мікроглії M2, та будь-якої їх комбінації; індукцію хемотаксису мікрогліальних клітин по відношенню до клітин, що експресують CCL19 та CCL21; нормалізацію порушеної TREM2/DAP12-залежної генної експресії; рекрутмент Syk, ZAP70, або обох в комплекс DAP12/TREM2; підвищення активності одного чи декількох TREM2-залежних генів, при цьому, необов'язково, один чи декілька TREM2-залежних генів включають фактори транскрипції ядерного фактора активованих T-клітин (NFAT); підвищене визрівання дендритних клітин, моноцитів, мікроглії, мікроглії M1, активованої

мікроглії M1 та мікроглії M2, макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, або будь-якої їх комбінації; підвищену здатність дендритних клітин, моноцитів, мікроглії, мікроглії M1, активованої мікроглії M1 та мікроглії M2, макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, або будь-якої їх комбінації, індукувати проліферацію Т-клітин; підвищену здатність, нормалізовану здатність, або обидві, дендритних клітин кістковомозкового походження індукувати проліферацію антигенспецифічних Т-клітин; індукцію продукування остеокластів, підвищену швидкість остеокластогенезу, або обидві; підвищене виживання дендритних клітин, макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, моноцитів, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри, купферових клітин, мікроглії, мікроглії M1, активованої мікроглії M1, та мікроглії M2, або будь-якої їх комбінації; підвищену функцію дендритних клітин, макрофагів, макрофагів M1, активованих макрофагів M1, макрофагів M2, мікроглії, мікроглії M1, активованої мікроглії M1 та мікроглії M2, або будь-якої їх комбінації; модулювання фагоцитозу дендритними клітинами, макрофагами, макрофагами M1, активованими макрофагами M1, макрофагами M2, моноцитами, мікроглією, мікроглією M1, активованою мікроглією M1 та мікроглією M2, або будь-якою їх комбінацією; індукцію одного чи декількох типів кліренсу, вибраного з кліренсу апоптозних нейронів, кліренсу дебрису нервової тканини, кліренсу дебрису не-нервової тканини, кліренсу бактерій або інших чужорідних тіл, кліренсу патогенних агентів, кліренсу пухлинних клітин, або будь-якої їх комбінації, при цьому, необов'язково, патогенний агент вибирають з бета-амілоїду або його фрагментів, тау-білка (Tau), IAPP, альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, імуноглобуліну легкого ланцюга AL, білка S-IBM, та продуктів трансляції, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN), включаючи дипептидні повтори (пептиди DPR), які складаються з гліцину-аланіну (GA), гліцину-проліну (GP), гліцину-аргініну (GR), проліну-аланіну (PA), або проліну-аргініну (PR), антисмислової РНК з експансією повторів GGCCCC (G2C4); індукцію фагоцитозу чогось одного чи декількох з апоптозних нейронів, дебрису нервової тканини, дебрису не-нервової тканини, бактерій, інших чужорідних тіл, патогенних агентів, пухлинних клітин, або будь-якої їх комбінації, при цьому, необов'язково, патогенний агент вибирають з бета-амілоїду або його фрагментів, тау-білка (Tau), IAPP, альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, імуноглобуліну легкого ланцюга AL, білка S-IBM, та продуктів трансляції, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN), включаючи дипептидні повтори (пептиди DPR), які складаються з гліцину-аланіну (GA), гліцину-проліну (GP), гліцину-аргініну (GR), проліну-аланіну (PA), або проліну-аргініну (PR), антисмислової РНК з експансією повторів GGCCCC (G2C4); підвищену експресію однієї чи декількох стимулювальних молекул, вибраних з CD83, CD86 ГКГС класу II, CD40, та будь-якої їх комбінації, при цьому, необов'язково, CD40 експресується на дендритних клітинах, моноцитах, макрофагах, або будь-якій їх комбінації, та, необов'язково, дендритні клітини включають дендритні клітини кістковомозкового походження; знижену секрецію одного чи декількох запальних медіаторів, при цьому, необов'язково, один чи декілька запальних медіаторів вибирають з CD86, IFN-a4, IFN-b, IL-1β, TNF-α, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, членів сімейств хемокінового білка TGF-бета, членів сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4, та MCP-1, та будь-якої їх комбінації; підвищену пам'ять; та знижене порушення пізнавальної здатності.

Як розкрито в цьому документі, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути використані для зниження клітинних рівнів TREM2 на одній чи декількох клітинах, включаючи, без обмежень, дендритні клітини, дендритні клітини кістковомозкового походження, моноцити, мікроглію, макрофаги, нейтрофіли, природні кілерні клітини, остеокласти, клітини Лангеранса шкіри, та купферові клітини та/або клітинні лінії. В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи зниження клітинних рівнів TREM2 на одній чи декількох клітинах у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, одну чи декілька клітин вибирають з дендритних клітин, дендритних клітин кістковомозкового походження, моноцитів, мікроглії, макрофагів, нейтрофілів, природних кілерних клітин, остеокластів, клітин Лангеранса шкіри та купферових клітин, та будь-якої їх комбінації. Клітинні рівні TREM2 можуть стосуватися, без обмежень, рівнів TREM2 клітинної поверхні,

внутрішньоклітинних рівнів TREM2, та загальних рівнів TREM2. В деяких варіантах реалізації, зниження клітинних рівнів TREM2 включає зниження рівнів TREM2 клітинної поверхні. У значені, що використовується в цьому документі, рівні TREM2 клітинної поверхні можуть бути виміряні будь-якими in vitro клітинними аналізами або придатною in vivo моделлю, описаними в цьому документі або відомими фахівцям. В деяких варіантах реалізації, зниження клітинних рівнів TREM2 включає зниження внутрішньоклітинних рівнів TREM2. У значені, що використовується в цьому документі, внутрішньоклітинні рівні TREM2 можуть бути виміряні будь-якими in vitro клітинними аналізами або придатною in vivo моделлю, описаними в цьому документі або відомими фахівцям. В деяких варіантах реалізації, зниження клітинних рівнів TREM2 включає зниження загальних рівнів TREM2. У значені, що використовується в цьому документі, загальні рівні TREM2 можуть бути виміряні будь-якими in vitro клітинними аналізами або придатною in vivo моделлю, описаними в цьому документі або відомими фахівцям. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла індукують деградацію TREM2, розщеплення TREM2, інтерналізацію TREM2, шедінг (shedding) TREM2, та/або зниження експресії TREM2. В деяких варіантах реалізації, клітинні рівні TREM2 вимірюють на первинних клітинах (наприклад, дендритних клітинах, дендритних клітинах кістковомозкового походження, моноцитах, мікроглії та макрофагах) або на клітинних лініях з використанням in vitro клітинного аналізу.

Як розкрито в цьому документі, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також використовуватись для підвищення пам'яті та/або зниження порушень пізнавальної здатності. В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи підвищення пам'яті та/або зниження порушень пізнавальної здатності у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 із заменою глутамінової кислоти на стоп-кодон в послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотний залишок 14 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 із заменою глутаміну на стоп-кодон в послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотний залишок 33 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 із заменою триптофану на стоп-кодон в послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотний залишок 44 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 з амінокислотною заміною аргініну на гістидин в амінокислотному залишку 47 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 із заміною триптофану на стоп-кодон в послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує амінокислотний залишок 78 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 з амінокислотною заміною валіну на гліцин в положенні амінокислоти, що відповідає амінокислотному залишку 126 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 з амінокислотною заміною аспарагінової кислоти на гліцин в положенні амінокислоти, що відповідає амінокислотному залишку 134 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 з амінокислотною заміною лізину на аспарагін в положенні амінокислоти, що відповідає амінокислотному залишку 186 людського білка TREM2 (SEQ ID NO: 1).

В деяких варіантах реалізації, індивідуум має гетерозиготний варіантний алель TREM2 з делецією нуклеотиду гуаніну в положенні нуклеотиду, що відповідає нуклеотидному залишку G313 послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує SEQ ID NO: 1; делецією нуклеотиду гуаніну в положенні нуклеотиду, що відповідає нуклеотидному залишку G267 послідовності нуклеїнової кислоти, що кодує SEQ ID NO: 1; амінокислотною заміною треоніну на метіонин в положенні амінокислоти, що відповідає амінокислотному залишку Thr66 SEQ ID NO: 1; та/або амінокислотною заміною серину на цистеїн в положенні амінокислоти, що відповідає амінокислотному залишку Ser116 SEQ ID NO: 1.

Як розкрито в цьому документі, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також використовуватись для індукування та/або промотування природної виживаності імунних клітин. В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи індукування або промотування природної виживаності імунних клітин у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

Як розкрито в цьому документі, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть також використовуватись для індукування та/або промотування заживлення ран, таких як після травм. В деяких варіантах реалізації, заживлення ран може бути заживленням ран прямої кишки після

травми. В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи індукування або промотування заживлення ран у індивідуума, що потребує цього, шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, способи за даним винаходом можуть включати спільне введення анти-TREM2 антитіл, або біспецифічних антитіл, з антагоністами TLR або з агентами, що нейтралізують агоніст TLR (наприклад, антитіла, що нейтралізують цитокін або інтерлейкін).

В деяких варіантах реалізації, способи за даним винаходом можуть включати введення химерних конструктів, включаючи анти-TREM2 антитіло за даним винаходом у поєднанні з лігандом TREM2, таким як HSP60.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом не інгібують ріст однієї чи декількох природних імунних клітин. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом зв'язуються з однією чи декількома первинними імунними клітинами з K_D менше 50 нМ, менше 45 нМ, менше 40 нМ, менше 35 нМ, менше 30 нМ, менше 25 нМ, менше 20 нМ, менше 15 нМ, менше 10 нМ, менше 9 нМ, менше 8 нМ, менше 7 нМ, менше 6 нМ, менше 5 нМ, менше 4 нМ, менше 3 нМ, менше 2 нМ, або менше 1 нМ. В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіло за даним винаходом накопичується в головному мозку, або цереброспінальній рідині (ЦСР), або обох, в кількості, що складає 1 % або більше, 2 % або більше, 3 % або більше, 4 % або більше, 5 % або більше, 6 % або більше, 7 % або більше, 8 % або більше, 9 % або більше, 10 % або більше від концентрації антитіла в крові.

В деяких варіантах реалізації, суб'єкт або індивідуум є ссавцем. Ссавці включають, без обмежень, одомашнених тварин (наприклад, коров, овець, кішок, собак та коней), приматів (наприклад, людей та приматів, що не є людиною, таких як мавпи), кроликів, та гризунів (наприклад, мишей та щурів). В деяких варіантах реалізації, суб'єкт або індивідуум є людиною.

Деменція

Деменція є неспецифічним синдромом (тобто, набором ознак та симптомів), що виявляється у вигляді серйозної втрати загальних пізнавальних здатностей у ранішенеураженої особи, що виходить за межі очікуваного при нормальному старінні. Деменція може бути статичною, в результаті унікальної глобальної травми мозку. Альтернативно, деменція може бути прогресуючою, що приводить до тривалого погіршення внаслідок соматичного ураження або хвороби. Хоча деменція є значно більше поширеною в геріатричній популяції, вона може також виникати у людей у віці до 65 років. Когнітивні області, що уражаються при деменції, включають, без обмежень, пам'ять, обсяг уваги, мову та рішення завдань. Як правило, симптоми повинні проявлятися протягом принаймні шести місяців до встановлення індивідууму діагнозу деменції.

Типові приклади форм деменції включають, без обмежень, лобно-скроневу деменцію, хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, семантичну деменцію та деменцію з тільцями Леві.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати деменцію. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з деменцією (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Лобно-скронева деменція

Лобно-скронева деменція (ЛСД) є станом, що виникає в результаті прогресуючої дегенерації лобної частки головного мозку. З часом, дегенерація може захопити скроневу частку. На частку ЛСД, яка поступається за поширеністю тільки хворобі Альцгеймера (AD), приходиться 20 % випадків пресенільної деменції. Клінічні ознаки ЛСД включають дефіцити пам'яті, поведінкові аномалії, зміни особистості та мовні порушення (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186-194 (2008); Neary, D., et al., Neurology 51:1546-1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)).

Значна частина випадків ЛСД успадковується аутосомно-домінантно, але навіть в одній родині симптоми можуть охоплювати спектр від ЛСД з поведінковими розладами, до первинної прогресуючої афазії, і до кортикобазальної гангліонарної дегенерації. ЛСД, як і більшість нейродегенеративних захворювань, може характеризуватися патологічною присутністю специфічних білкових агрегатів в ураженому хворобою мозку. Історично, в перших описах ЛСД відзначалася присутність внутрішньонейронних скопичень гіперфосфорилованого тау-білка в нейрофібрилярних клубках або тільцях Піка. Причинна роль асоційованого з мікротрубочками тау-білка була підтверджена шляхом ідентифікації мутацій в гені, що кодує тау-білок, в декількох родинах (Hutton, M., et al., Nature 393:702-705 (1998). Однак, в більшості мозків, уражених ЛСД, не було виявлено накопичення гіперфосфорилованого тау-білка, продемонстрована імунореактивність до убіквітину (Ub) та ДНК-зв'язуючого білка TAR (TDP43)

(Neumann, M., et al., Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). Було показано, що більшість таких випадків ЛСД з включеннями Ub (ЛСД-U) несуть мутації в гені програнуліну.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати ЛСД. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з ЛСД (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Хвороба Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера (AD) є найбільш поширеною формою деменції. Не існує лікування для хвороби, яка погіршується в міру прогресування, і поступово приводить до смерті. Найчастіше, AD діагностується у людей у віці старше 65 років. Однак, менш поширена форма хвороби Альцгеймера з ранніми проявами може виникати значно раніше.

Звичайні симптоми хвороби Альцгеймера включають поведінкові симптоми, такі як трудності запам'ятовування недавніх подій; когнітивні симптоми, сплутаність свідомості, дратівливість та агресію, емоціональну лабільність, проблеми з мовою, та втрата довгочасної пам'яті. В міру прогресування хвороби втрачаються тілесні функції, що в кінцевому підсумку приводить до смерті. Хвороба Альцгеймера розвивається протягом невідомого та непостійного періоду часу до повних її проявів, і може прогресувати, роками залишаючись недіагностованою.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати хворобу Альцгеймера. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з хворобою Альцгеймера (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Хвороба Насу-Хакола

Хвороба Насу-Хакола (NHD), яка може альтернативно називатися полікістозною ліпомембранозною остеодисплазією зі склерозуючою лейкоенцефалопатією (PLOSL), є рідкою спадковою лейкодистрофією, яка характеризується прогресуючою пресенільною деменцією, пов'язаною з рецидивуючими переломами кісток внаслідок полікістозних кісткових уражень нижніх та верхніх кінцівок. Перебіг хвороби NHD, як правило, ділиться на чотири стадії: латентну, кісткову, ранню неврологічну, та пізню неврологічну. Після нормального розвитку у дитинстві (латентна стадія), прояви NHD починають з'являтися в підлітковому або ранньому дорослому віці (типовий вік початку захворювання 20-30 років) з болю в руках, зап'ястях, кісточках та ступнях. Пацієнти потім починають страждати від рецидивуючих переломів кісток внаслідок полікістозних кісткових та остеопорозних уражень в кістках кінцівок (кісткова стадія). В період третього або четвертого десятиріччя життя (рання неврологічна стадія) пацієнти демонструють виражені зміни особистості (наприклад, ейфорію, нестачу концентрації, втрату судження та соціальне інгібування), характерні для синдрому лобної частки. Пацієнти також типово страждають від прогресуючого порушення пам'яті. Також часто спостерігаються епілептичні напади. В кінцевому підсумку (пізня неврологічна стадія), пацієнти прогресують до глибокої деменції, нездатні говорити та рухатися, і звичайно вмирають до 50 років.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати хворобу Насу-Хакола (NHD). В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з NHD (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Хвороба Паркінсона

Хвороба Паркінсона, яка може називатися ідіопатичним або первинним паркінсонізмом, гіпокінетично-ригидним синдромом (HRS), або дрижальним паралічом, є нейродегенеративним розладом головного мозку, який уражає контроль за моторною системою. Прогресуюча загибель продукуючих допамін клітин головного мозку приводить до значних симптомів хвороби Паркінсона. Найчастіше, хвороба Паркінсона діагностується у людей старше 50 років. Хвороба Паркінсона є ідіопатичною (не має відомої причини) у більшості людей. Однак, генетичні фактори також відіграють певну роль в захворюванні.

Симптоми хвороби Паркінсона включають, без обмежень, тремор кистей рук, передпліч, ніг, нижньої щелепи та обличчя, ригидність м'язів кінцівок та тулуба, уповільнені рухи (брадикінезія), постуральна нестійкість, труднощі при ходьбі, психоневрологічні проблеми, зміни мови або поведінки, депресію, занепокоєння, біль, психоз, деменцію, галюцинації та проблеми

зі сном.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати хворобу Паркінсона. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з хворобою Паркінсона (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Бічний аміотрофічний склероз

У значені, що використовується в цьому документі, бічний аміотрофічний склероз (БАС), або хвороба моторних нейронів, або хвороба Лу Геріга використовуються взаємозамінно та стосуються виснажуючого захворювання різної етіології, що характеризується швидко прогресуючою слабкістю, атрофією м'язів та фасцикулярним тремтінням, спастичністю м'язів, труднощами при розмові (дизартрія), труднощами при ковтанні (дисфагія), та труднощами при диханні (задишка).

Було продемонстровано, що програнулін відіграє певну роль в БАС (Schymick, JC et al., (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry. 78:754-6) та захищає від уражень, спричинюваних білками, що викликають БАС, такими як TDP-43 (Laird, AS et al., (2010). PLoS ONE 5: e13368). Було також продемонстровано, що про-NGF індукує p75-опосередковану загибель олігодендроцитів та кортикоспінальних нейронів після ушкодження спинного мозку (Beatty et al., Neuron (2002),36, pp. 375-386; Giehl et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226-30).

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати БАС. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з БАС (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Хвороба Гентінгтона

Хвороба Гентінгтона (HD) є спадковим нейродегенеративним захворюванням, викликуваним аутосомно-домінантною мутацією гена хантингтину (HTT). Експансія триплетного повтору цитозін-аденін-гуанін (CAG) в гені хантингтину приводить до продукування мутантної форми білка хантингтину (Htt), кодованого геном. Цей мутантний білок хантингтину (mHtt) є токсичним та робить свій внесок в загибель нейронів. Симптоми хвороби Гентінгтона найчастіше з'являються у віці від 35 до 44 років, хоча вони можуть з'явитися в будь-якому віці.

Симптоми хвороби Гентінгтона, включають, без обмежень, проблеми моторного контролю, переривчасті, хаотичні рухи (хорея), аномальні рухи очей, порушену рівновагу, епілептичні напади, труднощі при жуванні, труднощі при ковтанні, когнітивні проблеми, змінену мову, дефіцити пам'яті, ускладнення при мисленні, безсоння, втому, деменцію, зміни особистості, депресію, занепокоєння, та компульсивну поведінку.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати хворобу Гентінгтона (HD). В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з HD (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Таупатія

Таупатії (tauopathy diseases або tauopathies), є класом нейродегенеративних захворювань, спричинених агрегацією асоційованого з мікротрубочками тау-білка в головному мозку. Хвороба Альцгеймера (AD) є найвідомішим захворюванням з групи таупатій і включає накопичення тау-білка в нейронах в формі нерозчинних нейрофібрилярних клубків (NFT). Інші таупатії та розлади включають прогресуючий над'ядерний параліч, боксерську деменцію (хронічну травматичну енцефалопатію), лобно-скроневу деменцію та паркінсонізм, пов'язані з хромосомою 17, хворобу Lytico-Bodig (комплекс паркінсонізм-деменція в Гуамі), деменцію з переважанням клубків, гангліогліому та гангліоцитому, менінгоангіоматоз, підгострий склерозуючий паненцефаліт, свинцеву енцефалопатію, , хворобу Галлервордена-Шпатца, ліпофусциноз, хворобу Піка, кортикобазальну дегенерацію, хворобу аргірофільних зерен (AGD), хворобу Гентінгтона, лобно-скроневу деменцію, та фронтотемпоральну лобарну дегенерацію.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати захворювання з групи таупатій. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума із захворюванням з групи таупатій (наприклад, фосфорилування DAP12,

активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, або знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) також може називатися дисемінованим склерозом або дисемінованим енцефаломієлітом. РС є запальним захворюванням, при якому ушкоджуються жирні мієлінові оболонки навколо аксонів головного та спинного мозку, приводячи до демієлінізації та рубцювання, а також широкого спектру ознак та симптомів. РС впливає на здатність нервових клітин в головному та спинному мозку ефективно сполучатися один з одним. Нервові клітини сполучаються, надсилаючи електричні сигнали, називані потенціалами дії, по довгих волокнах, називаних аксонами, які оточені ізолюючою речовиною, називаною мієліном. При РС, власна імунна система організму атакує та ушкоджує мієлін. У випадку втрати мієліну, аксони втрачають здатність ефективно проводити сигнали. Початок РС звичайно спостерігається у молодих людей, і частіше – у жінок.

Симптоми РС включають, без обмежень, зміни відчуттів, такі як втрата чутливості або поколювання; колющий біль або оніміння, такі як гіпестезія та парестезія; м'язова слабкість; клонус; м'язові спазми; труднощі при рухах; ускладнення з координацією та рівновагою, такі як атаксія; проблеми з мовою, такі як дизартрія, або з ковтанням, такі як дисфагія; проблеми зору, такі як ністагм, ретробульбарний неврит, включаючи фосфен (phosphenes), та диплопія; втому; гострий або хронічний біль; та проблеми із сечовим міхуром та кишечником; когнітивні порушення різного ступеня; емоційні симптоми депресії або нестабільний настрій; феномен Ухтоффа, який є загостренням симптомів, що зберіглися, під дією температур, які перевищують звичайні температури навколишнього середовища; та симптом Лермітта, який є електричним відчуттям, що пробігає по спині при згинанні шиї.

В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла за даним винаходом може запобігати, знижувати ризик, та/або лікувати розсіяний склероз. В деяких варіантах реалізації, введення анти-TREM2 антитіла може індукувати одну чи декілька активностей TREM2 у індивідуума з розсіяним склерозом (наприклад, фосфорилування DAP12, активацію PI3K, підвищену експресію одного чи декількох протизапальних медіаторів, та знижену експресію одного чи декількох прозапальних медіаторів).

Рак

Додаткові аспекти цього винаходу передбачають способи запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з раком, які включають введення індивідууму терапевтично ефективної кількості виділеного анти-TREM2 антитіла за даним винаходом. Будь-які з виділених антитіл за даним винаходом можуть бути використані в таких способах.

Как описано вище, відомо, що мікрооточення пухлини містить гетерогенний імунний інфільтрат, який містить Т-лімфоцити, макрофаги та клітини мієлоїдного/гранулоцитарного походження. Зокрема, присутність М2-макрофагів в пухлинах зв'язана з поганим прогнозом. Терапії, що знижують число таких клітин в пухлині, такі як засоби, що блокують CSF-1R, демонструють сприятливі ефекти в доклінічних моделях та ранніх стадіях клінічних досліджень. Було продемонстровано, що TREM2 діє синергічно з CSF-1, промотуючи виживання макрофагів in vitro, і що цей ефект особливо виражений в макрофагах типу М2, у порівнянні з іншими типами фагоцитарних клітин. Основоположні доклінічні дослідження також продемонстрували синергізм між лікарськими засобами, націленими на асоційовані з пухлинами макрофаги (наприклад, антитілами, що блокують CSF-1/CSF-1R) та антитілами, що блокують контрольні точки, які націлені на Т-клітини, вказуючи на те, що маніпулювання обома типами клітин демонструє ефективність в моделях пухлин, для яких індивідуальні терапії є малоефективними (Zhu Y; Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18):5057-69). Тому, без бажання обмежуватися теорією, зазначимо, що, як вважають, блокування сигналізації TREM2 в зв'язаних з пухлинами макрофагах може інгібувати пригнічення імунної відповіді в мікрооточенні пухлини, приводячи до терапевтичної протипухлинної імунної відповіді.

