

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 982**

51 Int. Cl.:

**C07K 16/28** (2006.01)

**A61K 39/395** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2018** **PCT/US2018/045068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019** **WO19028292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2018** **E 18759461 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2023** **EP 3601358**

54 Título: **Anticuerpos anti-TREM2 y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**03.08.2017 US 201762541019 P**  
**27.02.2018 US 201862636095 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2023**

73 Titular/es:

**ALECTOR LLC (100.0%)**  
**131 Oyster Point Boulevard, Suite 600**  
**South San Francisco CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**SCHWABE, TINA;**  
**BROWN, ERIC;**  
**KONG, PHILIP;**  
**TASSI, ILARIA;**  
**LEE, SEUNG-JOO;**  
**ROSENTHAL, ARNON;**  
**PEJCHAL, ROBERT y**  
**NIELSON, NELS P.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 952 982 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Anticuerpos anti-TREM2 y métodos de uso de los mismos

**5 Campo de la presente descripción**

La presente descripción se refiere a anticuerpos anti-TREM2 y los usos terapéuticos de dichos anticuerpos.

**Antecedentes de la presente descripción**

10

El receptor de activación expresado en células mieloides 2 (TREM2) es un receptor similar a la inmunoglobulina que se expresa, por ejemplo, en células de linaje mieloide.

15

La actividad de TREM2 se ha visto implicada en enfermedades, trastornos y afecciones, tales como demencia frontotemporal (FTD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus/lesión cerebral isquémica, esclerosis múltiple y enfermedad de Nasu-Hakola (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; y Hsieh, CL et al., (2009) J Neurochem 109: 1144-1156; Malm, TM et al., Neurotherapeutics. 18 de noviembre de 2014; Paloneva, J et al., (2002) Am J Hum Genet 71: 656-662; y 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; y Neumann, H et al., (2013) N Engl J Med 368: 182-184; y Wang Y, Cell. 2015; 160(6):1061-71).

25

Por consiguiente, existe una necesidad de anticuerpos terapéuticos anti-TREM2 para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociados con una disminución de la actividad de TREM2. La patente internacional WO2017/062672 describe el anticuerpo anti-TREM2 de ratón AL2p, también conocido como 9F5 y 9F5a. En la patente internacional WO2016/023019 se describen otros anticuerpos anti-TREM2.

**Compendio de la presente descripción**

30

La invención en la presente memoria es como se describe en las reivindicaciones.

35

La presente descripción se dirige generalmente a composiciones que incluyen anticuerpos, p. ej., anticuerpos monoclonales, quiméricos, humanizados, fragmentos de anticuerpos, etc., que se unen específicamente a una proteína TREM2, p. ej., una TREM2 de mamífero (p. ej., cualquier mamífero no humano) o TREM2 humana, y a métodos para utilizar estas composiciones.

40

Determinados aspectos de la presente descripción se basan, al menos parcialmente, en la identificación de anticuerpos anti-TREM2 con una mejor afinidad y características funcionales. De forma sorprendente, las características funcionales de los anticuerpos anti-TREM2 no fueron previsibles a partir del aumento de la afinidad. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a TREM2 tanto de humano como de mono cynomolgus con una afinidad que es al menos 1 vez mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56 (p. ej., anticuerpo AL2p-h50); un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103 (p. ej., anticuerpo AL2p-h77); y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120 (p. ej., anticuerpo AL2). Algunos anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a células inmunitarias humanas primarias con una afinidad que es al menos 10 veces mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. Algunos anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se agrupan y activan la señalización de TREM2 en una cantidad que es al menos alrededor de 1 vez mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103.

65

NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. Algunos anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* hasta un grado que es mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción también pueden tener mejores semividas *in vivo*. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción también pueden disminuir los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo*. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción también pueden disminuir la TREM2 soluble. En algunas realizaciones, la TREM2 soluble disminuye alrededor de 10, 20, 30, 40, 50 o 60%.

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un anticuerpo que se une a una proteína TREM2, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde (a) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108; o (b) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 59; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112.

En algunas realizaciones: (a) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108; o (b) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 146-156. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 153. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 154. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 198-205; y/o una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 214-215. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO 198 y 199; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 200 y 201; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 202 y 203; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 204 y 205; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215.