Внаслідок синергізму між TREM2 та CSF-1, і між націлюванням пухлина-асоційованих макрофагів та націлюванням Т-клітин, в деяких варіантах реалізації способи запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з раком додатково включають введення індивідууму принаймні одного антитіла, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку. Приклади антитіл, які специфічно зв'язуються з молекулою, що інгібує контрольну точку, включають, без обмежень, анти-PD-L1 антитіло, анти-CTLA-4 антитіло, анти-PD-L2 антитіло, анти-PD-1 антитіло, анти-B7-H3 антитіло, анти-B7-H4 антитіло, та анти-HVEM антитіло, анти-BTLA антитіло, анти-GAL9 антитіло, анти-TIM3 антитіло, анти-A2AR антитіло, анти-LAG-3 антитіло, антифосфатидилсеринове антитіло, та будь-яку їх комбінацію. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує

контрольну точку, вводять в комбінації з анти-TREM2 антитілом за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, рак, запобігання або лікування якого має зжійснюватися способами за даним винаходом, включає, без обмежень, плоскоклітинний рак (наприклад, епітеліальний плоскоклітинний рак), рак легені, включаючи дрібноклітинний рак легені, недрібноклітинний рак легені, аденокарциному легені та плоскоклітинний рак легені, рак очеревини, печінково-клітинний рак, гастральний рак або рак шлунку, включаючи шлунково-кишечний рак та шлунково-кишечний стромальний рак, рак підшлункової залози, гліобластому, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, рак сечових шляхів, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальний рак, рак ендометрія або матки, рак слинної залози, рак нирки, рак простати, рак вульви, рак щитоподібної залози, гепатокарциному, анальний рак, рак статевого члена, меланому, поверхневу меланому, злоякісну лентиго-меланому, акральні лентигінозні меланоми, вузлові меланоми, множинну мієлому та В-клітинну лімфому; хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ); гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ); волосатоклітинний лейкоз; хронічний мієлобластний лейкоз; та посттрансплантаційний лімфопроліферативний синдром (ПТЛС), а також аномальну судинну проліферацію, пов'язану з факоматозами, набряк (такий як зв'язаний з пухлинами головного мозку), синдром Мейгса, рак головного мозку, а також голови та шиї, та зв'язані з ними метастази. В деяких варіантах реалізації, зазначений рак є колоректальним раком. В деяких варіантах реалізації, рак вибирають з недрібноклітинного раку легені, гліобластоми, нейробластоми, нирково-клітинного раку, раку сечового міхура, раку яєчника, меланоми, раку молочної залози, раку шлунку, та печінково-клітинного раку. В деяких варіантах реалізації, зазначений рак є тричі негативним ракоом молочної залози. В деяких варіантах реалізації, рак може бути раком ранньої стадії або раком пізньої стадії. В деяких варіантах реалізації, рак може бути первинною пухлиною. В деяких варіантах реалізації, рак може бути метастатичною пухлиною в другому вогнищі, що утворилося з будь-якого з вищевказаних типів раку.

В деяких варіантах реалізації, анти-TREM2 антитіла за даним винаходом можуть бути використані для запобігання, зниження ризику або лікування раку, включаючи, без обмежень, рак сечового міхура, рак молочної залози, рак ободової та прямої кишки, ендометріальний рак, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак ниркової миски, лейкоз, рак легені, меланому, неходжкінську лімфому, рак підшлункової залози, рак простати, рак яєчника, фібросаркому та рак щитоподібної залози.

В деяких варіантах реалізації, даний винахід передбачає способи запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з раком шляхом введення індивідууму терапевтично ефективної кількості анти-TREM2 антитіла за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного антитіла, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, та/або іншої стандартної або дослідницької протиракової терапії. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, вибирають з анти-PD-L1 антитіла, анти-CTLA-4 антитіла, анти-PD-L2 антитіла, анти-PD-1 антитіла, анти-B7-H3 антитіла, анти-B7-H4 антитіла та анти-HVEM антитіла, антитіла проти В- та Т-лімфоцитарного атенюатора (BTLA), антитіла проти інгібіторного рецептора кілера (KIR), анти-GAL9 антитіла, анти-TIM3 антитіла, анти-A2AR антитіла, анти-LAG-3 антитіла, антифосфатидилсеринового антитіла, анти-CD27 антитіл, та будь-якої їх комбінації. В деяких варіантах реалізації, стандартна або дослідницька протиракова терапія є однією чи декількома терапіями, вибраними з променевої терапії, цитотоксичної хіміотерапії, таргетної терапії, іматинібу (глівек (Gleevec®)), трастузумабу (герцептин (Herceptin®), адоптивного клітинного перенесення (ACT), перенесення химерного антигенного рецептора Т-клітин (CAR-T), вакцинотерапії, гормональної терапії, бевацизумабу (авастин (Avastin®), офатумумабу (арзера (Arzerra®), ритуксимабу (ритуксан (Rituxan®), мабтера (MabThera®), Zytux®), кріотерапії, абляції, радіочастотної абляції та цитокінової терапії.

В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного антитіла, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном, вибирають з анти-CCL2 антитіла, анти-CSF-1 антитіла, анти-IL-2 антитіла, та будь-якої їх комбінації.

В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного агоністичного антитіла, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком

контрольної точки. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно агоністичне антитіло, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки, вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні одно агоністичне антитіло, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки, вибирають з агоністичного анти-CD40 антитіла, агоністичного анти-OX40 антитіла, агоністичного анти-ICOS антитіла, агоністичного анти-CD28 антитіла, агоністичного анти-CD137/4-1BB антитіла, агоністичного анти-CD27 антитіла, агоністичного антитіла проти глюкокортикоїд-індукованого TNFR-спорідненого білка GITR, та будь-якої їх комбінації.

В деяких варіантах реалізації, спосіб додатково включає введення індивідууму принаймні одного стимулювального цитокіна. В деяких варіантах реалізації, принаймні один стимулювальний цитокін вводять в комбінації з виділеним антитілом. В деяких варіантах реалізації, принаймні один стимулювальний цитокін вибирають з TNF-α, IL-1α (IL-1α), IL-1β, IL-10, IL-6, IL-8, CRP, членів сімейств хемокінового білка TGF-бета, членів сімейства IL-20, IL-33, LIF, IFN-гамма, OSM, CNTF, TGF-бета, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, CRP, IFN-α, IFN-β, IL-2, IL-18, IL-23, CXCL10, CCL4, MCP-1, VEGF, GM-CSF, G-CSF, та будь-якої їх комбінації.

Набори/Вироби

Цей винахід також передбачає набори, що містять виділене антитіло за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіло, описане в цьому документі), або його функціональний фрагмент. Набори за даним винаходом можуть включати один чи декілька контейнерів, що містять очищене антитіло за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, набори додатково включають інструкції з використання відповідно до способів за даним винаходом. В деяких варіантах реалізації, такі інструкції включають опис введення виділеного антитіла за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіла, описаного в цьому документі) для запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з хворобою, розладом або ураженням, вибраним з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, хвороби Насу-Хакола, розсіяного склерозу та раку, відповідно до будь-яких способів за даним винаходом.

В деяких варіантах реалізації, інструкції містять опис того, яким чином слід детектувати TREM2, наприклад, у індивідуума, в зразку тканини, або в клітині. Набір може додатково містити опис вибору індивідуума, придатного для лікування, на підставі визначення наявності хвороби у цього індивідуума, та стадії хвороби.

В деяких варіантах реалізації, набори можуть додатково включати інше антитіло за даним винаходом (наприклад, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з молекулою, що інгібує контрольну точку, принаймні одно антитіло, яке специфічно зв'язується з інгібуючим цитокіном, та/або принаймні одно агоністичне антитіло, яке специфічно зв'язується зі стимулювальним білком контрольної точки) та/або принаймні один стимулювальний цитокін. В деяких варіантах реалізації, набори можуть додатково включати інструкції з використання антитіла та/або стимулювального цитокіна в комбінації з виділеним антитілом за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитілом, описаним в цьому документі), інструкції з використання виділеного антитіла за даним винаходом в комбінації з антитілом та/або стимулювальним цитокіном, або інструкції з використання виділеного антитіла за даним винаходом і антитіла та/або стимулювального цитокіна, відповідно до будь-яких способів за даним винаходом.

Інструкції, як правило, включають інформацію, що стосується дозування, схеми приймання та шляхів введення передбачуваного лікування. Контейнери можуть бути уніфікованими дозами, багатодозовими (bulk packages) (наприклад, багатодозовими (multi-dose) упаковками) або менш ніж разовими (sub-unit) дозами. Інструкції, що вкладаються в набори за даним винаходом, типово є письмовими інструкціями на ярлику або вкладиші до упаковки (наприклад, паперовому аркуші, включеному до набору), але прийнятними є також машинозчитувані інструкції (наприклад, інструкції на магнітному або оптичному диску пам`яті).

Ярлик або вкладиш до упаковки указує, що композиція використовується для лікування, наприклад, хвороби за даним винаходом. Можуть бути передбачені інструкції для здійснення будь-якого із способів, описаних в цьому документі.

Набори за даним винаходом розташовані в придатній упаковці. Придатна упаковка включає, без обмежень, флакони, пляшки, банки, гнучку упаковку (наприклад, запечатані лавсанові (Mylar) або пластикові пакети) тощо. Також передбачаються упаковки для використання в комбінації з конкретним пристроєм, таким як інгалятор, пристрій для назального введення (наприклад, розбризкувач) або інфузійний пристрій, такий як міні-помпа. Набір може мати стерильний вхідний канал (наприклад, контейнер може бути пакетом з розчином для внутрішньовенного введення або флаконом з пробкою, яку протикають голкою для підшкірних ін'єкцій). Контейнер може також мати стерильний вхідний канал (наприклад, контейнер може

бути пакетом з розчином для внутрішньовенного введення або флаконом з пробкою, яку протикають голкою для підшкірних ін'єкцій). Принаймні один активний агент в композиції є виділеним антитілом за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитілом, описаним в цьому документі). Контейнер може додатково містити другий фармацевтично активний агент.

Набори можуть необов'язково передбачати додаткові компоненти, такі як буфери та пояснювальну інформацію. Нормально, набір включає контейнер та ярлик або вкладиш(і) до упаковки на контейнері або зв'язані з ним.

Діагностичне застосування

Виділені антитіла за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіла, описані в цьому документі) також придатні для використання в діагностиці. Цей опис, таким чином, передбачає способи використання антитіла згідно з даним описом, або його функціональних фрагментів, в цілях діагностики, таких як детектування TREM2 у індивідуума або в зразках тканин, одержаних від індивідуума.

В деяких варіантах реалізації, індивідуум є людиною. В деяких варіантах реалізації, індивідуум є людиною, що страждає від, або з ризиком розвитку, раку. В деяких варіантах реалізації, діагностичні методи включають детектування TREM2 в біологічному зразку, такому як зразок біопсії, тканина, або клітина. Виділене антитіло за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіло, описане в цьому документі) вводять в контакт з біологічним зразком та детектують зв'язане з антигеном антитіло. Наприклад, зразок пухлини (наприклад, зразок біопсії) може бути забарвлений анти-TREM2 антитілом, описаним в цьому документі, для того, щоб детектувати та/або провести кількісне визначення асоційованих з пухлиною макрофагів (наприклад, макрофагів типу M2). Спосіб детектування може включати кількісне визначення зв'язанного з антигеном антитіла. Детектування антитіла в біологічних зразках може проводитися будь-яким способом, відомим фахівцям, включаючи імунофлуоресцентну мікроскопію, імуноцитохімію, імуногістохімію, ІФА, аналіз FACS (сортування клітин з активацією флуоресценції), імунопреципітацію, або мікро-позитронно-емісійну томографію. В деяких варіантах реалізації, антитіло мітять радіоактивним ізотопом, наприклад, ^{18}F, і потім детектують з використанням аналізу методом мікро-позитронно-емісійної томографії. Зв'язування антитіла можна також кількісно визначати у пацієнта неінвазивними методами, такими як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), рентгенівська комп'ютерна томографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), комп'ютерна томографія (КТ), та аксіальна комп'ютерна томографія (АКТ).

В інших варіантах реалізації, виділене антитіло за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіло, описане в цьому документі) може бути використано для детектування та/або кількісного визначення, наприклад, мікроглії в зразку головного мозку, взятому в моделі доклінічної хвороби (наприклад, не-людської моделі хвороби). По суті, виділене антитіло за даним винаходом (наприклад, анти-TREM2 антитіло, описане в цьому документі) може бути корисним для оцінки терапевтичної відповіді після лікування в моделі захворювання або ураження нервової системи, такого як деменція, лобно-скронева деменція, хвороба Альцгеймера, хвороба Насу-Хакола, або розсіяний склероз, у порівнянні з контролем.

Антитіла з модифікованими константними областями

Інші аспекти цього винаходу стосуються антитіл, що мають модифіковані константні області (тобто, Fc-ділянки). В деяких варіантах реалізації, модифіковані Fc-ділянки містять дві чи більше амінокислотних замін, які збільшують кластеризацію антитіла без активації комплементу у порівнянні з відповідним антитілом, що має Fc-ділянку, яка не містить двох чи більше амінокислотних замін. Відповідно, в деяких варіантах реалізації, антитіло є антитілом, що містить Fc-ділянку, при цьому антитіло містить амінокислотну заміну в положенні E430G та одну чи декілька амінокислотних замін на Fc-ділянці в положенні залишку, вибраному з: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, та будь-якої їх комбінації, при цьому нумерація залишків відповідає схемам нумерації EU або Кабата. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L243A, L235A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G та K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-

ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU. В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A та P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU.

В деяких варіантах реалізації, Fc-ділянка підвищує утворення кластерів без активації комплементу у порівнянні з відповідним антитілом, що містить Fc-ділянку, яка не містить амінокислотних замін. В деяких варіантах реалізації, антитіло індукує одну чи декілька активностей мішені, специфічно зв'язуваної антитілом. В деяких варіантах реалізації, антитіло зв'язується з TREM2.

Цей винахід буде краще зрозумілим з посиланнями на наступні Приклади. Однак, вони не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг цього винаходу. Усі посилання в цьому описі цим прямо включені до цього документу шляхом посилань.

Приклади

Приклад 1: Гуманізовані антитіла AL2p зберігають афінність та функцію

Мишаче анти-TREM2 антитіло AL2p описано також як 9F5 та 9F5a в WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828).

Способи

Гуманізовані варіанти мишачого анти-TREM2 антитіла AL2p були одержані шляхом комбінування 21 варіанта VH людського IgG1 з 6 варіантами VK людського IgG1, кожен з яких містив від 0 до 11 мутацій каркасних залишків. Ці варіанти тестувалися фирмою ForteBio на афінність з антигеном TREM2 і 94 варіанти були відібрані для подальшого in vitro аналізу.

Афінність антитіл TREM2 визначали шляхом вимірювання їх K_D, а також швидкостей асоціації та дисоціації (on- та off-rates) за допомогою ForteBio OctetRed, як описано раніше Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270-278. Стисло, IgG завантажували в оперативному режимі на датчики AHQ (датчики для кількісного визначення анти-людського IgG). Датчики урівноважували в автономному режимі в буфері для аналізу протягом 30 хвилин і потім контролювали в оперативному режимі протягом 60 секунд для встановлення базової лінії. Для вимірювання авідності зв'язування, датчики із завантаженими IgG обробляють 100 нМ антигену (що містить гібрид Fc TREM2 людини з використанням всього ECD (позаклітинний домен) TREM2; тільки одне плече Fc злито з TREM2) протягом 3 хвилин, потім їх переносять в буфер для аналізу протягом 3 хвилин для вимірювання швидкості дисоціації. Вимірювання моновалентного зв'язування проводили шляхом завантаження антигенів гібрида TREM2 людини, що містить Fc, на датчик AHQ з подальшою експозицією близько 100 нМ Fab антитіла TREM2. Кінетичні данні апроксимували з використанням моделі зв'язування 1:1 в прикладній програмі для аналізу данних, наданій ForteBio. Аналіз проводили при кімнатній температурі (25 °C).

Для аналізу зв'язування клітин з анти-TREM2 антитілами були виведені рекомбінантні клітини BW5147.G.1.4, що експресують TREM2 людини (ATCC® TIB48™), шляхом стабільної експресії мишачого TREM2 або TREM2 людини разом з Dap12 з використанням вірусної інфекції. Клітини збирали зскрібком, промивали в PBS (фосфатно-сольовий буфер), підраховували та висівали на 96-лункові планшети з U-подібним дном при $1x10^5$ клітин/лунку. Планшети центрифугували при 1400 об/хв протягом 3 хвилин та додавали первинні анти-TREM2 або контрольні антитіла в буфері для FACS (PBS + 2 % FBS (сироватка плоду корови)) та інкубували на льоді протягом однієї години. Клітини потім центрифугували, як описано раніше, та промивали тричі буфером для FACS. Клітини потім інкубували з анти-людським кон'югованим з фікоеритрином (PE) вторинним антитілом (BD Biosciences) в буфері для FACS протягом 30 хвилин на льоді. Клітини знов промивали тричі буфером для FACS та аналізували за допомогою BD FACS Canto. Зв'язування виміряли як середню інтенсивність флуоресценції в каналі APC (алофікоціанін).

Здатність іммобілізованого на планшеті повнорозмірного анти-TREM2 антитіла активувати залежні від TREM2 людини гени оцінювали з використанням репортерного гена люциферази під контролем промотора NFAT (ядерний фактор активованих Т-клітин). Клітинна лінія BW5147.G.1.4, одержана з Т-лімфоцитів лімфоми тимуса миші, була інфікована гібридним білком людського TREM2/DAP12, та вірусом Cignal Lenti NFAT-Luciferase (Qiagen). Для тестування антитіл в розчині, їх додавали в культуральні планшети разом з клітинами та інкубували протягом 4-6 годин при 37 °C. Активність люциферази виміряли шляхом додавання реагенту OneGlo Reagent (Promega) в кожну лунку та інкубації протягом 3 хвилин при кімнатній температурі на струшувачі для планшетів. Сигнал люциферази виміряли з використанням планшет-ридера BioTek.

Результати

Гуманізовані варіанти анти-TREM2 антитіла AL2p були одержані шляхом комбінування 21

варіанта VH людського IgG1 з 6 варіантами VK людського IgG1, кожен з яких містив від 0 до 11 мутацій каркасних залишків. Послідовності варіабельних областей важкого ланцюга та легкого ланцюга 26 гуманізованих анти-TREM2 антитіл представлені в Таблицях 6 та 7.

Клони тестували на афінність до TREM2 людини за допомогою ForteBio Octet Red (Таблиця 1). Більшість гуманізованих варіантів AL2p зберігали афінність, схожу з вихідним людсько-мишачим химерним антитілом AL2p (яке має варіабельну ділянку мишачого антитіла та людську Fc-ділянку). Крім того, гуманізовані варіанти зберігали здатність зв'язуватися з TREM2 людини, експресованим на клітинах BW, а деякі навіть демонстрували підвищену афінність у порівнянні з вихідним антитілом (Таблиця 1). Крім того, гуманізовані варіанти зберігали здатність індукувати сигналізацію TREM2 в аналізі сигналізації гетерологічної NFAT:люциферази (Таблиця 1). Два варіанти (AL2p-h50 та AL2p-h77) були вибрані для подальшого вивчення дозрівання афінності, оскільки вони обидва зберігали афінність та функцію вихідного антитіла, маючи при цьому незначні зміни у порівнянні з людською зародишевою лінією, що вказує на низьку імуногенність.

Таблиця 1

Характеризація гуманізованих варіантів анти-TREM2 антитіла AL2p

Антитіло	K_D Fab TREM2 людини-Fc (M) моновалентне	Зв'язування TREM2 людини/DAP12 з клітинами BWZ (FOB)	Активація розчинною люциферазою при 10 мкг/мл, кратність у порівнянні з контролем
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	в.з.	79	5,59
AL2p-h29	в.з.	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	в.з.	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

В Таблиці 1, "в.з". позначає "відсутність зв'язування"; і "FOB" позначає кратність у порівнянні з фоном.

Приклад 2: Антитіла AL2p зі зрілою афінністю демонструють сильно підвищену афінність.

Способи

Було проведено визрівання афінності варіантів AL2p-h50 та AL2p-h77 гуманізованого AL2p. Стисло, ключові амінокислотні залишки важкого або легкого ланцюгів були селективно мутовані і мутанти з поліпшеним зв'язуванням були вибрані шляхом додаткових раундов скринінгу. Цей процес одночасно поліпшує специфічність, видову перехресну реактивність та профілі

виявлення (developability profiles), дозволяючи точно регулювати властивості, критичні для бажаного механізму дії, активності в біологічних аналізах та доклінічного моделювання. Характеризація доставки включала вимірювання афінності Forte Bio та MSD, зв'язування з клітинами та декілька аналізів виявлення (developability assays). Після першого раунду дозрівання афінності, антитіла з підвищеною афінністю також продемонстрували підвищену поліспецифічну реактивність (PSR), яка використовується для визначення неспецифічного зв'язування антитіла. Таким чином, другий раунд дозрівання афінності проводився для поліпшення афінності без підвищення PSR.

Афінність анти-TREM2 антитіл зі зрілою афінністю визначали шляхом вимірювання їх K_D, а також швидкостей асоціації та дисоціації за допомогою ForteBio OctetRed, як описано раніше Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270-278. Стисло, IgG завантажували в оперативному режимі на датчики AHQ. Датчики урівноважували в автономному режимі в буфері для аналізу протягом 30 хвилин і потім контролювали в оперативному режимі протягом 60 секунд для встановлення базової лінії. Для вимірювання авідності зв'язування, датчики із завантаженими IgG обробляли 100 нМ антигену (що містить гібрид Fc TREM2 людини або яванського макака з використанням всього позаклітинного домену (ECD) TREM2; тільки одне плече Fc злито з TREM2) протягом 3 хвилин, після чого їх переносили в буфер для аналізу на 3 хвилини для вимірювання швидкості дисоціації. Вимірювання моновалентного зв'язування проводили шляхом завантаження антигенів, що містять гібрид Fc TREM2 людини, на датчик AHQ з подальшою обробкою близько 100 нМ Fab антитіла TREM2. Кінетичні дані апроксимували з використанням моделі зв'язування 1:1 в прикладній програмі для аналізу даних, наданій ForteBio. Аналіз проводили при кімнатній температурі (25 °C).

Для досліджень зв'язування з клітинами анти-TREM2 антитіл зі зрілою афінністю використовували як дендритні клітини, одержані з первинних моноцитів людини, так і рекомбінантні клітини, що експресують TREM2 людини. В останньому випадку, були виведені з використанням вірусної інфекції клітини BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) та HEK293T, що стабільно експресують TREM2 людини разом з Dap12. Для дендритних клітин, одержаних з первинних моноцитів людини, людські моноцити виділяли з цільної крові з використанням коктейлю для збагачення моноцитів RosetteSep Human (Stemcell Technologies) та центрифугування в фіколі згідно з протоколами виробника. Після лізису червоних кров'яних клітин буфером для лізису ACK, моноцити ресуспендували в повному середовищі (RPMI, 10 % FBS, пеніцилін/стрептоміцин (Pen/Strep), L-глутамін, HEPES, замінні амінокислоти, піруват натрію) з 100 нг/мл людського GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор) (hu-GMCSF) та людського IL-4 (hu-IL-4) для диференціації дендритних клітин протягом 6 днів.

Клітини збирали шляхом трипсинізації (Hek293T) або скрібка (BW та дендритні клітини), промивали PBS, підраховували та висівали на 96-лункові планшети з U-подібним дном при $1x10^5$ клітин/лунку. Планшети центрифугували при 1400 об/хв протягом 3 хвилин та додавали первинний TREM2 або контрольні антитіла в буфері для FACS (PBS + 2 % FBS) та інкубували на льоді протягом однієї години. Клітини потім центрифугували, як описано раніше, та промивали тричі буфером для FACS. Клітини потім інкубували з анти-людським кон'югованим з фікоеритрином вторинним антитілом (BD Biosciences) в буфері для FACS протягом 30 хвилин на льоді. Клітини знов промивали тричі буфером для FACS та аналізували за допомогою BD FACS Canto або протокового цитометра Intellicyt Flow Cytometer. Зв'язування виміряли як середню інтенсивність флуоресценції в каналі APC.

Результати

Були проведені два раунди дозрівання афінності для варіантів AL2p-h50 та AL2p-h77 AL2p. Всього було вибрано 57 клонів зі зрілою афінністю з потомства AL2p-h50 та 4 клони з потомства AL2p-h77. Послідовності HVR варіабельної області важкого ланцюга антитіл представлені в Таблицях 2A-2C. Послідовності HVR варіабельної області легкого ланцюга антитіл представлені в Таблицях 3A-3C. Каркасні ділянки важкого ланцюга антитіл представлені в Таблицях 4A-4D. Каркасні ділянки легкого ланцюга антитіл представлені в Таблицях 5A-5D. Послідовності варіабельної області важкого ланцюга антитіл представлені в Таблиці 6A. Послідовності важкого ланцюга варіантів антитіл AL2p представлені в Таблиці 6B. Послідовності варіабельної області легкого ланцюга антитіл представлені в Таблиці 7A. Послідовності легкого ланцюга варіантів антитіл AL2p представлені в Таблиці 7B.

Таблиця 2A

Послідовності H1 HVR важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	H1 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-33, AL2p-h77, та AL2p-36	YAFSSSWMN	124
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61, та AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, та AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 та 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, та AL2p-59	YAFSSHWMN	159
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
Формула I	YAF$X_1X_2X_3$WMN X_1 позначає S або W X_2 позначає S, L або R X_3 позначає S, D, H, Q або E	121

Таблиця 2B

Послідовності H2 HVR важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	H2 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-9, AL2p-10, AL2p-14, AL2p-15, AL2p-29, AL2p-32, AL2p-33, AL2p-h77, та AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 та AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p-37 та AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45, AL2p-46, та AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 та AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 та AL2p-27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	164
AL2p-7 та AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20, та AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p-21 та AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGQTNYAQKRQG	173
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39, та AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176

Таблиця 2B

Послідовності H2 HVR важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	H2 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-41 та AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 та AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, та AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGQTNYAQKRQG	180
Формула II	RIYPGX_1GX_2TNYAX_3K$X_4$$X_5$G X_1 позначає D, G, E, Q або V X_2 позначає D або Q X_3 позначає Q, R, H, W, Y або G X_4 позначає F, R або W X_5 позначає Q, R, K або H	122

Таблиця 2C

Послідовності H3 HVR важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	H3 HVR	SEQ ID NO:
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, та AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, та AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p-8 та AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43, та AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
Формула III	ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY X_1 позначає Q або K X_2 позначає E, S, або A X_3 позначає M або H	123

Таблиця 3A

Послідовності L1 HVR легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	L1 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, AL2p-32, AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, та AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, та AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 та AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142
AL2p-5, AL2p-58, та AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144

Таблиця 3A

Послідовності L1 HVR легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	L1 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, та AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28, та AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27, та AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15, AL2p-21, та AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 та AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 та AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40, AL2p-42, та AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57, та AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
Формула IV	$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ X_1 позначає S або T X_2 позначає Q, R або S X_3 позначає V або I X_4 позначає G, R, W, Q або A	127

Таблиця 3B

Послідовності L2 HVR легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	L2 HVR	SEQ ID NO:
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, та 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, та 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, та AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15, AL2p-21, та AL2p-30	KVSNRKS	193
Формула V	$KVSNRX_1S$ X_1 позначає F, R, V або K	128

Таблиця 3C

Послідовності L3 HVR легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	L3 HVR	SEQ ID NO:
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,	SQSTRVPYT	129

Таблиця 3C

Послідовності L3 HVR легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	L3 HVR	SEQ ID NO:
AL2p-61, та AL2p-62		

Таблиця 4A

Послідовності каркасної області 1 важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Ab	VH FR1	SEQ ID NO:
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, та AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	9
AL2p-33, AL2p-49, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56, та AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	10
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, та AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	11

Таблиця 4B

Послідовності каркасної області 2 важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR2 VH	SEQ ID NO:
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,	WVRQAPGQGLEWMG	12

Таблиця 4B

Послідовності каркасної області 2 важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR2 VH	SEQ ID NO:
AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56, AL2p-57, AL2p-59, AL2p-60, та AL2p-61		
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, та AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

Таблиця 4C

Послідовності каркасної області 3 важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR3 VH	SEQ ID NO:
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, та AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	14
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, та AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	15

Таблиця 4D

Послідовності каркасної області 4 важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR4 VH	SEQ ID NO:
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, та AL2p-62	WGQGTLVTVSS	16

Таблиця 5A

Послідовності каркасної області 1 легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR1 VL	SEQ ID NO:
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, та 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, та AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	18
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	19
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, та AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	20

Таблиця 5B

Послідовності каркасної області 2 легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR2 VL	SEQ ID NO:
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, та AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58, та AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY	22

Таблиця 5C

Послідовності каркасної області 3 легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR3 VL	SEQ ID NO:
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, та AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	23
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, та AL2p-62	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	24

Таблиця 5D

Послідовності каркасної області 4 легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	FR4 VL	SEQ ID NO:
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, та AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, та AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

Таблиця 6A

Послідовності варіабельної області важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-5, та AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	28
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	30
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	31
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	33
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	34
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	37

Таблиця 6A

Послідовності варіабельної області важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-14 та AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	39
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	40
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKWQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	41
AL2p-19 та AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGQTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	45
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	49
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGVGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	50
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	51
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	52
AL2p-31, AL2p-60, та AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	55

Таблиця 6A

Послідовності варіабельної області важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h77, AL2p-h26, та AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAHDYWGQGTLVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	58
AL2p-37 та AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	59
AL2p-38, AL2p-39, та AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	60
AL2p-41 та AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	61
AL2p-43 та AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	62
AL2p-45 та AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	63
AL2p-47 та AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	64
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	65
AL2p-50 та AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	66
AL2p-52 та AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	67
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	68
AL2p-55, AL2p-56, та AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	70
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	71
AL2p-h19 та AL2p-h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	72
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	73

Таблиця 6A

Послідовності варіабельної області важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVY FCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	76
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	80
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTTTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	83
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPGKGLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	85
AL2p-h42 та AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVY YCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSASTAYMELSSLRSEDTAVY FCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQGLE WMGRIYPGDGDTNYNGEFRVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAV YYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAPGQRLE WIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYF CARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSS HWMNWVRQAPGQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQKRQGRVTITADESTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	91

Таблиця 6B

Послідовності важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLEWI GRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	198
AL2p-58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLEWI GRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	199
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLEWI GRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK	200
AL2p-58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQRLEWI GRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARL LRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	201
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	202
AL2p-47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE	203

Таблиця 6B

Послідовності важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HC	SEQ ID NO:
	PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG K	204
AL2p-47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	205
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	206
AL2p-61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	207
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	208
AL2p-40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL	209

Таблиця 6B

Послідовності важкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	HC	SEQ ID NO:
	GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	210
AL2p-44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	211
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	212
AL2p-41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAPGQGLEW MGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR LLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	213

Таблиця 7A

Послідовності варіабельної області легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44, та AL2p-	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	92

Таблиця 7A

Послідовності варіабельної області легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	LCVR	SEQ ID NO:
h47		
AL2p-5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	93
AL2p-6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	94
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13, та AL2p-26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, та AL2p-28	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	96
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31, та AL2p-32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p-11, AL2p-17, та AL2p-19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p-14, AL2p-24, та AL2p-29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p-15, AL2p-21, та AL2p-30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p-22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p-27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	103
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, та AL2p-h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	104
AL2p-38 та AL2p-43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	105
AL2p-39 та AL2p-41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	106
AL2p-40, AL2p-42, та AL2p-44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	107
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55, та AL2p-56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	108
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, та	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	109

Таблиця 7A

Послідовності варіабельної області легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-57		
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	110
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYTYLHWYQQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAV YYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	111
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWYQQK PGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	112
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	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	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVY FCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	115
AL2p-h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHWYQQK PGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	118

Таблиця 7B

Послідовності легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 huIgG1, та AL2p-58 huIgG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWYQQKPGQSPK LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	214
AL2p-47 huIgG1, та AL2p-47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	215
AL2p-61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL	216

Таблиця 7B

Послідовності легкого ланцюга анти-TREM2 антитіл

Антитіло (Ab)	LC	SEQ ID NO:
	SSPVTKSFNRGEC	
AL2p-41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	217
AL2p-40 huIgG1, та AL2p-44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTYLHWYLQKPGQSPQL LIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTF GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	218

Клони тестували на афінність з використанням OctetRed та спостерігали сильне збільшення моновалентної афінності (Таблиця 8). Крім того, клони тестували на зв'язування з TREM2 яванського макака та усі клони були здатні зв'язуватися моновалентно (Таблиця 8). Клони тестували на зв'язування з клітинами BW людини, що експресують TREM2, і також спостерігали в таких умовах підвищену афінність (Таблиця 8). Крім того, антитіла продемонстрували підвищене зв'язування з первинними людськими дендритними клітинами, які ендогенно експресують TREM2 людини (Таблиця 8).

Вихідне антитіло AL2p містить два остатки, які можуть бути піддані деамідуванню - DG в VH-CDR2 та NG в VL-CDR1. При тестуванні варіантів антитіл AL2p зі зрілою афінністю були одержані п'ять клонів з амінокислотними замінами в цих положеннях: AL2p-2 (DG на GG), AL2p-3 (DG на EG), AL2p-4 (DG на QG), AL2p-5 (NG на NR), AL2p-6 (NG на NW). Було підтверджено, що ці варіанти зберігають таку саму афінність, як і вихідне антитіло AL2p-h50 (Таблиця 8). Додатково, варіанти від AL2p-38 до AL2p-57 вже включали амінокислотні заміни в цих положеннях, які є замінами DG на GG або EG в VH-CDR2, разом із замінами NG на NR або NQ або NA в VL-CDR1. Ці клони демонструють підвищену афінність та функцію у порівнянні з вихідним клоном, що дозволяє припустити, що комбінація амінокислотних замін в цих положеннях не впливає на функцію.

Таблиця 8

Зведені результати експериментів зв'язування варіантів антитіл AL2p

Антитіло	K_D Fab ForteBio huTREM2-Fc (M) моновалентне	K_D IgG ForteBio huTREM2-Fc (M) авідне	K_D Fab ForteBio TREM2 яванського макака-Fc (M) моновалентне	K_D зв'язування huT2 з клітинами BW (нМ)	MFI зв'язування з huDC
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	

Таблиця 8

Зведені результати експериментів зв'язування варіантів антитіл AL2p

Антитіло	K_D Fab ForteBio huTREM2-Fc (M) моновалентне	K_D IgG ForteBio huTREM2-Fc (M) авідне	K_D Fab ForteBio TREM2 яванського макака-Fc (M) моновалентне	K_D зв'язування huT2 з клітинами BW (нМ)	MFI зв'язування з huDC
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
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	

В Таблиці 8, експерименти для клонів від AL2p-2 до AL2p-37 були проведені окремо від

експериментів, що характеризують клони від AL2p-38 до AL2p-57. Зв'язування з людськими дендритними клітинами (DC) проводили з різними донорами для цих двох наборів антитіл, і оскільки спостерігається велика мінливість між донорами по експресії TREM2, значення MFI для донорів не можна порівнювати напряму. P.F. = погана відповідність; MFI = середня інтенсивність флуоресценції.

Приклад 3: Антитіла AL2p зі зрілою афінністю демонструють сильно поліпшену функцію.

Способи

Здатність іммобілізованих на планшеті повнорозмірних анти-TREM2 антитіл активувати залежні від TREM2 людини гени оцінювали з використанням репортерного гена люциферази під контролем промотора NFAT (ядерний фактор активованих Т-клітин). Клітинну лінію BW5147.G.1.4, одержану з Т-лімфоцитів лімфоми тимуса миші, інфікували гібридним білком TREM2 людини/DAP12, та вірусом Cignal Lenti NFAT-люцифераза (Qiagen). Для тестування антитіл, іммобілізовані на планшеті анти-TREM2 та ізотипові контрольні антитіла розчиняли в PBS, висівали на планшети для тканинних культур в концентрації 10 мкг/мл та інкубували протягом ночі при 4 °C для абсорбції антитіл на планшеті. Після промивання планшетів, клітини висівали на іммобілізовані на планшеті антитіла та інкубували протягом 4-6 годин при 37 °C. Для тестування антитіл в розчині, їх додавали в культуральні планшети разом з клітинами та інкубували протягом 4-6 годин при 37 °C. Активність люциферази виміряли шляхом додавання реагенту OneGlo Reagent (Promega) в кожну лунку та інкубації протягом 3 хвилин при кімнатній температурі на струшувачі для планшетів. Сигнал люциферази виміряли з використанням планшет-ридера BioTek.

Здатність розчинних повнорозмірних анти-TREM2 антитіл змінювати активність природних лігандів TREM2 людини оцінювали також з використанням аналізу репортерного гена люциферази. Клітини інкубували протягом 4-6 годин, разом з розчинним анти-TREM2 та ізотиповими контрольними антитілами, на планшетах з попередньо нанесеним покриттям фосфатидилсерину (ліпід розчиняли та титрували в метанолі, додавали в планшети, і метанолу давали випаруватися протягом ночі). Клітини лізували та активність люциферази виміряли шляхом додавання реагенту OneGlo Reagent (Promega) в кожну лунку та інкубації протягом 3 хвилин при кімнатній температурі на струшувачі для планшетів. Сигнал люциферази виміряли з використанням планшет-ридера BioTek.

Для оцінки життєздатності людських дендритних клітин та макрофагів, людські моноцити виділяли з цільної крові з використанням коктейлю для збагачення моноцитів RosetteSep Human (Stemcell Technologies) та центрифугування в фіколі згідно з протоколами виробника. Після лізису червоних кров'яних клітин буфером для лізису ACK, моноцити ресуспендували в повному середовищі (RPMI, 10 % FBS, пеніцилін/стрептоміцин (Pen/Strep), L-глутамін, HEPES, замінна амінокислота, піруват натрію) з 100 нг/мл людського GM-CSF (hu-GMCSF) та людського IL-4 (hu-IL-4) для диференціації дендритних клітин протягом 6 днів. Макрофаги диференціювали протягом 5-6 днів в повному середовищі (RPMI, 10 % FBS, пеніцилін/стрептоміцин (Pen/Strep), L-глутамін, HEPES, замінна амінокислота, піруват натрію) з 100 нг/мл людського hu-MCSF (колонієстимулювальний фактор макрофагів).

Анти-TREM2 антитіла або контрольне антитіло додавали в 96-лунковий планшет та залишали при 4 °C на ніч. Наступного дня планшет промивали двічі PBS. Клітини висівали при 25000 клітин/лунку та культивували протягом 2 днів. Потім проводили кількісне визначення клітин за допомогою люмінесцентного набору для визначення життєздатності клітин CellTiter-Glo (Promega) згідно з протоколом виробника та визначали люмінесценцію як міру життєздатності клітин.

Результати

Для тестування того, чи корелює підвищена афінність з підсиленням функції, анти-TREM2 антитіла зі зрілою афінністю тестували спочатку на їх здатність ініціювати сигналізацію TREM2 при додаванні в розчині або іммобілізованими на планшеті до клітин BW, що експресують TREM2 людини/Dap12 та NFAT:люциферазний репортер. Вихідне антитіло AL2p може кластеризуватися та активувати сигналізацію TREM2 при додаванні до клітин в розчині або при зв'язуванні з планшетом. У згоді зі збільшенням їх афінності, варіанти антитіл AL2p зі зрілою афінністю демонстрували підвищену здатність до кластеризації та активували TREM2, як в іммобілізованому на планшеті, так і в розчинному форматі (Таблиця 9A). Зокрема, в іммобілізованому на планшеті форматі, антитіла зі зрілою афінністю сильно підвищували сигналізацію NFAT:люциферази у порівнянні з вихідними гуманізованими клонами (Таблиця 9A).

Фіг. 3A та Фіг. 3B демонструють результати функціонального аналізу антитіл AL2p зі зрілою афінністю AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-62, AL2p-47, та ізотипового контрольного IgG

антитіла. Як (вказано) в Таблиці 10A, антитіла тестували на їх здатність індукувати сигналізацію TREM2 в клітинах BW, що експресують NFAT:люциферазу, при додаванні в розчинному вигляді або іммобілізованими на планшеті. Антитіло AL2p-58 є антитілом зі зрілою афінністю, одержаним з клону AL2p-62, але включає каркасні ділянки легкого ланцюга двох різних зародкових ліній (тобто, клонів вихідних гуманізованих анти-TREM2 антитіл). Зокрема, антитіло AL2p-58 має каркасні ділянки 1 та 2 (FR1 та FR2) легкого ланцюга зародкової лінії AL2p-h77 та каркасні ділянки 3 та 4 (FR3 та FR4) легкого ланцюга зародкової лінії AL2p-h50. На відміну від цього, усі чотири каркасні ділянки легкого ланцюга антитіла AL2p-62 належать до зародкової лінії AL2p-h77. Результати демонструють, що антитіло AL2p-58 має несподівано гарну індуковану сигналізацією TREM2 активність, зокрема, у порівнянні з антитілом AL2p-62, незважаючи на те, що обидва антитіла мають спільні CDR варіабельних областей, за винятком CDR-H2 та CDR-L1 (Фіг. 3A та Фіг. 3B). Однак, розбіжності послідовностей CDR-H2 та CDR-L1 в AL2p-58 та AL2p-62 викликані різними правками (hotfixes), не зв'язаними з позитивним або негативним впливом на афінність або функцію антитіла (Таблиця 9A). Результати також демонструють, що хоча AL2p-58 має таку саму (the sane) послідовність варіабельної області важкого ланцюга, що й AL2p-37, AL2p-58 демонструє несподівано високе збільшення функціональних властивостей у порівнянні з AL2-p37.

Результати в Таблиці 10A також демонструють, що AL2p-47 продемонстрував несподівано кращі функціональні властивості, а також більш високу афінність до експресованого клітинами TREM2, у порівнянні з антитілами AL2p-45, AL2p-55, та AL2p-56, які усі мають однакові послідовності варіабельного домену легкого ланцюга і дуже схожі – варіабельного домену важкого ланцюга. Зокрема, єдина різниця між послідовностями AL2p-47 та AL2p-45 знаходиться в HVR-H2, де AL2p-47 має в 16-му положенні H, а AL2p-45 - Q (Таблиця 2B). Розбіжності між послідовностями AL2-47 та AL2p-55 та AL2p-56 полягають у відмінності однієї амінокислоти в HVR-H1 (Таблиця 2A), відмінності однієї амінокислоти в FR1 важкого ланцюга (Таблиця 4A), та відмінності однієї амінокислоти в HVR-H2, де AL2p-47 має в 13-му положенні R, а обидва AL2p-55 та AL2p-56 - Q (Таблиця 2B). З цих результатів випливає, що комбінація R в 13-му положенні послідовності HVR-H2 та H в 16-му положенні послідовності HVR-H2 антитіла AL2p-47 демонструє несподіваний ефект у порівнянні з одним лише R в 13-му положенні (як у випадку AL2-p45) або з одним лише H в 16-му положенні (як у випадку AL2p-55 та AL2p-56), особливо враховуючи на те, що AL2p-47 має афінність до людського білка TREM2, близьку до AL2p-45, AL2p-55, та AL2p-56.

Фіг. 3C демонструє здатність іммобілізованих на планшеті варіантів антитіла зі зрілою афінністю індукувати сигналізацію TREM2, що визначається за допомогою репортерного аналізу з NFAT:люциферазою. Результати демонструють різке (до 4-кратного) збільшення ефективності антитіл зі зрілою афінністю у порівнянні з відповідним вихідним гуманізованим антитілом AL2p (h50 або h77) або вихідним мишачим антитілом IgG1 (AL2p).

Було продемонстровано, що TREM2 впливає на виживання первинних мишачих макрофагів та мікроглії in vitro, причому TREM2-нокаутні клітини демонструють знижену життєздатність (Wang et al., Cell 2015, 160(6):1061-1071). Для перевірки функціональності варіантів антитіл AL2p в первинних клітинах, одержані з людських моноцитів макрофаги або дендритні клітини стимулюють іммобілізованими на планшеті варіантами антитіл AL2p та життєздатність клітин вимірюють через 2 дні. Було знайдено, що іммобілізоване на планшеті вихідне антитіло AL2p збільшує життєздатність у дозозалежний спосіб. У порівнянні з вихідним клоном, варіанти антитіл AL2p зі зрілою афінністю збільшують життєздатність ще сильніше (Таблиці 9A та 10A).

Клони AL2p-23, AL2p-31 та AL2p-37 продукували в клітинах CHO, що містять такі варіанти: DG на EG і NG на NQ. Ці клони зберігають афінність вихідних клонів (Таблиця 9B).

Таблиця 9A

Функціональний аналіз антитіл зі зрілою афінністю

Антитіло	Активація люциферази, розчинний IgG 10 нМ, FOC	Активація люциферази, іммобілізований на планшеті IgG 33 нМ, FOC	Виживання huDC, іммобілізований на планшеті IgG, ППК
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

Таблиця 9A

Функціональний аналіз антитіл зі зрілою афінністю

Антитіло	Активація люциферази, розчинний IgG 10 нМ, FOC	Активація люциферази, іммобілізований на планшеті IgG 33 нМ, FOC	Виживання huDC, іммобілізований на планшеті IgG, ППК
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	н.в.
AL2p-8	2,78	н.в.	1088000
AL2p-9	2,62	15,21	976481
AL2p-10	1,60	4,63	н.в.
AL2p-11	1,71	23,64	н.в.
AL2p-12	1,96	15,80	н.в.
AL2p-13	2,17	16,53	н.в.
AL2p-14	1,79	22,07	н.в.
AL2p-15	1,80	7,54	487849
AL2p-16	2,60	16,87	880480
AL2p-17	2,13	23,83	н.в.
AL2p-18	2,06	8,46	н.в.
AL2p-19	2,06	25,85	н.в.
AL2p-20	2,12	22,45	н.в.
AL2p-21	1,83	13,05	н.в.
AL2p-22	1,75	24,86	н.в.
AL2p-23	2,53	29,75	1108000
AL2p-24	2,12	24,13	н.в.
AL2p-25	2,35	22,28	н.в.
AL2p-26	2,59	25,91	1113000
AL2p-27	2,06	24,39	н.в.
AL2p-28	2,14	9,27	н.в.
AL2p-29	2,17	26,64	1113000
AL2p-30	2,31	15,78	н.в.
AL2p-31	2,83	28,25	1209000
AL2p-32	1,47	4,90	н.в.
AL2p-33	1,72	3,21	н.в.
AL2p-35	2,05	5,15	453094
AL2p-36	2,64	22,70	1143000
AL2p-37	2,16	9,42	679678

В Таблиці 9A наведені дані функціонального аналізу набору антитіл AL2p зі зрілою афінністю, у порівнянні з вихідними антитілами AL2p-h50 та AL2p-h77. В Таблиці, н.в. = не визначено; ППК = площа під кривою; FOC = кратність у порівнянні з контролем, де контроль є ізотиповим контрольним антитілом. Клони від AL2p-2 до AL2p-6 є варіантами вихідного антитіла AL2p-h50, які включають "правки" (hotfixes) для видалення сайта деамідування.

Таблиця 9B

Тестовані варіантів HVR для анти-TREM2 антитіл

Антитіло	Варіанти VH-HVR2	Варіанти VL-HVR1	Зв'язування з клітинами, K_D huT2 BW (M)	Активація люциферази, розчинний IgG, EC_{50} (M)
AL2p-h50	немає	немає	3,7E-01	6,31E-08
AL2p-h77	немає	немає	3,90E-01	2,01E-08
AL2p-2	DG на GG	немає	2,2E-01	2,30E-08

Таблиця 9B

Тестовані варіантів HVR для анти-TREM2 антитіл

Антитіло	Варіанти VH-HVR2	Варіанти VL-HVR1	Зв'язування з клітинами, K_D huT2 BW (M)	Активація люциферази, розчинний IgG, EC_{50} (M)
AL2p-3	DG на EG	немає	2,3E-09	5,00E-08
AL2p-4	DG на QG	немає	2,1E-09	6,62E-08
AL2p-5	немає	NG на NR	2,0E-09	3,81E-08
AL2p-6	немає	NG на NW	4,2E-09	3,86E-08
AL2p-59	DG на EG	NG на NQ	1,24E-09	1,12E-08
AL2p-60	GG на EG	NG на NQ	1,12E-09	1,03E-08
AL2p-62	DG на EG	NG на NQ	2,63E-09	2,51E-08
AL2p-31	DG на GG	немає	1,23E-09	6,92E-09

В Таблиці 9B, значення в ланках із сірим фоном були одержані в іншому експерименті, на відміну від інших значень в цій колонці.

Таблиця 10A

Функціональний аналіз антитіл AL2p зі зрілою афінністю, які включають амінокислотні заміни в положеннях, сприйнятливих до деамідування

Антитіло	Аналіз люциферази (Luc) з BW-клітинами, іммобілізований на планшеті IgG 7,3 нМ, FOC	Аналіз люциферази з BW-клітинами, розчинний IgG 7,3 нМ, FOC	Життєздатність дендритних клітин (DC) (ППК)	Життєздатність макрофагів (Mac) (ППК)
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	н.в.	н.в.
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

В Таблиці 10A показані дані функціонального аналізу антитіл AL2p зі зрілою афінністю після другого раунду дозрівання афінності. Антитіла тестували на їх здатність індукувати сигналізацію TREM2 в клітинах BW, що експресують NFAT:люциферазу, при додаванні в розчинному або іммобілізованому на планшеті форматі, а також на їх здатність підвищувати життєздатність макрофагів або дендритних клітин в іммобілізованому на планшеті форматі. В Таблиці 10A, н.в. = не визначено; ППК = площа під кривою. DC = первинні людські дендритні клітини; Mac = первинні людські макрофаги; FOC = кратність у порівнянні з контролем.

Таблиця 10B

Функціональний аналіз варіантів антитіл AL2p зі зрілою афінністю

Антитіло	Активація люциферази, розчинний IgG, EC_{50} (нМ)	Активація люциферази, іммобілізований на планшеті IgG, EC_{50} (нМ)
AL2p	19,3	н.в.
AL2p-31	1,14	10,1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

В Таблиці 10B та на Фіг. 4A та Фіг. 4B показані результати функціонального аналізу вихідного мишачого антитіла AL2p, антитіл зі зрілою афінністю AL2p-31, AL2p-47, AL2p-58, та контрольного антитіла. У випадку антитіл AL2p-31 та AL2p-58, антитіла були одержані з використанням як константної області людського IgG (huFC), так і константної області мишачого IgG (msFc). Антитіла тестували на їх здатність індукувати сигналізацію TREM2 в клітинах BW, що експресують NFAT:люциферазу, при додаванні в розчинному або іммобілізованому на планшеті форматі, а також на їх здатність підвищувати життєздатність макрофагів або дендритних клітин в іммобілізованому на планшеті форматі. В Таблиці 10B, н.в. = не визначено. Результати демонструють, що антитіла зі зрілою афінністю мають кращу активність індукування сигналізації TREM2 та більш низьку EC_{50}, ніж вихідне мишаче антитіло AL2p (Таблиця 10B та Фіг. 4A та Фіг. 4B).

В Таблиці 10C наведене порівняння характеристик антитіл між антитілами зі зрілою афінністю AL2p-31, AL2p-47 та AL2p-58, та вихідним мишачим антитілом AL2p.

Таблиця 10C

Порівняння антитіл зі зрілою афінністю з вихідним мишачим антитілом

Характеристика	AL2p	AL2p-47	AL2p-31	AL2p-58
Зародкова лінія	Мишаче	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; VK4-1/VK2D-29
K_D для Fab (нМ) з рекомбінантним hTREM2	$1,12\times10^{-7}$	$1,27\times10^{-8}$	$3,73\times10^{-9}$	$1,33\times10^{-8}$
k_{on} Fab (M) з рекомбінантним hTREM2	$1,94\times10^{5}$	$2,67\times10^{5}$	$3,35\times10^{5}$	$3,26\times10^{5}$
k_{off} Fab (M) з рекомбінантним hTREM2	$3,4\times10^{-3}$	$3,40\times10^{-3}$	$1,26\times10^{-3}$	$4,33\times10^{-3}$
K_D зв'язування з клітинною лінією, що експресує hTREM2 (нМ)	3,04	1,22	0,56	0,51
Репортерний аналіз, іммобілізований на планшеті IgG (EC_{50}, нМ)	низький	206,3	10,1	36,1
Репортерний аналіз, розчинний IgG (EC_{50}, нМ)	19	104,7	11,4	14,0
Життєздатність дендритних клітин	(1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

Приклад 4: PK/PD (фармакокінетичний/фармакодинамічний) аналіз антитіл AL2p зі зрілою афінністю

Способи

Трансгенні (Tg) миші з людським TREM2, а також однопометні/однопоносні контролі дикого типу (WT), що експресують тільки мишачий TREM2, були використані в фармакокінетичних/фармакодинамічних (PK/PD) дослідженнях для тестування періоду напіввиведення різних варіантів антитіл AL2p зі зрілою афінністю в присутності або за відсутності зв'язуваної мішені, а також ефекту антитіла AL2p на розчинний TREM2 в плазмі TREM2 Tg-мишей.

Трансгенним мишам з людським TREM2 робили в день 0 інтраперитонеальні ін'єкції 15 мг/кг продукованих HEK або CHO варіантів AL2p AL2p-31-HF як дикий тип (WT), та PSEG hulgG1, AL2p-23-HF, AL2p-37-HF, AL2p-58-HF, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-47, усі в каркасі hulgG1, а також контрольного hulgG1 (n=2-3 миші/групу). Трансгенним мишам з людським TREM2 вводили в день 0 інтраперитонеальною ін'єкцією 15 мг/кг продукованих HEK або CHO варіантів AL2p AL2p-60 як PSEG hulgG1, AL2p-47 як hulgG1, AL2p-58 як hulgG1, а також контрольний hulgG1 (n=2-3 миші/групу). Брали кров пункцією з хвостової вени в такі моменти часу: 4 год. після ін'єкції, дні 1, 3, 6, 10 та 14. Для виділення плазми кров збирали в гепаринізовані пробірки та центрифугували при 10000xg протягом 10 хвилин при 4 °C. Супернатант плазми збирали та зберігали (at stored) при -80 °C.

Рівні антитіл IgG1 людини в плазмі визначали з використанням звичайного (custom) аналізу MSD (MesoScale Discovery). Стисло, на 96-лункові багатоматричні (multi-array) планшети (MesoScale Discovery) наносять покриття протягом ночі при 4 °C з 50 мкл 1 мкг/мл козячого анти-людського фрагмента Fab, специфічного до IgG (Jackson Immuno Research) на струшувачі для планшетів при 500 об/хв. Планшети промивали три рази 150 мкл буфера для промивання (PBS + 0,05 % Tween) та блокували в буфері для зв'язування (PBS + 1 % BSA (бичачий сироватковий альбумін)) протягом 1 год. при кімнатній температурі (RT) на струшувачі для планшетів при 500 об/хв. Плазму розбавляли буфером для зв'язування у співвідношенні 1:200 та 1:10000 і додавали в заблоковані планшети та інкубували протягом 1 год. при 37 °C. Контроль hulgG1 використовували як стандарт. Планшети потім промивали три рази в 150 мкл буфера для промивання та інкубували з козячим анти-людським кон'югованим із сульфо-міткою вторинним антитілом (MesoScale Discovery) в кількості 1 мкг/мл в буфері для зв'язування протягом 1 год. при кімнатній температурі. Планшети потім промивали три рази в 150 мкл буфера для промивання та додавали в кожну лунку 150 мкл 1x буфера для зчитування і планшети візуалізували за допомогою Sector Imager (MesoScale Discovery). Дані аналізували за допомогою GraphPad Prism.

Для ІФА, специфічного до людського TREM2, іммобілізоване антитіло T2KO8F11 наносили на планшет в концентрації 2 мкг/мл в PBS протягом ночі при 4 °C (100 мкл на лунку на ІФА-планшетах з високим зв'язуванням). Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 300 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Як стандарт додавали в планшети 156-10000 пг/мл TREM2 людини-Fc (R&D Systems), а також розбавлені зразки плазми в буфері для зв'язування (PBS + 1 % BSA). Планшети, що містять зразки та стандарт, інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 300 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали біотинільоване козяче поліклональне антитіло проти TREM2 людини (R&D Systems) при розведенні 1:2000 в буфері для зв'язування та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 300 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Стрептавідин-HRP (пероксидаза хрону) (1:200 в буфері для зв'язування, R&D Systems) додавали в планшети та інкубували протягом 20-30 хвилин при кімнатній температурі. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 300 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали 100 мкл розчину субстрату TMB (тетраметилбензидин) та інкубували до появи забарвлення. Реакцію зупиняли шляхом додавання 50 мкл 2N сірчаної кислоти та планшет зчитували в планшет-ридері Synergy H1 при 450 та 630 нм. Данні аналізували за допомогою GraphPad Prism.

Результати

Вимірюють період напіввиведення варіантів антитіл AL2p у трансгенних мишей з TREM2 людини (Таблиця 11). Після ін'єкції варіанта антитіла AL2p, рівні sTREM2 значно знижувалися до 65 % від рівнів контролю та залишалися низькими протягом принаймні 6 днів (Таблиця 11). Причина цього зниження є незрозумілою. Воно може бути викликано або блокуванням AL2p шедінгу (shedding) sTREM2 або викликаною AL2p інтерналізацією TREM2 після індукування кластеризації. Крім того, ці дані дозволяють припустити, що рівні sTREM2 в плазмі або ЦСР можуть бути використані як показники in vivo зв'язування (engagement) мішеней на периферії або в головному мозку пацієнтів.

Таблиця 11

Параметри, виміряні in vivo у трансгенних мишей з TREM2 людини для контрольного huIgG1 та варіантів антитіл AL2p зі зрілою афінністю

Антитіло	Оцінка періоду напіввиведення (днів)	sTREM2 плазми в % від базової лінії в день 6
Контрольне 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

Приклад 5: Продукування та тестування Fc-мутантних варіантів TREM-2 агоністичних антитіл

Матеріали та способи

Продукування Fc-мутантних антитіл

Fc-мутантні антитіла продукували рекомбінантно шляхом транзієнтної трансфекції клітин HEK, та очищення методом афінного захоплення з білком A та тонкого очищення (polishing) методом ексклюзійної хроматографії (SEC).

Репортерний аналіз BWZ

На додаток до репортерних аналізів BWZ, описаних в Прикладах 2 та 3, були також проведені репортерні клітинні аналізи Fc-мутантів в спільній культурі з різними клітинними лініями, що експресують FcgR, такими як THP-1 або Raji. В цьому випадку, аналіз був модифікований з включенням 10^5 кожної репортерної клітинної лінії, а також лінії, що експресує FcgR, в такому самому кінцевому об'ємі середовища (100 мкл на лунку). Два типи клітин підраховували на Vi-CELL XR (Beckman Coulter) та змішували в середовищі для репортерних клітин (DMEM + 10 % FBS) безпосередньо перед дозуванням аліквот в 96-лункові планшети та додаванням антитіла. Потім аналіз проводили так само, як описано раніше (6 годин інкубації з антитілом при 37 °C, з подальшим детектуванням люциферази з використанням реагенту ONE-GLO (Promega) та планшет-ридера BioTek).

Аналіз відкладання комплементу (C3b)

Здатність анти-TREM2 антитіл викликати відкладання комплементу вимірюють на стабільній клітинній лінії HEK, що надекспресує TREM2 людини та DAP12, а також на первинних клітинах (дендритні клітини (DC) з моноцитів). Клітини, що експресують TREM2, розбавляли до 10^5 клітин на 70 мкл середовища (DMEM+10 % FBS для HEK, RPMI для дендритних клітин) і аліквоти 70 мкл клітин на лунку дозували в круглодонні 96-лункові планшети (Falcon #351177). До цих клітин додавали 10 мкл 10x антитіла, розбавленого в тому самому середовищі. Клітини + антитіло інкубували при 37 °C протягом 30 хв, потім додавали 20 мкл на лунку об'єднаного комплементу сироватки людини (Innovative Research, IPLA-CSER) як джерела комплементу та планшети інкубували протягом ще 2 годин при 37 °C. Після цього, клітини промивали 2x буфером для FACS (PBS + 2 % FBS + 1 мМ ЕДТА), і додавали 100 мкл на лунку розбавленого 1:50 анти-C3b-APC антитіла (Biolegend 846106) та інкубували на льоді протягом 30 хвилин. Клітини потім промивали 2x буфером для FACS та ресуспендували в 50 мкл/лунку буфера для FACS + 0,25 мкл/лунку пропідію йодиду (Fischer Scientific, BD 556463 перед аналізом на протоковому цитометрі iQue (IntelliCyt).

Одержання реагентів для детектування Fc-гамма-рецептора

Реагенти для детектування людського та мишачого FcgR були сконструйовані шляхом злиття позаклітинного домену кожного FcgR з C-кінцевим додаванням мітки AVI/His для сприяння сайт-специфічному біотинілюванню та очищенню (Boesch et al., 2014). AVI-His FcgR продукували шляхом транзієнтної трансфекції клітин HEK та очищали шляхом захоплення за допомогою афінної хроматографії з іммобілізованими іонами металу (IMAC) з подальшою тонкою очисткою методом ексклюзійної хроматографії (SEC). Очищені FcgR біотинілювали згідно з умовами, зазначеними в наборі для проведення реакції з BirA біотин-протеїнлігазою в об'ємі розчину (Avidity). Тетрамерні реагенти FcgR готували безпосередньо перед використанням шляхом змішування 1 мкг/мл FcgR з 1/4 молярної кількості стрептавідину-APC (eBioscience 17-4317-82) в буфері для FACS та інкубації протягом 10 хв при обертанні.

Аналіз зв'язування Fc-гамма-рецептора

Здатність зв'язаного з антигеном антитіла зв'язувати Fc-рецептори вимірюють на стабільній

клітинній лінії HEK, що експресує TREM2/DAP12. Стисло, клітини, що експресують TREM2, розводять до 100 тис. клітин на 90 мкл середовища (DMEM+10 % FBS для HEK) та дозують аліквоти 90 мкл клітин на лунку в круглодонні 96-лункові планшети (Falcon). До цих клітин додавали 10 мкл 10x антитіла, розбавленого в тому самому середовищі. Клітини + антитіло інкубували при 37 °C протягом 1 год. для опсонізації клітин-мішеней, потім клітини промивали 2x в буфері для FACS, та додавали 100 мкл на лунку тетрамерного реагенту для детектування FcgR в буфері для FACS. Опсонізовані клітини інкубували з FcgR тетрамерами протягом 1 год. при 4 °C, і клітини промивали 2x буфером для FACS та ресуспендували в буфері для FACS перед аналізом на протоковому цитометрі iQue (IntelliCyt).

Результати

В наступному прикладі послідовність FC1 (людський IgG1 G1m 17,1) використовували як Fc вихідного людського IgG1, і послідовність FC10 використовували як Fc вихідного людського IgG2 для усіх подальших модифікацій.

Мутанти Fc, що самокластеризуються, які індукують сильні відповіді комплементу, можуть також викликати агоністичну відповідь шляхом індукування кластеризації (наприклад, шляхом індукування мультимеризації антитіла), яка може активувати рецептори; однак, такі мутанти можуть також націлювати систему комплементу на ті самі клітини-мішені, що стимулюють корисну активність. Тому, комбінації Fc-мутантів тестували на здатність до збереження сприятливих ефектів кластеризації (наприклад, мутанти, що утворюють гексамери) при зниженні комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), наприклад, шляхом зниження мономерної афінності до C1q.

Комбінації E430G з Fc-мутантами (наприклад, K322A, A330S та P331S), здатними зменшувати активацію комплементу; а також з іншими Fc-мутантами (наприклад, комбінаціями L234A, L234F, L235A, L235E та A330L), що знижують зв'язування з активуючими рецепторами Fc-гамма (Armour et al., 2003; Idusogie et al., 2001) тестували в контексті зв’язування анти-TREM2 антитіл.

Репортерний аналіз BWZ

За допомогою аналізу з репортерними клітинами оцінювали агоністичну здатність одержаних антитіл, а також їх здатність викликати активацію комплементу за допомогою аналізів CDC та відкладання C3b. E430G-варіанти Fc анти-TREM2 антитіла значно підсилювали агоністичну активність, навіть в присутності компенсаторних мутацій для усунення зв’язування C1q, таких як P331S (Фіг. 1A). Для додаткового зондування цих результатів, тестували здатність анти-TREM2 антитіл активувати TREM2 в присутності типів клітин, що несуть Fc-гамма-рецептори. Залежна від рецепторів Fc-гамма кластеризація може бути важливим механізмом активності цих антитіл in vivo, і як таку її треба по можливості зберігати. В системі спільної культури з клітинами THP-1 (ATCC® TIB-202™), які є клітинною лінією моноцитарного лейкозу, що експресує декілька Fc-гамма-рецепторів, спостерігалася підвищена активність сигналізації TREM2 для гуманізованого варіанта IgG1 (Фіг. 1B). Додавання мутації E430G додатково підвищувало активність, що вказує на можливий адитивний або синергічний ефект цих двох механізмів. Однак, додавання компенсаторних мутацій для повного видалення зв’язування Fc-рецептора, таких як LALAPS (L234A, L235A, P331S), також приводило до видалення значної частини корисного ефекту від використання E430G в цій системі.

Аналіз відкладання комплементу (C3b)

Мутант E430G може викликати сильне збільшення відкладання C3b та CDC у порівнянні з вихідним IgG1. Це збільшення може бути зменшено після додавання компенсаторних мутацій, таких як LALAPS (Фіг. 2A). Різні комбінації Fc-мутантів K322A, A330S та P331S, разом з E430G, тестували на їх здатність до збереження агоністичної функціональності (включаючи механізми, основані на FcgR) при зменшенні активації комплементу. Включення однієї лише P331S з E430G (PSEG) було достатнім для зниження активації комплементу нижче рівня, індукованого вихідним IgG1 в одному варіанті AL2p зі зрілою афінністю (Фіг. 2B), в той час як K322A та A330S мали обмежений ефект навіть в комбінації з P331S.

Аналіз зв’язування Fc-гамма-рецептора

Fc-мутантні варіанти потенційних (leads) AL2p також тестували на їх здатність зв’язуватися з рецепторами Fc-гамма. В цьому аналізі клітини, що експресують TREM-2, опсонізували анти-TREM2 антитілами і потім використовували тетрамеризований зонд FcgR/стрептавідин-APC для оцінки їх здатності зв’язуватися з FcgR. Тестували як мишачі, так і людські FcgR.

Приклад 6: Поліпшення зв'язування TREM2 антитіл зі зрілою афінністю з клітинами BW, що експресують TREM2 людини

Матеріали та способи

Аналіз зв’язування: Аналіз зв’язування з клітинами, заснований на FACS, проводили, як

описано в Прикладі 2.

Результати

Проводили безпосереднє порівняння зв'язування химерного вихідного антитіла AL2p як huIgG1 та його різних гуманізованих варіантів та варіантів зі зрілою афінністю, з huIgG1 або huIgG1 PSEG Fc. AL2p-58 та AL2p-61 продемонстрували збільшення уявної афінності від 2- до 3,6-кратного, в той час як не спостерігалося значного поліпшення афінності для AL2p-37 та AL2p-47 з експресованим клітинами TREM2, незважаючи на те, що обидва антитіла продемонстрували підвищену афінність до рекомбінантного TREM2 (Таблиця 12).

Таблиця 12

Клітинний аналіз високоафінного зв'язування варіантів 9F5 зі зрілою афінністю

ID Антитіла	Ізотип Fc	Kd (нМ)	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

Приклад 7: Підвищена активація сигналізації розчинного та іммобілізованого на планшеті TREM2 після дозрівання афінності AL2p

Матеріали та способи

Люциферазний аналіз - Здатність іммобілізованих на планшеті або розчинних повнорозмірних анти-TREM2 антитіл активувати залежні від TREM2 людини гени оцінювали з використанням люциферазного репортерного аналізу, як описано в Прикладі 3.

Результати

Здатність варіантів антитіл AL2p активувати TREM2-опосередковану сигналізацію тестували в гетерологічній системі NFAT:люцифераза. Клітини BW експресують химеру TREM2 людини/DAP12, а також репортерний ген NFAT:люциферази, який активується при кластеризації TREM2 природними лігандами або антитілами TREM2. У порівнянні з AL2p, що має незначну стимулювальну активність при іммобілізації на планшеті, усе потомство AL2p зі зрілою афінністю, за винятком AL2p-37, продемонструвало різке підвищення активації сигналу в іммобілізованому на планшеті форматі, аж до 10-кратного у порівнянні з AL2p для AL2p-58 huIgG1 PSEG (Таблиця 13). Аналогічне підвищення спостерігали для активації сигналізації розчинним IgG, де усі протестовані антитіла зі зрілою афінністю активували сигналізацію зі зниженими EC50 та підвищеними рівнями сигналізації у порівнянні з AL2p.

Таблиця 13

Активація сигналізації TREM2 в клітинах BW, що експресують NFAT:люциферазу

Антитіло	Ізотип Fc	Іммобілізований на планшеті IgG, кратність у порівнянні з нестимульованим контролем (25 нМ IgG)	Розчинний IgG, EC50 (нМ)	Розчинний IgG, кратність у порівнянні з контрольним IgG (17 нМ 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

Приклад 8: Варіанти AL2p блокують продукування sTREM2 первинними людськими дендритними клітинами in vitro

Матеріали та способи

Одержання людських дендритних клітин та обробка антитілами TREM2 - Людські моноцити виділяли з цільної крові з використанням коктейлю для збагачення людських моноцитів

RosetteSep (Stemcell Technologies) та центрифугування у фіколі згідно з протоколами виробника. Після лізису червоних кров'яних клітин буфером для лізису ACK, моноцити ресуспендували в повному середовищі (RPMI, 10 % FBS, пеніцилін/стрептоміцин (Pen/Strep), L-глутамін, HEPES, замінна амінокислота, піруват натрію) з 100 нг/мл людського GM-CSF (hu-GMCSF) та людського IL-4 (hu-IL-4) для диференціації дендритних клітин протягом 6 днів.

Всі суспендовані дендритні клітини збирали та тестували на експресію CD11c методом забарвлення FACS. Стисло, клітини промивали в буфері для FACS (PBS + 2 % FBS) та інкубували з 1:5 розведенням анти-людського CD11c-FITC або ізотипового контролю-FITC (BD Biosciences) протягом 1 год. на льоді. Клітини промивали 2 мл буфера для FACS, збирали осад центрифугуванням та додавали 250 мкл буфера для FACS і клітини аналізували за допомогою BD FACS Canto. Для обох досліджених донорів, >90 % клітин були CD11c-позитивними і, таким чином, диференціювали в людські дендритні клітини.

Зібрані дендритні клітини промивали PBS для видалення цитокінів, підраховували та висівали по 100000 клітин/лунку в повному середовищі RPMI на 96-лункові планшети в 50 мкл. Клітини інкубували при 37 °C протягом однієї години, щоб дати їм осісти, та блокували планшет сироватковим альбуміном. Після цього додавали в планшети 50 мкл 2x титрованих антитіл в RPMI. Клітини інкубували протягом 48 год.

Клітинний супернатант збирали для вимірювання sTREM2. Додавали в планшети PBS + 3 мМ ЕДТА. Планшети інкубували при 37 °C протягом 5-10 хвилин, поки клітини не почнуть переходити в суспензію при піпетуванні. Клітини переносили в 96-лункові планшети з U-подібним дном, збирали осад центрифугуванням та ресуспендували в 45 мкл буфера для FACS і аналізували за допомогою iQE. Виміряли відносну численність клітин шляхом підрахунку числа клітин в фіксованому об'ємі буфера для FACS. Дані аналізували з використанням Microsoft Excel та GraphPad Prism.

Аналіз TREM2 MSD – був розроблений аналіз MSD, специфічний до TREM2 людини. Іммобілізоване анти-TREM2 антитіло T2KO811 наносили на планшет в кількості 1 мкг/мл в PBS протягом ночі при 4 C (25 мкл на лунку в дрібнолункові (single spot) планшети MSD, Meso Scale Discovery). Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 150 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали в планшети як стандарт 100-0,02 нг/мл TREM2 людини-Fc (R&D Systems), а також клітинний супернатант, розбавлений в буфері для зв'язування (PBS + 1 % BSA), усі по 50 мкл на лунку. Планшети, що містять зразки та стандарт, інкубували при кімнатній температурі протягом 1 години. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 150 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали біотинільоване козяче анти-TREM2 людини поліклональне антитіло (R&D Systems) при розведенні 1:2000 в буфері для зв'язування та інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 150 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали в планшети 25 мкл кон'югованого із сульфо-міткою стрептавідину (0,2 мкг/мл в буфері для зв'язування, MesoScale Discovery) та інкубували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Планшети промивали тричі за допомогою машини для миття планшетів з використанням 150 мкл PBS + 0,05 % Triton на лунку. Додавали в кожну лунку 150 мкл 1x буфера для зчитування (MesoScale Discovery) і планшети зчитували за допомогою Sector Imager (MesoScale Discovery). Дані аналізували в Excel та GraphPad Prism. Тестували, чи будуть антитіла лінії AL2p перешкоджати проведенню аналізу, шляхом додавання на планшет MSD різних концентрацій варіантів антитіл AL2p. Це не впливало на рівні виміряного сигналу, що дозволяє припустити відсутність впливу варіантів антитіл AL2p.

Результати

TREM2 продукується як рецептор клітинної поверхні, який може розщеплятися з виділенням позаклітинного домену. Рідкісна мутація TREM2 у людей (H157Y) викликає підвищене продукування sTREM2 та збільшує ризик розвитку хвороби Альцгеймера з пізнім початком (Thornton et al., EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366-78).

Для тестування того, чи блокують антитіла TREM2 шедінг рецептора, виміряли методом ІФА sTREM2, секретований в середовище первинними людськими дендритними клітинами протягом 48 год. Були протестовані дендритні клітини, одержані з моноцитів двох донорів людської крові - донорів 534 та 535. Середня концентрація sTREM2 для донора 534 складала 97,0 нг/мл, а для донора 535 - 72,5 нг/мл. Після додавання антитіл TREM2 секреція sTREM2 знижувалася із збільшенням концентрації антитіла (Фіг. 5A та Фіг. 5B). Найслабший ефект спостерігався для вихідного антитіла AL2p у вигляді химери huIgG1, хоча воно значно знижувало рівень sTREM2 при більш високих концентраціях антитіла у обох донорів. Гуманізований варіант AL20-58 зі зрілою афінністю, у вигляді huIgG1 дикого типу (WT) або PSEG, продемонстрував найсильніше

зниження при найнижчій концентрації антитіла. Обидва донори продемонстрували схожі результати.

Для тестування того, чи було зниження sTREM2 викликано загибеллю клітин і, внаслідок цього, зниженням чисельності клітин, виміряли щільність клітин після інкубації з антитілом з використанням аналізу iQE FACS. Численність клітин не змінювалася після обробки дендритних клітин TREM2 антитілами у обох донорів (Фіг. 6A та Фіг. 6B).

Приклад 9: Агоністичні антитіла TREM2 підвищують життєздатність первинних людських макрофагів та дендритних клітин

Способи

Людські моноцити від трьох різних донорів виділяли з цільної крові з використанням коктейлю для збагачення людських моноцитів RosetteSep (Stemcell Technologies) та центрифугування в фіколі згідно з протоколами виробника. Після лізису червоних кров'яних клітин буфером для лізису ACK, моноцити ресуспендували в повному середовищі (RPMI, 10 % FBS, пеніцилін/стрептоміцин (Pen/Strep), L-глутамін, HEPES, замінна амінокислота, піруват натрію). Для диференціації дендритних клітин, 100 нг/мл людського GM-CSF (hu-GMCSF) та людського IL-4 (hu-IL-4) додавали до культури моноцитів на шість днів. Для диференціації макрофагів, замість цього використовували 100 нг/мл людського M-CSF (huM-CSF).

Для іммобілізованих на планшеті антитіл, додавали на добу раніше в 96-лунковий планшет 10 мкг/мл анти-TREM2 або контрольних антитіл і залишали при 4 °C на ніч. Наступного дня планшет промивали двічі PBS. Клітини висівали при 25000 клітин/лунку без додаткових цитокінів для людських дендритних клітин та макрофагів та культивували протягом 2 днів. Для експериментів з розчинними антитілами, антитіла додавали в середовище при висіванні клітин. Життєздатність клітин визначали кількісно за допомогою набору для люмінесцентного визначення життєздатності клітин CellTiter-Glo (Promega) згідно з протоколом виробника, і люмінесценцію виміряли з використанням планшет-ридера Biotek Synergy H1. Дані аналізували за допомогою Microsoft Excel та GraphPad Prism.

Результати

Як вихідне антитіло AL2p, так і його потомство зі зрілою афінністю тестували на здатність сприяти виживанню первинних людських дендритних клітин та макрофагів. Клітини додавали в планшети, що містять титровані іммобілізовані на планшеті антитіла, інкубували протягом 48 годин та життєздатність оцінювали шляхом вимірювання вмісту АТФ в клітинах з використанням CellTiterGlo (Promega).

У порівнянні з ізотиповим контрольним антитілом, стимулювання клітин антитілами TREM2 підвищувало життєздатність як первинних людських макрофагів, так і дендритних клітин у дозозалежний спосіб (Фіг. 8A та Фіг. 8B). У порівнянні з вихідним антитілом AL2p, усі варіанти зі зрілою афінністю продемонстрували збільшення ефективності до декількох сот разів, на що вказує знижена напівмаксимальна активність (див. значення EC50 в Таблиці 14 (значення EC50 (нМ) для різних антитіл TREM2 при промотуванні життєздатності первинних людських макрофагів або дендритних клітин від трьох різних донорів (D558-560). P.F. позначає незадовільну криву апроксимації. Усі антитіла тестували у вигляді huIgG1, причому AL1p-58 також тестувалося в форматі huIgG1 PSEG)). Вихідне антитіло AL2p демонструє дозозалежне збільшення життєздатності, однак, варіанти антитіла зі зрілою афінністю, особливо AL2p-58 (у вигляді як huIgG1, так і huIgG1 PSEG), AL2p-47 та AL2p-60, демонструє в декілька сот разів більш низьке значення EC50, що дозволяє припустити значно більш високу активність. AL2p-37, як і раніше, демонструє знижені EC50 у порівнянні з вихідним IgG, але з більш низькою активністю, ніж інші антитіла.

Крім того, здатність антитіла AL2p-58 підвищувати життєздатність в розчинному форматі оцінювали в схожому аналізі, але антитіло додавали в середовище при висіванні клітин. У порівнянні з ізотиповим контрольним антитілом, AL2p-58 було здатним підвищувати життєздатність як первинних людських макрофагів, так і дендритних клітин (Фіг. 8C-8F). Ці результати дозволяють припустити, що антитіло AL2p-58 буде функціонально активним in vivo.

Таблиця 14

	Макрофаги			Дендритні клітини		
Антитіло	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

Таблиця 14

	Макрофаги			Дендритні клітини		
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

Приклад 10: Варіанти AL2p знижують рівні sTREM2 плазми in vivo

Способи

In vivo процедури – Трансгенних (Tg) мишей з людським TREM2 BAC поміщали групами в полікарбонатні клітки та акліматизували протягом принаймні 5 днів перед початком досліджень. Тварини утримувалися при 12-годинному циклі світло/темрява з підтриманням кімнатної температури на рівні 22+2 °C та вологості приблизно 50 %, та отримували їжу та воду ad libitum. Для Експериментів I-III тваринам робили ін'єкції інтраперитонеально (I.P.) або внутрішньовенно (I.V.) AL2p-47 huIgG1, AL2p-47 huIgG1 ASPSEG, AL2p-58 huIgG1, AL2p-58 huIgG1 PSEG, AL2p-61 huIgG1 PSEG або контрольного huIgG1 в день 0 і кров на плазму збирали в гепаринізовані пробірки за 2-4 дні до початку досліджень та в дні 0 (через 4 год. після ін'єкції), 1, 3, 6, 10 та 14. Для Експерименту IV, AL2p msIgG1, T-21-9 msIgG1 або контрольний msIgG1 вводили 20 мг/кг ін'єкцією інтраперитонельно (I.P.) в день 0 і плазму брали в дні 0 (через 4 год. після ін'єкції), 2, 5, 8 та 14. Плазму виділяли шляхом центрифугування зразків крові протягом 5 хвилин при 5000 об/хв і потім збирали супернатант. Всього було проведено чотири in vivo експерименти: експеримент I: n=3 тварин/групу; експеримент II: n=10 тварин/групу; експеримент III: n=4 тварин/групу; експеримент IV: n=4 тварин/групу.

Аналіз MSD людського TREM2 - sTREM2 плазми вимірюють методом MSD, як описано в Прикладі 8.

Результати

Варіанти AL2p зі зрілою афінністю тестували на їх здатність знижувати рівні sTREM2, на підставі in vitro експериментів, описаних в Прикладі 8, які дозволяють припустити, що антитіла AL2p блокують шедінг (shedding) TREM2 або безпосередньо - шляхом блокування зв'язування ADAM-шедази, або опосередковано - шляхом індукування активації сигналу TREM2 та ендоцитозу. Трансгенним BAC-мишам, що експресують людський TREM2, робили ін'єкції 15 мг/кг IgG в день 0 та рівні sTREM2 контролювали протягом 14 днів, до їх повернення до нормальних значень до експерименту. В Таблиці 15 наведені % зниження sTREM2 плазми, спостережувані після введення різних варіантів AL2p, і на Фіг. 7A-C представлені графіки, що показують зниження sTREM2 після введення трансгенним мишам з людським BAC (human BAC Tg mice) варіантів AL2p зі зрілою афінністю. На відміну від них, вихідне AL2p не чинило значного ефекту на рівні sTREM2 плазми (Фіг. 7D), тоді як інше антитіло TREM2, яке зв'язує Ig-домен білка (T21-9), викликає підвищення sTREM2 плазми в декілька разів, ймовірно, внаслідок стабілізації білка. Усі варіанти індукували зниження sTREM2 на декілька днів після введення. AL2p-58 huIgG1 PSEG індукувало найсильніше та найтриваліше зниження експресії sTREM2. Ці дані дозволяють припустити, що sTREM2 як в плазмі, так і в ЦСР, може бути використаний як маркер зв'язування мішені in vivo у людей.

Таблиця 15

Зниження sTREM2 плазми після введення варіантів антитіл AL2p

Антитіло	huIgG1	Експ. №	4 год., День 0	День 1	День 3	День 6	День 10	День 14
AL2p-47	ДТ	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	ДТ	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

Наведені % sTREM2, визначені в плазмі трансгенних BAC-мишей з TREM2 людини, які отримували різні варіанти антитіл TREM2 у вигляді huIgG1 ДТ або huIgG1 PSEG або huIgG1 ASPSEG. Зірочки вказують величини, які є значущо більш низькими у порівнянні з мишами, що

отримали ін'єкції контрольного hulgG1 (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001) з використанням двофакторного дисперсійного аналізу та апостеріорного критерію для попарних порівнянь.

Приклад 11: Варіанти AL2p in vivo

Способи

Мишам C57BL/6 (ДТ) або Bac-TG-hTREM2 у віці 8 тижнів вводили інтраперитонеальною (i.p.) ін'єкцією 3 мл 3 % тіогліколяту. Через 3 дні, коли перитонеальна порожнина була збагачена перитонеальними макрофагами ($CD11b^+F4/80^+$, що експресують TREM2), мишам вводили ін'єкцією hulgG1 або TREM2-специфічні антитіла AL2p-58 hulgG1 або AL2p-58 hulgG1 (40 мг/кг). Перитонеальні клітини відбирали за годину та негайно лізували в буфері для лізису (н-додецил-бета-мальтозид 1 %, 50 мМ (Mm) Tris-HCl (pH 8,0), 150 мМ NaCl, 1 мМ ЕДТА, 1,5 мМ $MgCl_2$, 10 % гліцерину, плюс інгібітори протеази та фосфатази), розділяли після лізису та проводили імунопреципітацію щурячим антитілом проти людського/мишачого (anti-h/m) TREM2 (RD, клон 237920) або ізотиповим контролем. Преципітовані білки фракціонували методом ДСН-ПААГ (в невідновних умовах), переносили на нітроцелюлозні мембрани та зондували анти-фосфотирозиновим антитілом (Millipore, 4G10). Для підтвердження того, що кожен клітинний лізат, який використовували для імунопреципітації TREM2, містив рівну кількість білків, перед імунопреципітацією брали рівну кількість лізатів та фракціонували методом ДСН-ПААГ (у відновних умовах). Імуноблоти зондували антитілами, спрямованими проти TREM2 людини (R&D, № AF1828).

Результати

Зв'язування ліганду TREM2 індукує рецептор кластеризації, який ініціює фосфорилування його адаптерного білка Dap12 та каскад внутрішньоклітинної сигналізації. Для тестування того, чи індукують варіанти антитіл AL2p активацію сигналу TREM2 in vivo, трансгенним Bac-мишам ДТ або таким, що експресують TREM2 людини, вводять тіогліколят для рекрутингу макрофагів до очеревини. Через три дні мишам вводять ін'єкцією анти-TREM2 або контрольні hulgG1 антитіла, і потім перитонеальні макрофаги збирають, лізують та зондують фосфорилування Dap12, зв'язаного з TREM2, як міру активації сигналізації TREM2.

Введення трансгенним Bac-мишам AL2p-58 hulgG1 або AL2p hulgG1 PSEG викликало сильне збільшення фосфорилування Dap12 у порівнянні з контрольним hulgG1 (Фіг. 9). На відміну від цього, антитіла TREM2 не продемонстрували впливу на Dap12 у мишей дикого типу, оскільки ці антитіла не є перехресно реактивними для мишей. Ці результати демонструють, що антитіла AL2p-58 можуть кластеризуватися та активувати рецептор TREM2 in vivo.

Приклад 12: Неспецифічна реактивність варіантів AL2p

Способи

Аналіз, оснований на методі FACS, для вимірювання поліспецифічної реактивності (PSR), проводили, як описано Xu et al., Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70.

Результати

Хоча вихідні гуманізовані варіанти AL2p (AL2p-h50, AL2p-h77) мали низьку поліспецифічну реактивність (PSR), що вказує на відсутність неспецифічного зв'язування з не-TREM2 мішенями, після підвищення афінності до TREM2 шляхом дозрівання афінності варіанти антитіл AL2p демонстрували підвищені значення PSR (Таблиця 16). PSR позитивно корелює з афінністю та більш високим неспецифічним зв'язуванням, що може приводити до більш швидкого виведення циркулюючого антитіла з організму і, таким чином, до більш короткого періоду напіввиведення. Результати в Таблиці 16, при їх розгляді разом з наведеними в Таблицях 9A-9C, 10A-10C, 11, 13 та 14, демонструють, що варіанти антитіл AL2p з високою PSR мають надто короткий період напіввиведення, а варіанти антитіл AL2p з низькою PSR не виявляють достатньої функціональності. Однак, варіанти антитіл AL2p із середніми значеннями PSR виявляють як низьке неспецифічне зв'язування, так і кращу функціональність, ніж варіанти антитіл AL2p з низькою PSR (Таблиці 9A-9C, 10A-10C, 13 та 14).

Таблиця 16

Зведені дані про поліспецифічну реактивність (PSR) варіантів антитіл AL2p

Антитіло	Значення PSR	Діапазон значень PSR
AL2p-h50	0,01	Низький
AL2p-h77	0,09	Низький
AL2p-2	0,10	Низький
AL2p-3	0,05	Низький

Таблиця 16

Зведені дані про поліспецифічну реактивність (PSR) варіантів антитіл AL2p

Антитіло	Значення PSR	Діапазон значень PSR
AL2p-4	0,10	Низький
AL2p-5	0,15	Низький
AL2p-6	0,10	Низький
AL2p-7	0,74	Високий
AL2p-8	0,82	Високий
AL2p-9	0,80	Високий
AL2p-10	0,14	Низький
AL2p-11	0,68	Високий
AL2p-12	0,57	Середній
AL2p-13	0,71	Високий
AL2p-14	0,80	Високий
AL2p-15	0,34	Середній
AL2p-16	0,84	Високий
AL2p-17	0,77	Високий
AL2p-18	0,72	Високий
AL2p-19	0,84	Високий
AL2p-20	0,74	Високий
AL2p-21	0,75	Високий
AL2p-22	0,88	Високий
AL2p-23	0,70	Високий
AL2p-24	0,85	Високий
AL2p-25	0,80	Високий
AL2p-26	0,80	Високий
AL2p-27	0,87	Високий
AL2p-28	0,52	Середній
AL2p-29	0,72	Високий
AL2p-30	0,70	Високий
AL2p-31	0,85	Високий
AL2p-32	0,10	Низький
AL2p-33	0,05	Низький
AL2p-35	0,10	Низький
AL2p-36	0,82	Високий
AL2p-37	0,15	Низький
AL2p-38	0,73	Високий
AL2p-39	0,66	Високий
AL2p-40	0,69	Високий
AL2p-41	0,77	Високий
AL2p-42	0,76	Високий
AL2p-43	0,70	Високий
AL2p-44	0,67	Високий
AL2p-45	0,33	Середній
AL2p-46	0,44	Середній
AL2p-47	0,48	Середній
AL2p-48	0,55	Середній
AL2p-49	0,54	Середній
AL2p-50	0,16	Низький
AL2p-51	0,20	Низький
AL2p-52	0,14	Низький
AL2p-53	0,22	Низький
AL2p-54	0,38	Середній
AL2p-55	0,37	Середній
AL2p-56	0,37	Середній
AL2p-57	0,42	Середній

Таблиця 16

Зведені дані про поліспецифічну реактивність (PSR) варіантів антитіл AL2p

Антитіло	Значення PSR	Діапазон значень PSR
AL2p-59	н.в.	
AL2p-61	0,74	Високий
AL2p-62	0,19	Низький
AL2p-58	0,59	Середній

ПОСЛІДОВНОСТІ

Людський білок TREM2 (SEQ ID NO: 1)

MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRV
VSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLAD
PLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQ
KPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT

Мишачий білок TREM2 (SEQ ID NO: 2)

MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSCTYDALKHWGRRKAWCRQLGEEGPCQRV
VSTHGVWLLAFLKKRNGSTVIADDTLAGTVTITLKNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVLVEVLED
PLDDQDAGDLWVPEESSSFEGAQVEHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKFLAASILWAVARGRQK
PGTPVVRGLDCGQDAGHQLQILTGPGGT

Білок TREM2 щура (SEQ ID NO: 3)

MEPLHVFVLLLVTELSQALNTTVLQGVAGQSLRVSCTYDALRHWGRRKAWCRQLAEEGPCQRV
VSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVVEVLED
PLDDQDAGDLWVPEESESFEGAQVEHSTSSQVSSCGSPLTYHLPPKEPIRKDLLPTHFHSSPPGLCP
PEQASYSQHPLGCGQGQAEAGDTCGQWARL

Білок TREM2 макака-резуса (SEQ ID NO: 4)

MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVEGQSLQVS
CPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQ
PHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEI
PFPPTSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

Білок TREM2 яванського макака (SEQ ID NO: 5)

MEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRV
VSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLAD
PLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHG
QKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

Білок TREM2 коня (SEQ ID NO: 6)

MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSLKVSCPYNSLMHWGRRKAWCRQLGEDGPCQQV
VSTHSLWLLSFLKRRNGSTVITDDALGGILTITLRNLQAHDAGFYQCQSLHGGEADTLRKVLVEVLADP
LDHQEPGDLWIPKESESFEDAQVEHSISRSLVEEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLAASAIWAAAWHGQK
QETPPASEPDRGHDPGYQLHTLTGERDT

Білок TREM2 свині (SEQ ID NO: 7)

METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHWGRRKAWCRQLSEEGLCQHV
VSTHPTWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLHGSEADTLKKVLVEVLAD
PLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSEESLFPPTSTLFLLACVFLSKLLVASALWAAAWHGHKQRTSPAG
GLDCGRDPGDQDQTLTDELGESSDQDQTLTELRDT

Білок TREM2 собаки (SEQ ID NO: 8)

MEPLWLLILLAVTELSGAHNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNSLKHWGRRKAWCRQVDKEGPCQRV
VSTHRSWLLSFLKRWNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLYGDEADTLRKVLVEVLAD
PLDHLDPGDLWIPEESKGFEDAHVEPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKFLAASALWAAAWRG
QKLGTPQASELDCSCDPGYQLQTLTEPRDM

Вихідна варіабельна ділянка важкого ланцюга мишачого AL2p (SEQ ID NO: 119)

QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGDTNYNGE
FRVRATLTADTSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGASVTVSS

Вихідна варіабельна ділянка легкого ланцюга мишачого AL2p (SEQ ID NO: 120)
DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPD
RFSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK

FC1 (людський IgG1 дикого типу) (SEQ ID NO: 146)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FC2 (IgG1 E430G) (SEQ ID NO: 147)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC3 (IgG1 L234A, L235A, P331S: LALAPS) (SEQ ID NO: 148)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FC4 (IgG1 L234A, L235A, P331S, E430G: LALAPSEG) (SEQ ID NO: 149)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC5 (IgG1 K322A, E430G: KAEG) (SEQ ID NO: 150)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC6 (IgG1 P331S, E430G: PSEG) (SEQ ID NO: 151)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC7 (IgG1 A330S, P331S, E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 152)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC8 (IgG1 K322A, P331S, E430G: KAPSEG) (SEQ ID NO: 153)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCAVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC9 (людський IgG2 дикого типу) (SEQ ID NO: 154)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FC10 (IgG2 E430G) (SEQ ID NO: 155)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC11 (IgG2 A330S P331S E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 156)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE
YKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

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

<120> АНТИ-TREM2 АНТИТІЛА ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

<130> 73502-20018.40

<140> Ще не присвоєний
<141> Одночасно з даним документом

<150> US 62/636,095
<151> 2018-02-27

<150> US 62/541,019
<151> 2017-08-03

<160> 218

<170> FastSEQ для Windows версія 4.0

<210> 1
<211> 230
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1
Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Val Thr Glu Leu Ser
1 5 10 15

Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu
20 25 30
Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys
35 40 45
Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val
50 55 60
Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Trp Asn Gly
65 70 75 80
Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr
85 90 95
Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
100 105 110
Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val
115 120 125
Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro
130 135 140
Gly Glu Ser Glu Ser Phe Glu Asp Ala His Val Glu His Ser Ile Ser
145 150 155 160
Arg Ser Leu Leu Glu Gly Glu Ile Pro Phe Pro Pro Thr Ser Ile Leu
165 170 175
Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala
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 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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 16
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 17
<211> 23
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 25
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 26
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 27
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123

<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 112
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
<211> 123
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<220>
<221> VARIANT

<222> 4
<223> Xaa = Ser або Trp

<220>
<221> VARIANT
<222> 5
<223> Xaa = Ser, Leu, або Arg

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Ser, Asp, His, Gln, або Glu

<400> 121
Tyr Ala Phe Xaa Xaa Xaa Trp Met Asn
1 5

<210> 122
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Asp, Gly, Glu, Gln, або Val

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> Xaa = Asp або Gln

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> Xaa = Gln, Arg, His, Trp, Tyr, або Gly

<220>
<221> VARIANT
<222> 15
<223> Xaa = Phe, Arg, або Trp

<220>
<221> VARIANT
<222> 16
<223> Xaa = Gln, Arg, Lys, або 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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = Gln або Lys

<220>
<221> VARIANT
<222> 10
<223> Xaa = Glu, Ser, або Ala

<220>
<221> VARIANT
<222> 14
<223> Xaa = Met або 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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 124
Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 125
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<220>
<221> VARIANT
<222> 2
<223> Xaa = Ser або Thr

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> Xaa = Gln, Arg, або Ser

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> Xaa = Val або Ile

<220>
<221> VARIANT
<222> 11
<223> Xaa = Gly, Arg, Trp, Gln, або 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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> Xaa = Phe, Arg, Val, або Lys

<400> 128
Lys Val Ser Asn Arg Xaa Ser
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 129
Ser Gln Ser Thr Arg Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 130

<211> 16
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 131
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 132
Tyr Ala Phe Ser Ser Gln Trp Met Asn
1 5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 134
Lys Val Ser Asn Arg Arg Ser
1 5

<210> 135
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 136
Tyr Ala Phe Ser Ser Asp Trp Met Asn
1 5

<210> 137
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 140
Lys Val Ser Asn Arg Val Ser
1 5

<210> 141
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 157
Tyr Ala Phe Ser Leu Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 158
Tyr Ala Phe Ser Arg Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 159
Tyr Ala Phe Ser Ser His Trp Met Asn
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 160
Tyr Ala Phe Ser Ser Glu Trp Met Asn
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 161
Tyr Ala Phe Trp Ser Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 193
Lys Val Ser Asn Arg Lys Ser
1 5

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 194
Ser Gln Trp Met Asn
1 5

<210> 195
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<400> 196
Ser Asp Trp Met Asn
1 5

<210> 197
<211> 14
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
225 230 235 240
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> 209
<211> 452
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
225 230 235 240
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> 210
<211> 453
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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> Штучна послідовність

<220>
<223> Синтетичний конструкт

<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
```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Антитіло, яке зв'язується з білком TREM2, де антитіло містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 112.

2. Антитіло за п. 1, де антитіло містить:

(a) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 198, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214;

(b) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 199, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214;

(c) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 200, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214; або

(d) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214.

3. Антитіло, яке зв'язується з білком TREM2, де антитіло містить:

(a) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 200, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214; або

(b) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214.

4. Антитіло за п. 1, де антитіло належить до класу IgG, класу IgM або класу IgA.

5. Антитіло за п. 4, де антитіло належить до класу IgG і має ізотипи IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

6. Антитіло за п. 5, де антитіло містить одну або декілька амінокислотних замін на Fc-ділянці в положеннях залишків, вибраних з групи, яка складається з: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, і будь-якої їхньої комбінації, при цьому нумерація залишків відповідає схемі нумерації EU або Кабата.

7. Антитіло за п. 6, де:

(a) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, L234A, L235A і P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(b) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G і P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(c) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G і K322A, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(d) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, A330S і P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(e) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A, A330S і P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(f) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A і A330S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;

(g) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E430G, K322A і P331S, при цьому

нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;
(h) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях S267E і L328F, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;
(i) Fc-ділянка містить амінокислотну заміну в положенні C127S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;
(j) Fc-ділянка містить амінокислотні заміни в положеннях E345R, E430G і S440Y, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU; або
(k) Fc-ділянка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID NO: 146-156.

8. Антитіло, яке зв'язується з білком TREM2, де антитіло містить:
(a) варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 59, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 112, де антитіло має ізотип IgG1, який містить Fc-ділянку, що містить амінокислотну заміну в положеннях E430G і P331S, при цьому нумерація положення залишків відповідає схемі нумерації EU;
(b) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 200, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214; або
(c) важкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 201, і легкий ланцюг, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 214.

9. Антитіло за будь-яким із пп. 1-8, де білок TREM2 є білком людини.

10. Антитіло за п. 9, де білок TREM2 є білком дикого типу.

11. Антитіло за п. 9, де білок TREM2 є природним варіантом.

12. Антитіло за будь-яким із пп. 1 або 4-11, де антитіло є фрагментом антитіла, який зв'язується з одним або декількома людськими білками, вибраними з групи, яка складається з TREM2 людини, природного варіанта TREM2 людини і ураженого хворобою варіанта TREM2 людини, і, необов'язково, де фрагмент антитіла є зшитим з другим фрагментом антитіла, який зв'язується з одним або декількома людськими білками, вибраними з групи, яка складається з TREM2 людини, природного варіанта TREM2 людини і ураженого хворобою варіанта TREM2 людини.

13. Антитіло за п. 12, де фрагмент є Fab-, Fab'-, Fab'-SH-, F(ab')2-, Fv- або scFv-фрагментом.

14. Антитіло за будь-яким із пп. 1-13, де антитіло є моноклональним антитілом.

15. Антитіло за будь-яким із пп. 1 і 4-13, де антитіло є гуманізованим антитілом.

16. Антитіло за будь-яким із пп. 1-11 і 14-15, де антитіло є біспецифічним антитілом, яке розпізнає перший антиген і другий антиген, де перший антиген є TREM2 людини або його природним варіантом, і другий антиген є:
(a) антигеном, який полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр;
(b) антигеном, який полегшує транспорт через гематоенцефалічний бар'єр, вибраним з групи, яка складається з рецептора трансферину (TR), рецептора інсуліну (HIR), рецептора інсуліноподібного фактора росту (IGFR), білків 1 і 2, споріднених з рецептором ліпопротеїну низької густини (LPR-1 і 2), рецептора дифтерійного токсину, CRM197, однодоменного антитіла лами, TMEM 30(A), домену білкової трансдукції, TAT, Syn-B, пенетратину, поліаргінінового пептиду, ангіопептиду і ANG1005;
(c) патогенним агентом, вибраним з групи, яка складається з патогенних пептидів або білків, або патогенних нуклеїнових кислот, при цьому патогенні нуклеїнові кислоти є антисмисловими РНК з експансією повторів GGCCCC (G2C4), патогенні білки вибирають з групи, яка складається з бета-амілоїду, олігомерного бета-амілоїду, бета-амілоїдних бляшок, білка-попередника амілоїду або його фрагментів, тау-білка (Tau), IAPP, альфа-синуклеїну, TDP-43, білка FUS, C9orf72 (відкрита рамка зчитування 72 хромосоми 9), білка c9RAN, пріонного білка, PrPSc, хантингтину, кальцитоніну, супероксиддисмутази, атаксину, атаксину-1, атаксину-2, атаксину-3, атаксину-7, атаксину-8, атаксину-10, тілець Леві, передсердного натрійуретичного фактора, острівцевого амілоїдного поліпептиду, інсуліну, аполіпопротеїну AI, сироваткового амілоїду A, медину, пролактину, транстиретину, лізоциму, бета-2-мікроглобуліну, гелсоліну, кератоепітеліну, цистатину, імуноглобуліну легкого ланцюга AL, білка S-IBM, пов'язаних з не-ATG повторами (RAN) продуктів трансляції, пептидів з дипептидними повторами (DPR), пептидів з повторами гліцин-аланін (GA), пептидів з повторами гліцин-пролін (GP), пептидів з повторами гліцин-аргінін (GR), пептидів з повторами пролін-аланін (PA), убіквітину і пептидів з повторами пролін-аргінін (PR);
(d) лігандами і/або білками, експресованими на імунних клітинах, при цьому ліганди і/або білки вибирають з групи, яка складається з 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 і фосфатидилсерину; або

(e) білком, ліпідом, полісахаридом або гліколіпідом, які експресуються на одній або декількох пухлинних клітинах.

17. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло специфічно зв'язується як з TREM2 людини, так і з TREM2 яванського макака.

18. Антитіло за п. 17, де антитіло має константу дисоціації (KD) з TREM2 яванського макака, яка має значення в діапазоні від приблизно 50 нМ до приблизно 100 пМ, або менше ніж 100 пМ, при цьому KD визначають при температурі приблизно 25 °C.

19. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло зв'язується з первинними імунними клітинами людини з афінністю, яка є щонайменше в 10 разів вищою, ніж значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 27, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 92; або є щонайменше в 10 разів вищою, ніж значення для анти-TREM2 антитіла, що містить варіабельну ділянку важкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 56, і варіабельну ділянку легкого ланцюга, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 104.

20. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло збирається в кластери і активує сигналізацію TREM2 до величини, яка перевищує значення для людського контрольного антитіла IgG1.

21. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло підвищує здатність до виживаності імунних клітин *in vitro* до ступеня, який перевищує значення для людського контрольного антитіла IgG1.

22. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло має період напіввиведення *in vivo*, який є меншим, ніж у випадку людського контрольного антитіла IgG1.

23. Антитіло за будь-яким із попередніх пунктів, де антитіло знижує рівні в плазмі розчинного TREM2 *in vivo* на величину, яка на щонайменше 25 % перевищує значення для людського контрольного антитіла IgG1.

24. Антитіло за п. 23, де антитіло знижує рівні в плазмі розчинного TREM2 *in vivo* шляхом блокування розщеплення і/або шляхом індукування інтерналізації.

25. Виділена нуклеїнова кислота, яка містить послідовність нуклеїнової кислоти, яка кодує антитіло за будь-яким із попередніх пунктів.

26. Вектор, який містить нуклеїнову кислоту за п. 25.

27. Виділена клітина-хазяїн, яка містить вектор за п. 26.

28. Спосіб продукування антитіла, яке зв'язується з TREM2, який включає культивування клітин за п. 27 таким чином, щоб при цьому продукувалося антитіло.

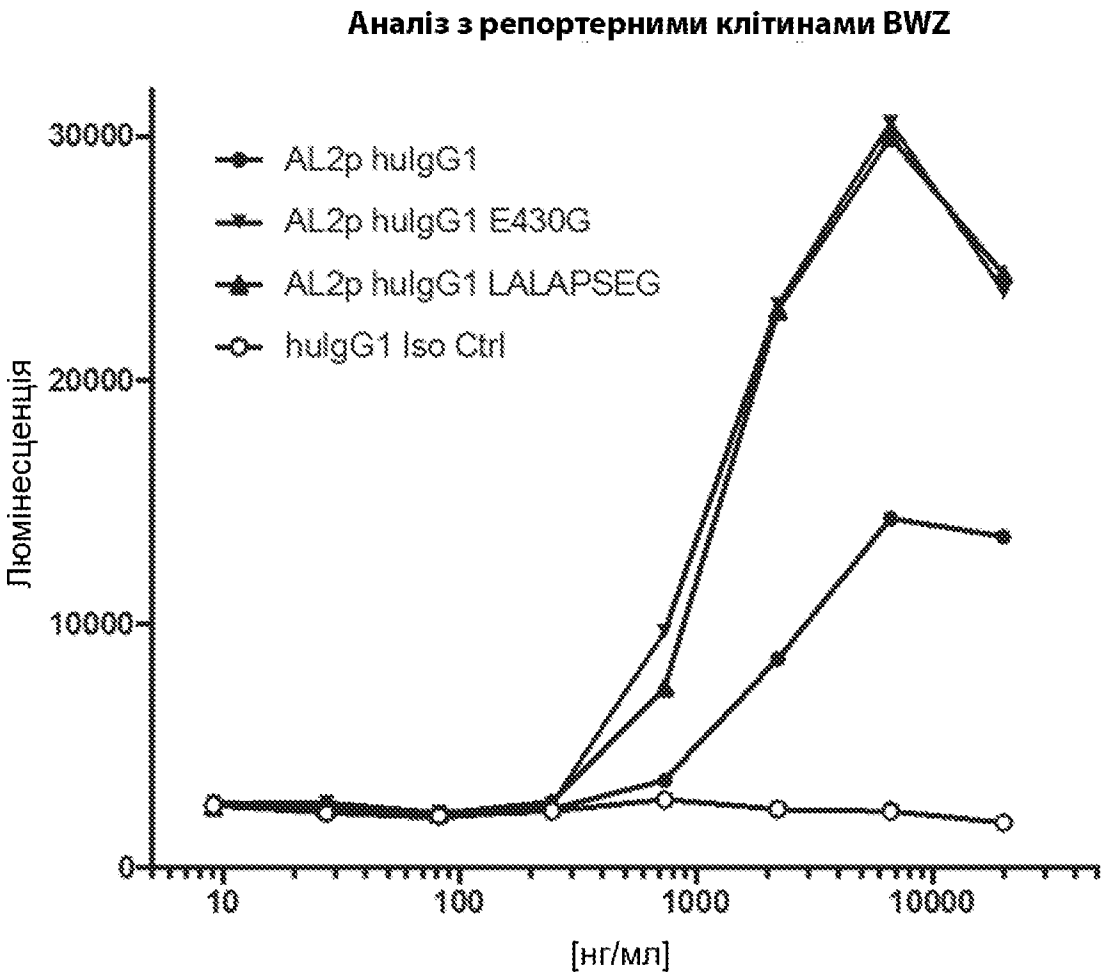
29. Спосіб за п. 28, який додатково включає виділення антитіла, продукованого клітиною.

30. Виділене антитіло, яке зв'язується з TREM2, продуковане способом за п. 28 або 29.

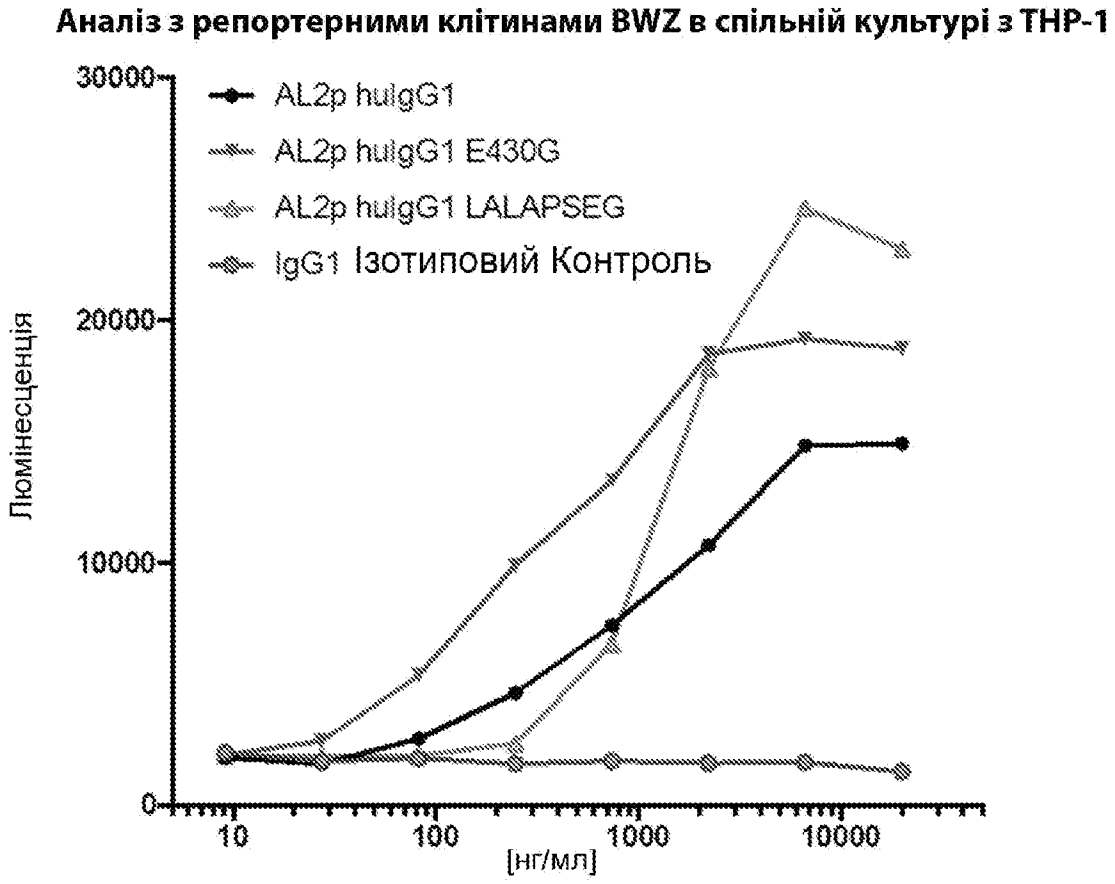
31. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло за будь-яким із пп. 1-24 і фармацевтично прийнятний носій.

32. Спосіб запобігання, зниження ризику або лікування індивідуума з хворобою, розладом або ураженням, вибраними з групи, яка складається з деменції, лобно-скроневої деменції, хвороби Альцгеймера, порушення пізнавальної здатності, втрати пам'яті, ушкодження спинного мозку, травматичного ушкодження головного мозку, розсіяного склерозу, хронічного коліту, неспецифічного виразкового коліту і раку, який включає введення індивідууму, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості антитіла за будь-яким із пп. 1-24.

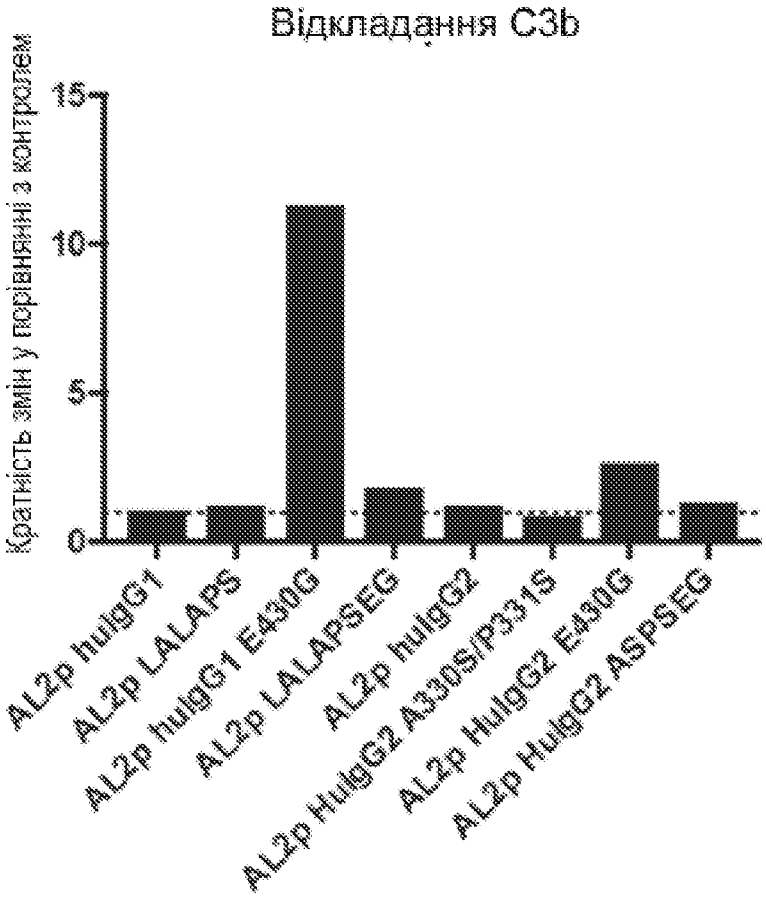
33. Спосіб за п. 32, де хвороба, розлад або ураження є хворобою Альцгеймера.


Аналіз з репортерними клітинами BWZ
AL2p hulgG1
AL2p hulgG1 E430G
AL2p hulgG1 LALAPSEG
hulgG1 Iso Ctrl
Люмінесценція
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
[нг/мл]

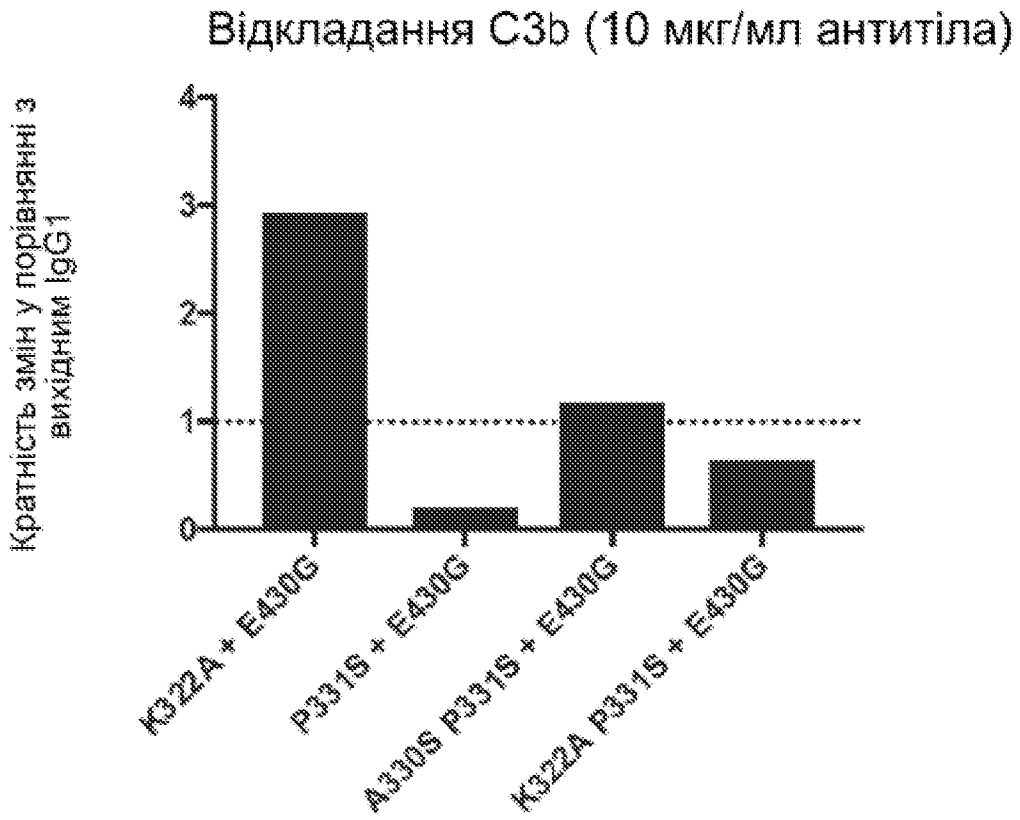
Фіг. 1A


Аналіз з репортерними клітинами BWZ в спільній культурі з THP-1
AL2p huIgG1
AL2p huIgG1 E430G
AL2p huIgG1 LALAPSEG
IgG1 Ізотиповий Контроль
Люмінесценція
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
[нг/мл]

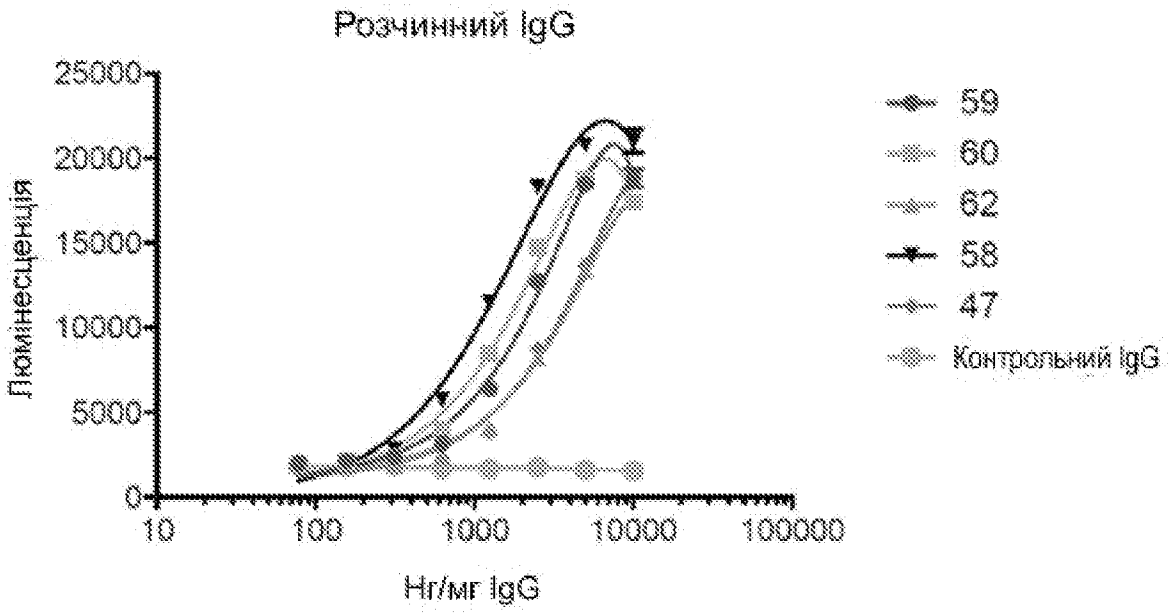
Фіг. 1B


Відкладання C3b
Кратність змін у порівнянні з контролем
15
10
5
0
AL2p huIgG1
AL2p LALAPS
AL2p huIgG1 E430G
AL2p LALAPSEG
AL2p huIgG2
AL2p HuIgG2 A330S/P331S
AL2p HuIgG2 E430G
AL2p HuIgG2 ASPSEG

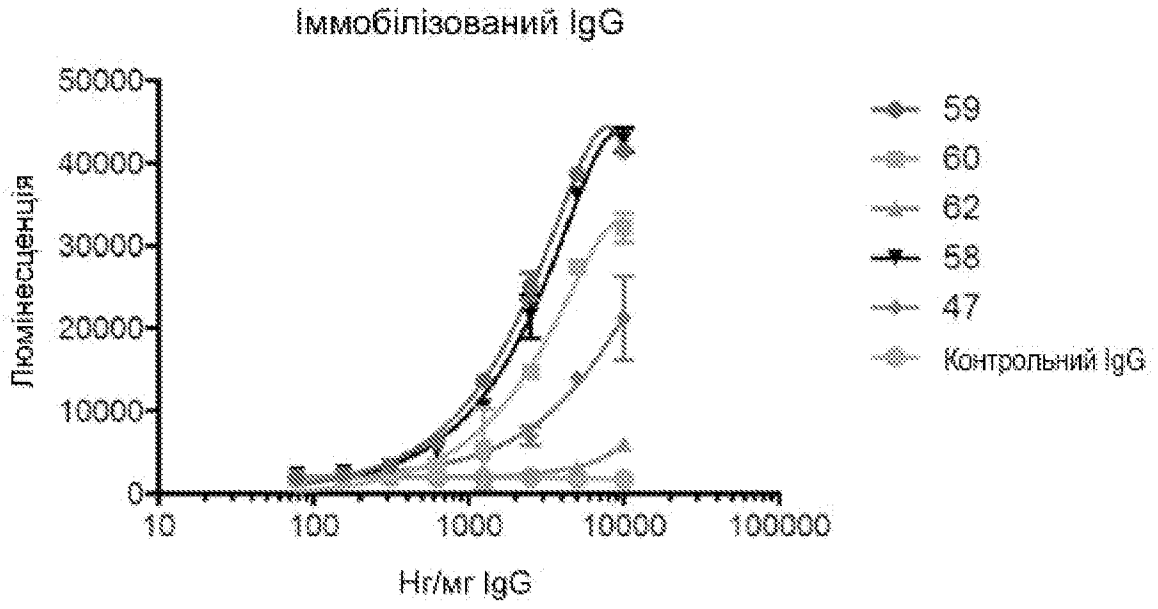
Фіг. 2A


Відкладання C3b (10 мкг/мл антитіла)
Кратність змін у порівнянні з вихідним IgG1
0
1
2
3
4
K322A + E430G
P331S + E430G
A330S P331S + E430G
K322A P331S + E430G

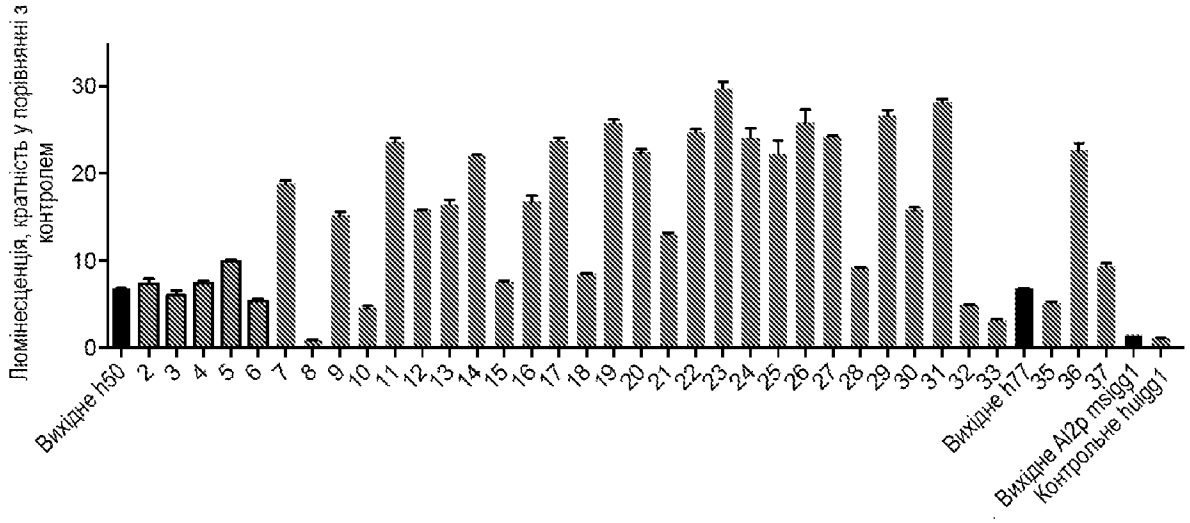
Фіг. 2B


Розчинний IgG
Люмінесценція
25000
20000
15000
10000
5000
0
10
100
1000
10000
100000
Нг/мг IgG
59
60
62
58
47
Контрольний IgG

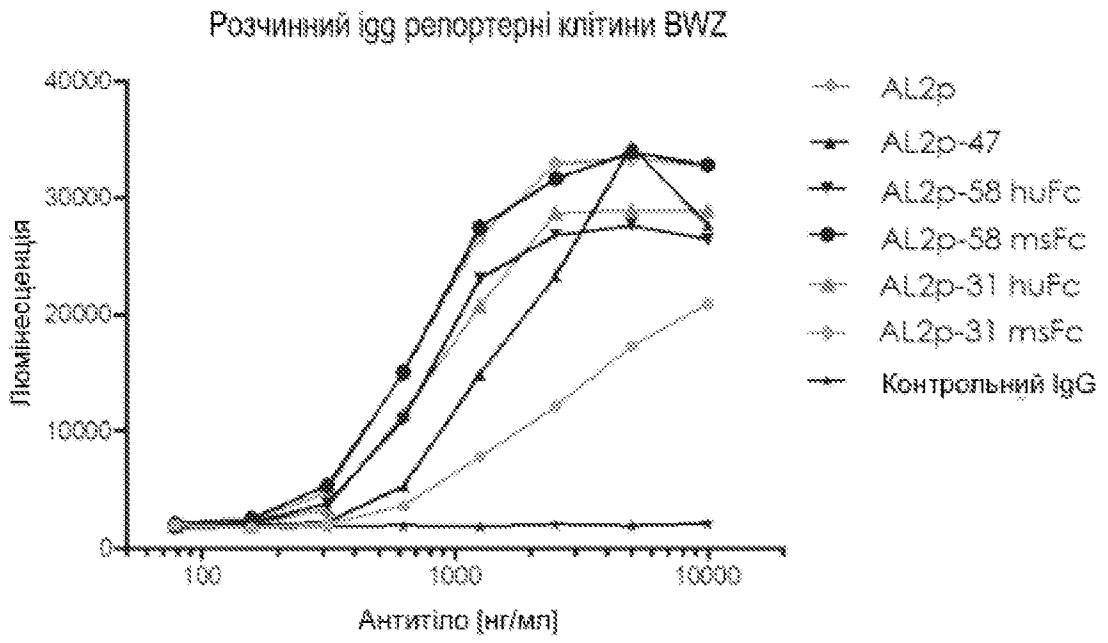
Фіг. 3A


Іммобілізований IgG
Люмінесценція
50000
40000
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
100000
Нг/мг IgG
59
60
62
58
47
Контрольний IgG

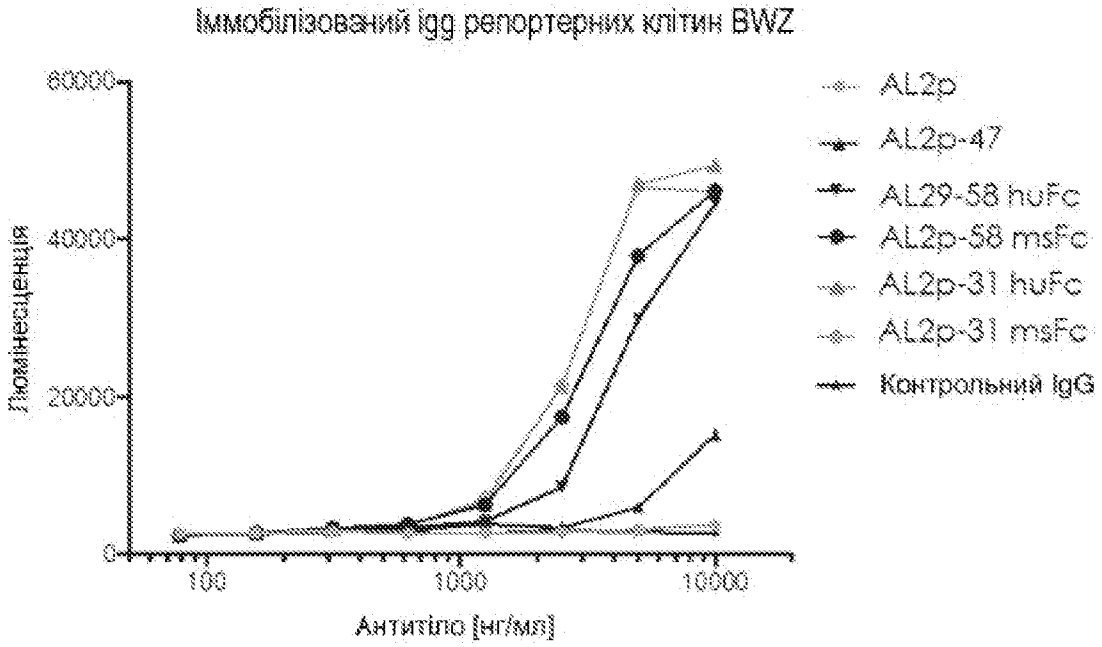
Фіг. 3B


Люмінесценція, кратність у порівнянні з контролем
30
20
10
0
Вихідне h50
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
Вихідне h77
35
36
37
Вихідне Al2p msigg1
Контрольне huigg1

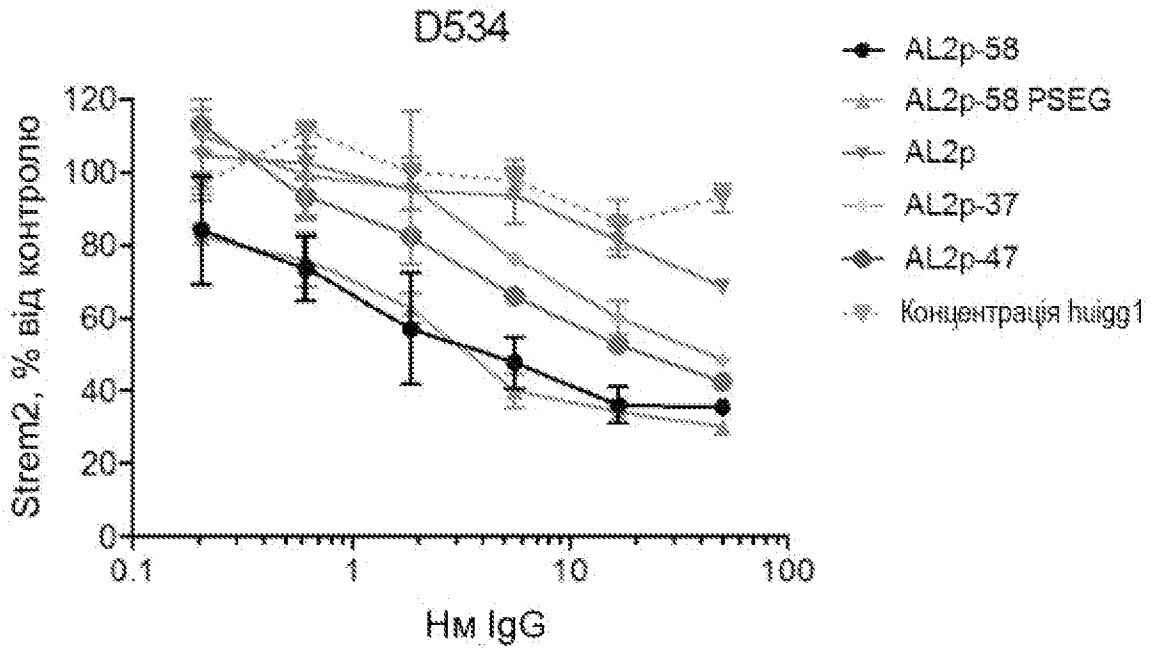
Фіг. 3C


Розчинний igg репортерні клітини BWZ
40000
30000
20000
10000
0
Люмінесценція
100
1000
10000
Антитіло [нг/мл]
AL2p
AL2p-47
AL2p-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
Контрольний IgG

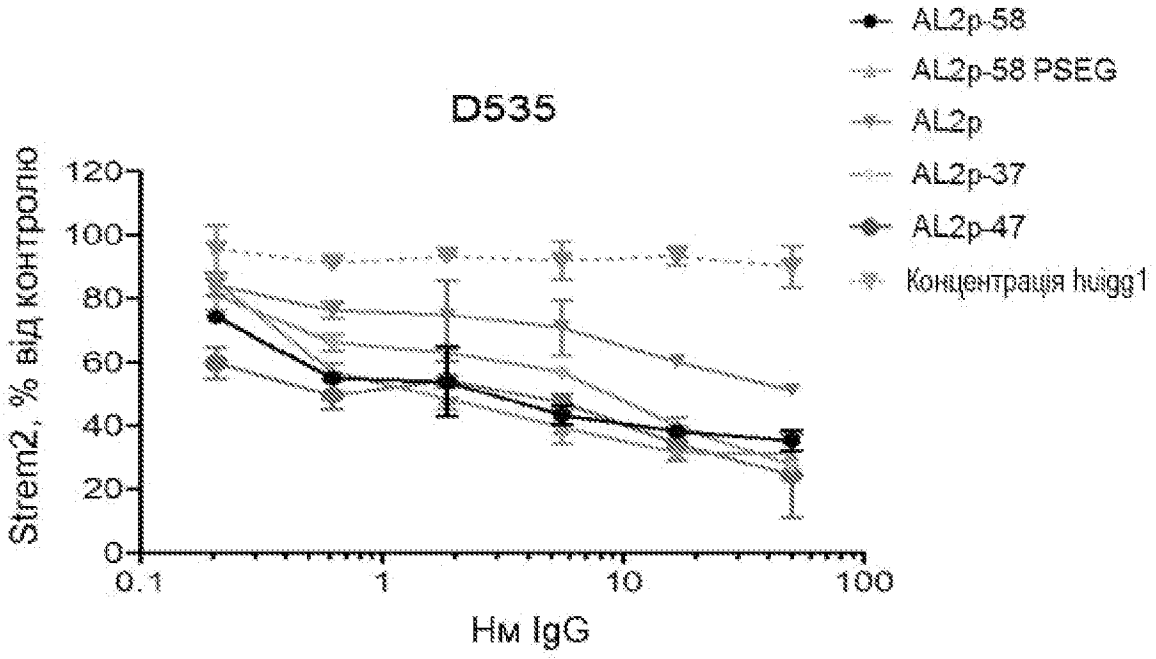
Фіг. 4А


Іммобілізований igg репортерних клітин BWZ
60000
40000
20000
0
Люмінесценція
100
1000
10000
Антитіло [нг/мл]
AL2p
AL2p-47
AL29-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
Контрольний IgG

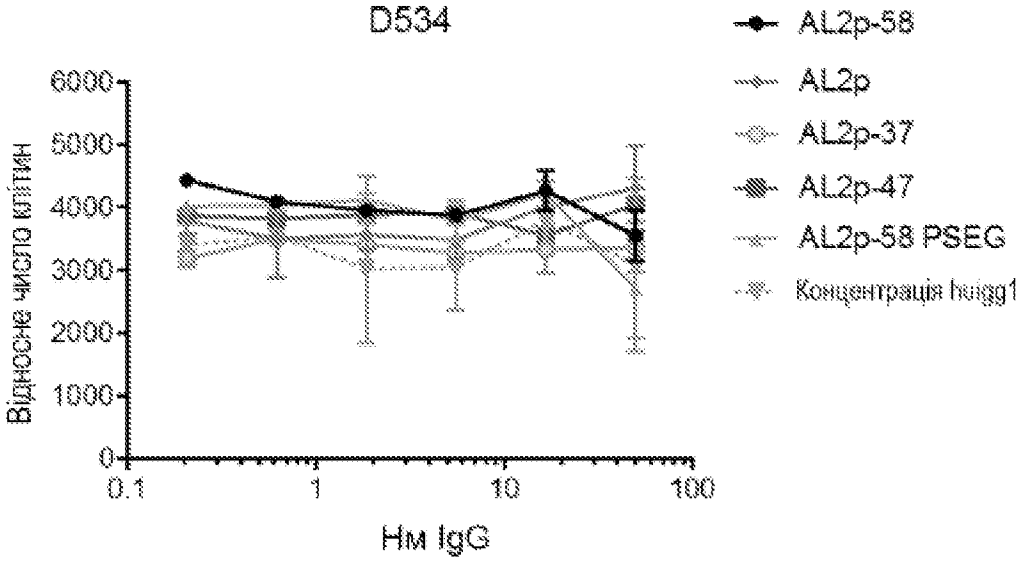
Фіг. 4В


D534
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
Концентрація huigg1
Strem2, % від контролю
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
Нм IgG

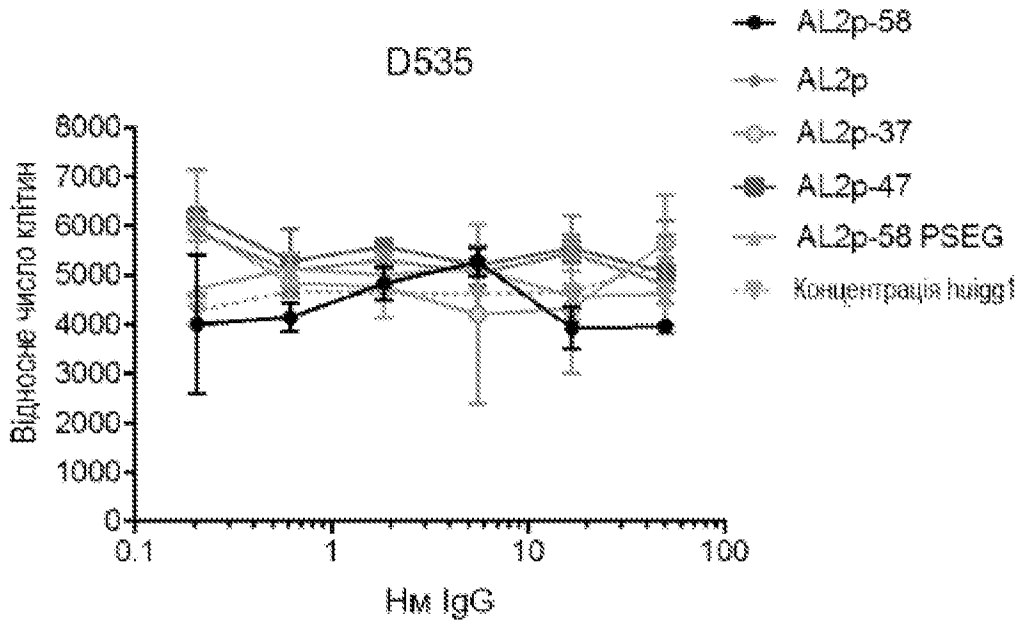
Фіг. 5A


D535
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
Концентрація huigg1
Strem2, % від контролю
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
Нм IgG

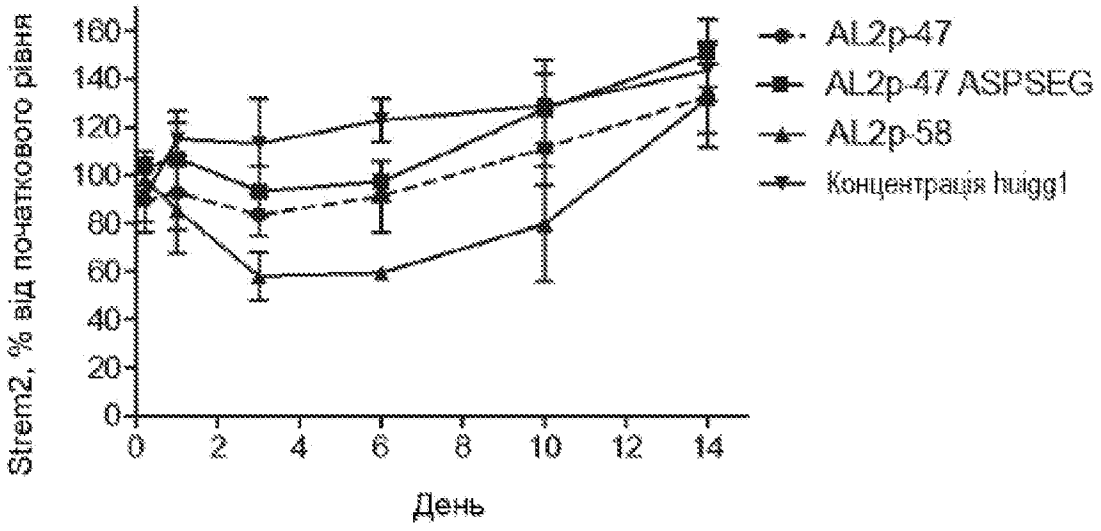
Фіг. 5B


D534
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
Концентрація huigg1
Відносне число клітин
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
Нм IgG

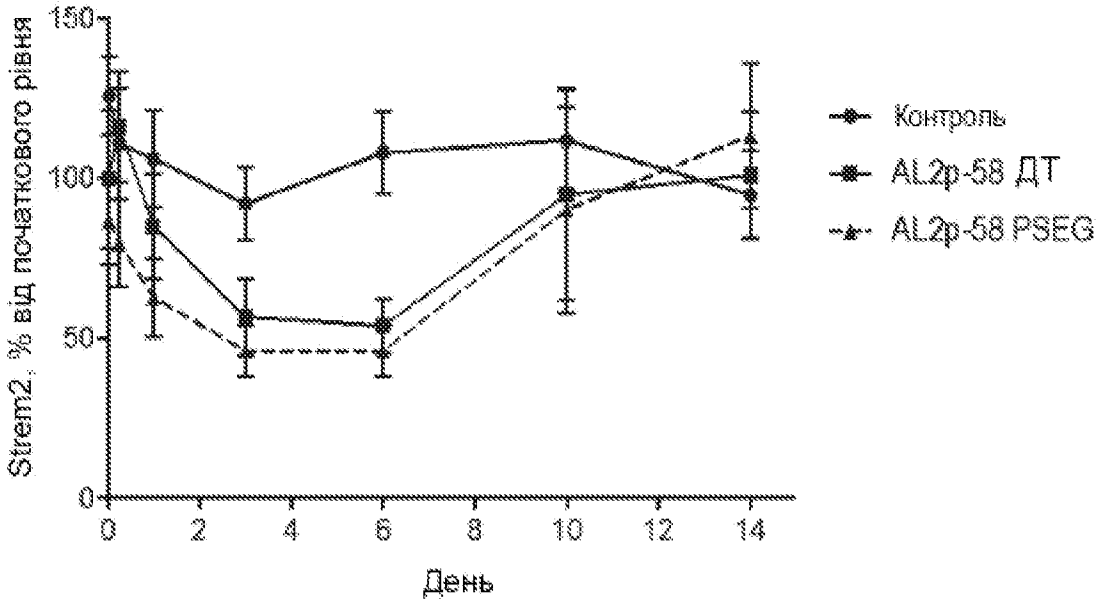
Фіг. 6A


D535
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
Концентрація huigg1
Відносне число клітин
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
Нм IgG

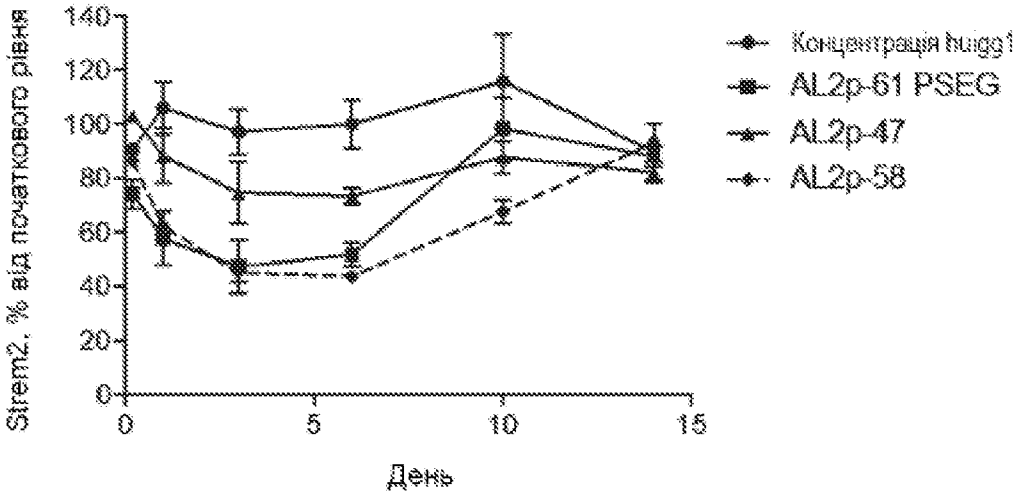
Фіг. 6B


Strem2, % від початкового рівня
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
День
AL2p-47
AL2p-47 ASPSEG
AL2p-58
Концентрація huigg1

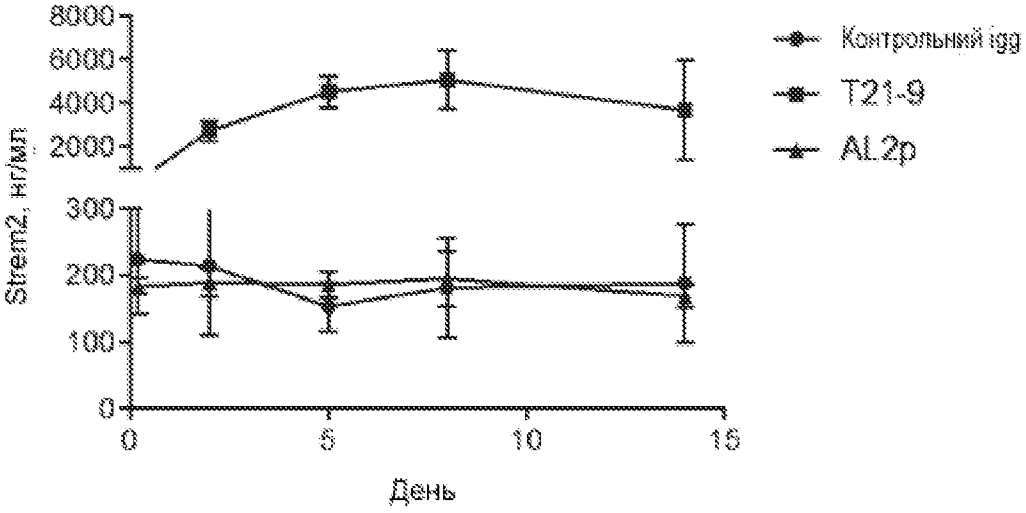
Фіг. 7A


Strem2, % від початкового рівня
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
День
Контроль
AL2p-58 ДТ
AL2p-58 PSEG

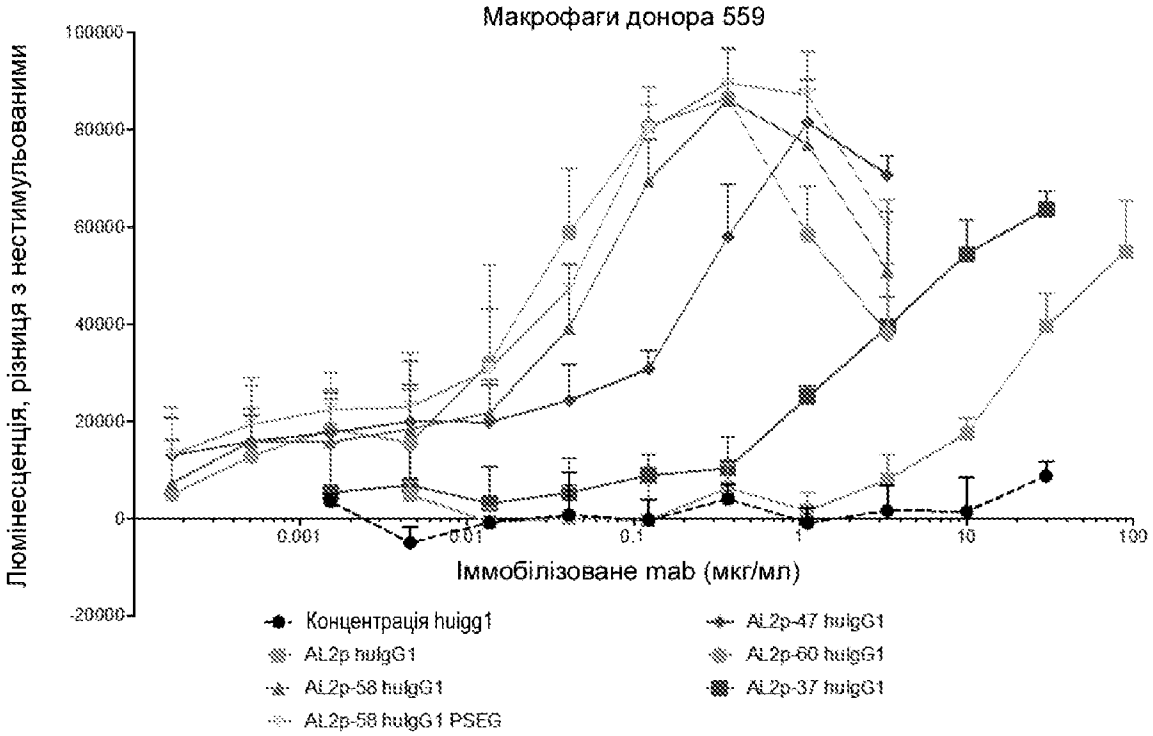
Фіг. 7B


Strem2, % від початкового рівня
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
День
Концентрація hu:igg1
AL2p-61 PSEG
AL2p-47
AL2p-58

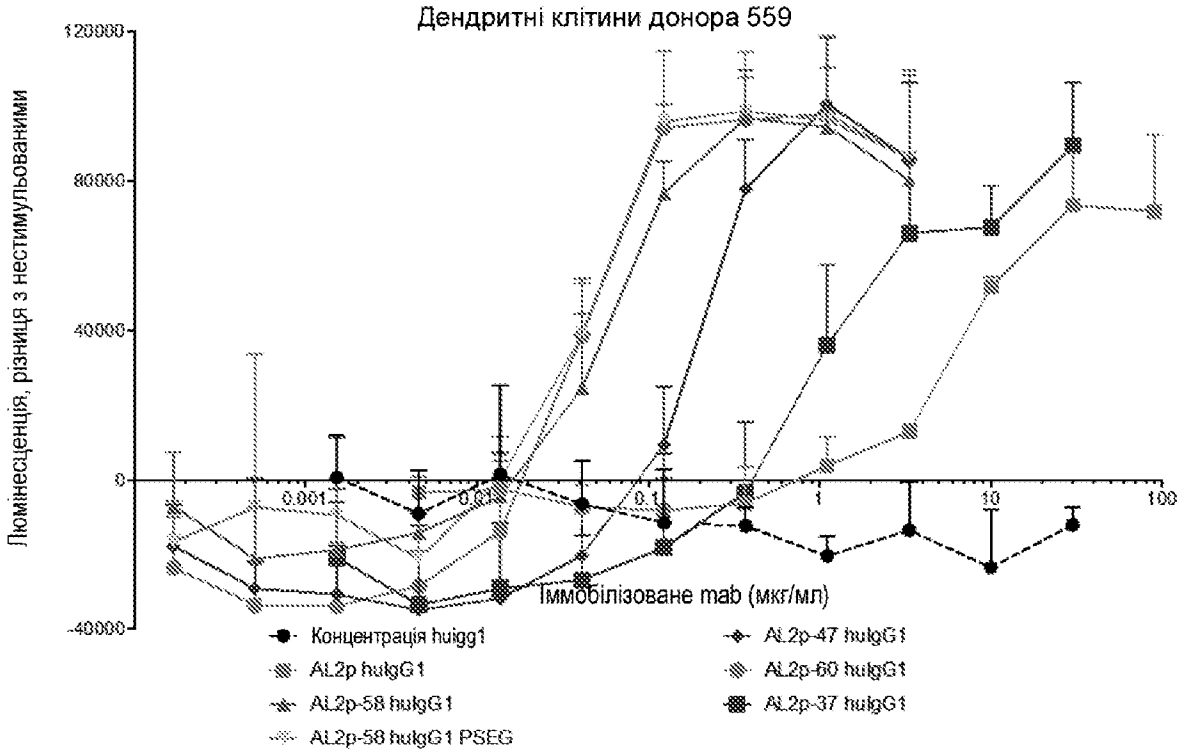
Фіг. 7C


Strem2, нг/мл
8000
6000
4000
2000
300
200
100
0
0
5
10
15
День
Контрольний igg
T21-9
AL2p

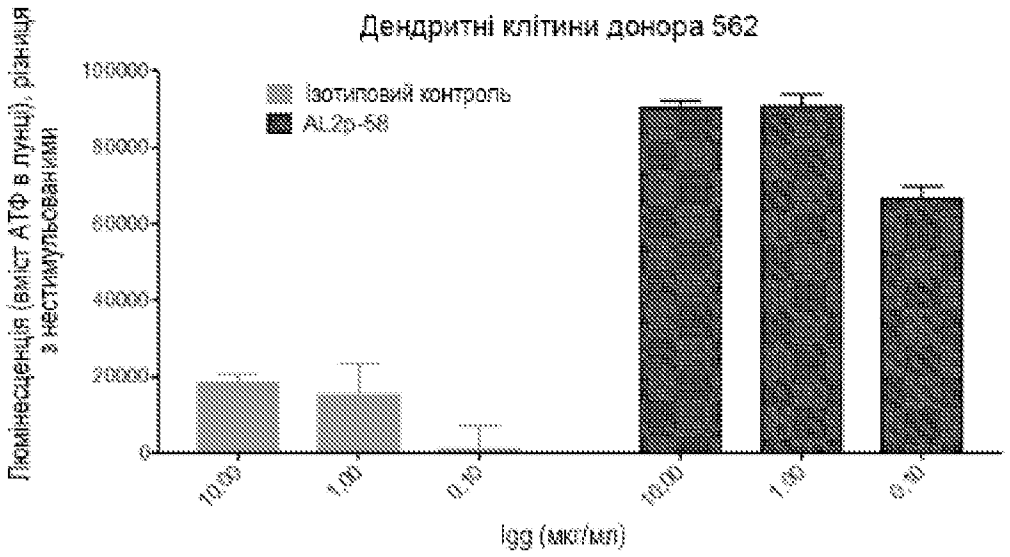
Фіг. 7D


Макрофаги донора 559
Люмінесценція, різниця з нестимульованими
100000
80000
60000
40000
20000
0
-20000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Іммобілізоване mab (мкг/мл)
Концентрація huigg1
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

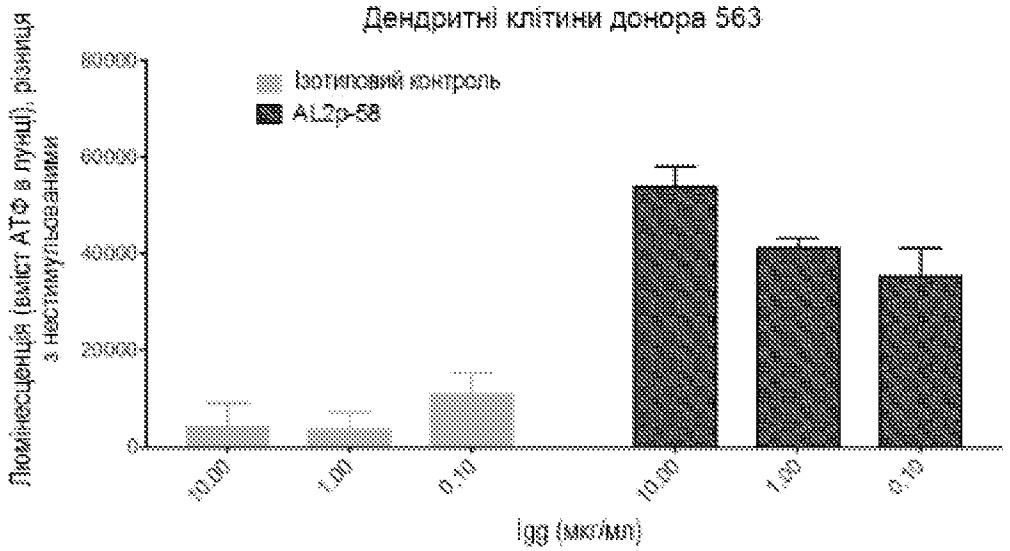
Фіг. 8A


Дендритні клітини донора 559
Люмінесценція, різниця з нестимульованими
120000
80000
40000
0
-40000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Іммобілізоване mab (мкг/мл)
Концентрація huigg1
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

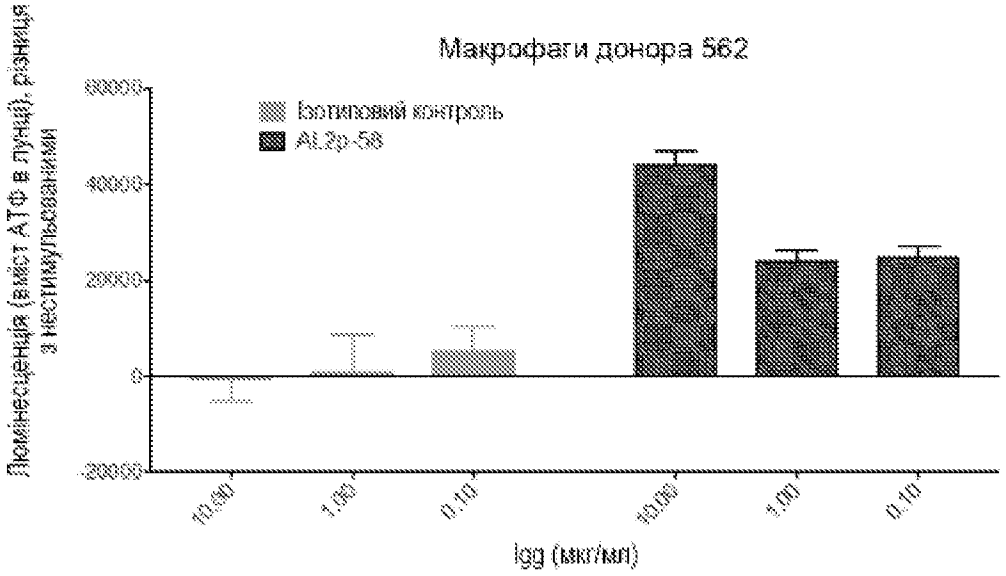
Фіг. 8B


Дендритні клітини донора 562
Ізотиповий контроль
AL2p-58
Люмінесценція (вміст АТФ в лунці), різниця з нестимульованими
100000
80000
60000
40000
20000
0
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
Igg (мкг/мл)

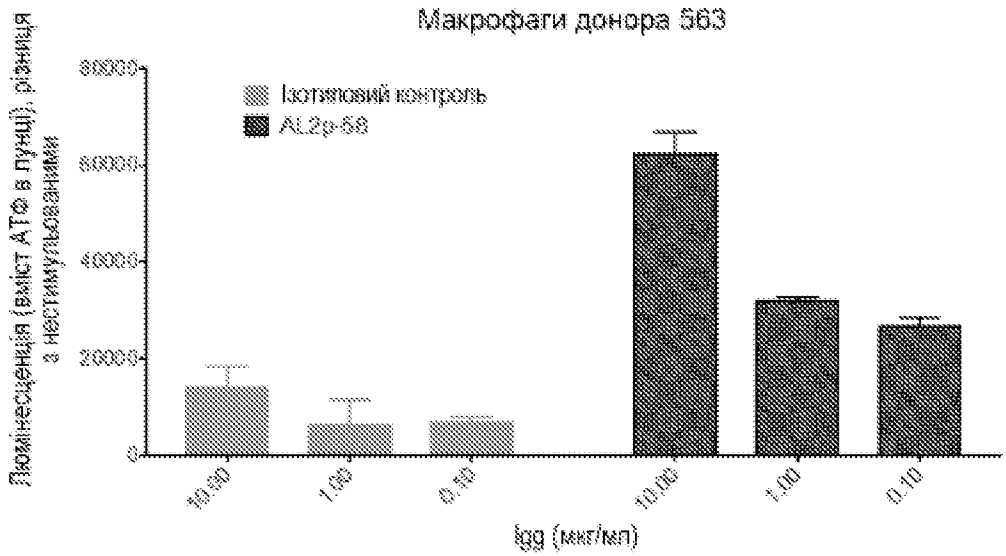
Фіг. 8C


Дендритні клітини донора 563
Ізотиповий контроль
AL2p-58
Люмінесценція (вміст АТФ в лунці), різниця з нестимульованими
80000
60000
40000
20000
0
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
Igg (мкг/мл)

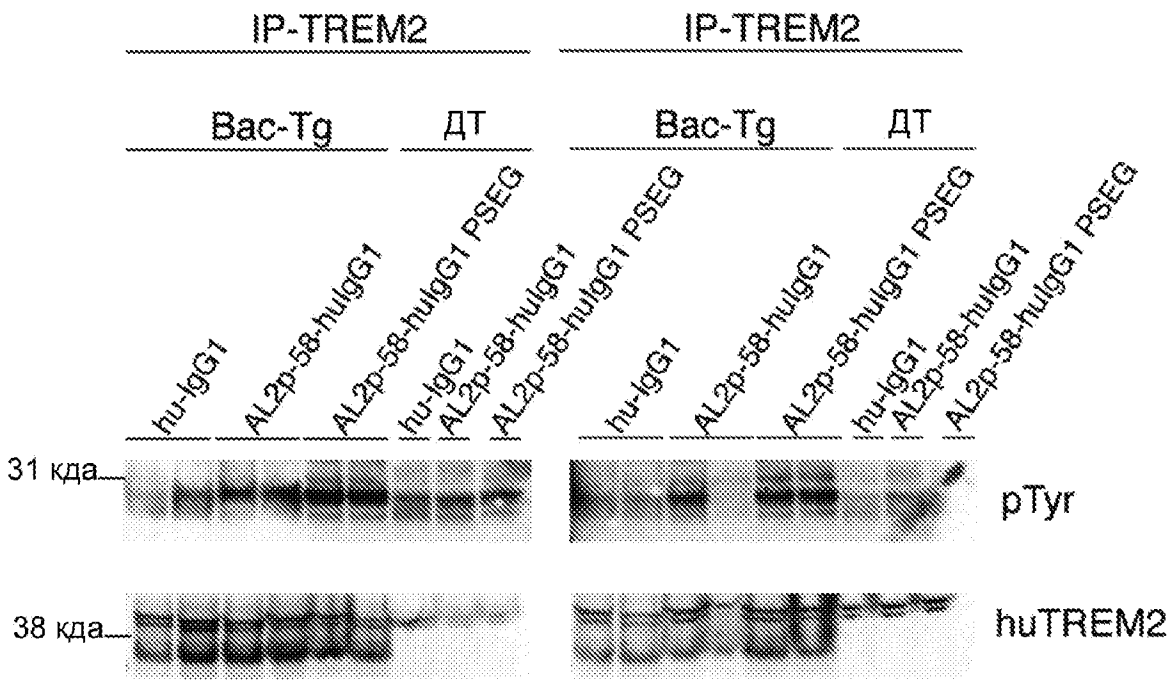
Фіг. 8D


Макрофаги донора 562
Ізотиповий контроль
AL2p-58
Люмінесценція (вміст АТФ в лунці), різниця з нестимульованими
60000
40000
20000
0
-20000
10.00
1.00
0.10
10.00
1.00
0.10
Igg (мкг/мл)

Фіг. 8E


Макрофаги донора 563
Ізотиповий контроль
AL2p-58
Люмінесценція (вміст АТФ в лунці), різниця з нестимульованими
80000
60000
40000
20000
0
10.00
1.00
0.10
10.00
1.00
0.10
Igg (мкг/мл)

Фіг. 8F



Фіг. 9

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601