Otros aspectos de la presente descripción se refieren a un anticuerpo que se une a una proteína TREM2, en donde el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 198-205 y/o una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 214-215. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 198 y 199; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ

ID NO: 200 y 201; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 202 y 203; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 215. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 204 y 205; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 215.

En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es de la clase IgG, la clase IgM o la clase IgA. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es de la clase IgG y tiene un isotipo de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo comprende una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc en una posición de residuo seleccionada del grupo que consiste en: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y y cualquier combinación de los mismos, en donde la numeración de los residuos es según la numeración de EU o Kabat. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes: (a) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (b) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (c) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (d) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (e) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (f) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (g) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (h) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones S267E y L328F, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (i) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición C127S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (j) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E345R, E430G y S440Y, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; o (k) la región Fc comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 146-156. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 146. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 147. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 148. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 149. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 151. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 152. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 153. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 154. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 155. En algunas realizaciones, la región Fc comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 156.

En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, la proteína TREM2 es una proteína humana. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, la proteína TREM2 es una proteína de tipo silvestre. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, la proteína TREM2 es una variante que existe de manera natural. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas que se seleccionan del grupo que consiste en TREM2 humana, una variante que existe de manera natural de TREM2 humana y una variante de enfermedad de la TREM2 humana, y opcionalmente, en donde el fragmento de anticuerpo se reticula a un segundo fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas que se seleccionan del grupo que consiste en TREM2 humana, una variante que existe de forma natural de TREM2 humana y una variante de enfermedad de la TREM2 humana. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el fragmento es un fragmento Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv o scFv. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones que pueden combinarse

con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado.

En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que reconoce un primer antígeno y un segundo antígeno, en donde el primer antígeno es TREM2 humana o una variante que existe de forma natural de la misma, y el segundo antígeno es: (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica; (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado del grupo que consiste en receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR), proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), receptor de la toxina de difteria, CRM197, un anticuerpo de dominio sencillo de llama, TMEM 30(A), un dominio de transducción de proteína, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido poliarginina, un angiopéptido y ANG1005; (c) un agente que provoca enfermedades seleccionado del grupo que consiste en proteínas o péptidos que provocan enfermedades o, ácidos nucleicos que provocan enfermedades, en donde los ácidos nucleicos que provocan enfermedades son ARN de expansión de repeticiones GGCCCC (G2C4) antisentido, las proteínas que provocan enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en beta amiloide, beta amiloide oligomérica, placas beta amiloides, proteína precursora amiloide o fragmentos de los mismos, Tau, IAPP, sinucleína alfa, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición dipeptídica (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR); (d) ligandos y/o proteínas expresados en células inmunitarias, donde los ligandos y/o proteínas se seleccionan del grupo que consiste en 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 y fosfatidilserina; y (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se une específicamente tanto a TREM2 humana como a TREM2 de mono cynomolgus. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo tiene una constante de disociación ( $K_D$ ) para la TREM2 humana y/o TREM2 de mono cynomolgus que es al menos 1 vez menor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; o al menos 1 vez menor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo tiene una constante de disociación ( $K_D$ ) para la TREM2 humana que oscila de aproximadamente 9  $\mu$ M a aproximadamente 100 pM, o menor que 100 pM, donde la  $K_D$  se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo tiene una constante de disociación ( $K_D$ ) para la TREM2 de mono cynomolgus que oscila de 50 nM a 100 pM, o menor que 100 pM, en donde la  $K_D$  se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se une a células inmunitarias humanas primarias con una afinidad al menos 10 veces mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; o al menos 10 veces mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se agrupa y activa la señalización de TREM2 en una cantidad al menos 1 vez mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; o al menos 1 vez mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo aumenta la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* en una medida mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; o que es mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo tiene una semivida *in vivo* menor que la de un anticuerpo IgG1 humano de control. En algunas realizaciones que pueden

combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo disminuye los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* una cantidad que es al menos 25% mayor que la de un anticuerpo IgG1 humano de control. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo disminuye los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* bloqueando la escisión, inhibiendo una o más metaloproteasas y/o induciendo la internalización. En algunas realizaciones, el TREM2 soluble disminuye aproximadamente cualquiera de 10, 20, 30, 40 o 50%. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo compete con uno o más anticuerpos que se seleccionan del grupo que consiste en 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, y cualquier combinación de estos por la unión a TREM2. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en: 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 y AL2p-h90. En algunas realizaciones que pueden combinarse con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se une a uno o más aminoácidos dentro de los residuos de aminoácido 149-157 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones que se pueden combinar con cualquiera de las realizaciones precedentes, el anticuerpo se une a uno o más residuos de aminoácidos que se seleccionan del grupo que consiste en E151, D152 y E156 de la SEQ ID NO: 1.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo de cualquiera de las realizaciones precedentes. Según un tercer aspecto de la invención, se proporciona un vector que comprende el ácido nucleico de cualquiera de las realizaciones precedentes. Según un cuarto aspecto de la invención, se proporciona una célula huésped aislada que comprende el vector de cualquiera de las realizaciones precedentes. Según un quinto aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un anticuerpo se une a TREM2, que comprende cultivar la célula de cualquiera de las realizaciones precedentes, de forma que se produzca el anticuerpo. En algunas realizaciones, el método comprende además la recuperación del anticuerpo producido por la célula. Según un sexto aspecto de la invención, se proporciona un anticuerpo aislado que se une a TREM2 producido mediante el método de cualquiera de las realizaciones precedentes. Según un séptimo aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las realizaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un octavo aspecto de la invención, se proporciona un anticuerpo para el uso en un método para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que padezca una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada del grupo que consiste en demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo, pérdida de la memoria, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple, colitis crónica, colitis ulcerosa y cáncer, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de las realizaciones precedentes. En algunas realizaciones, la enfermedad, trastorno o lesión es enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región Fc, en donde el anticuerpo comprende una sustitución de aminoácido en la posición E430G y una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc, en una posición de residuo seleccionada del grupo que consiste en: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S y cualquier combinación de las mismas, en donde la numeración de los residuos es según la numeración de EU o Kabat. En algunas realizaciones: (a) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (b) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (c) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (d) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (e) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la

numeración de EU; (f) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; (g) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; o (h) la región Fc comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 146-156. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc aumenta la acumulación sin activar el complemento en comparación con un anticuerpo correspondiente que comprende una región Fc que no comprende las sustituciones de aminoácidos. En algunas realizaciones, el anticuerpo induce una o más actividades de un objetivo unido específicamente al anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a TREM2. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

#### Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A muestra una mayor actividad agonista de los anticuerpos anti-TREM2 con variante de Fc. Actividad de luciferasa después de 6 h de cultivo con variantes de Fc de un anticuerpo anti-TREM2. La FIG. 1B muestra una mayor actividad agonista de los anticuerpos anti-TREM2 con variante de Fc. Actividad de luciferasa después de 6 h de cocultivo de anticuerpos con variante de Fc con células indicadoras BWZ y células THP-1 en una relación 1:1.

La FIG. 2A muestra una deposición de C3b inducida mediante anticuerpos anti-TREM2 con variante de Fc. Cambio múltiplo del depósito de C3b en la línea celular TREM2 que expresa HEK mediante variantes de Fc AL2p con respecto al anticuerpo de control de isotipo de IgG1 humano a 10 µg/mL. La FIG. 2B muestra una deposición de C3b inducida mediante anticuerpos anti-TREM2 con variante de Fc. Cambio múltiplo de la deposición de C3b mediante variantes maduras con afinidad a AL2p con las mutaciones de Fc enumeradas con respecto a su variante de Fc de IgG1 parental.

La FIG. 3A muestra una mayor actividad de los anticuerpos anti-TREM2 solubles. La FIG. 3B muestra una mayor actividad de los anticuerpos anti-TREM2 unidos a la placa. La FIG. 3C muestra la actividad indicadora de anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad unidos a la placa a 5 µg/ml (barras grises) en comparación con los clones de anticuerpo humanizado parental AL2p-h50 (h50), anticuerpo humanizado parental AL2p-77 (h77) y anticuerpo murino parental AL2p (AL2p mslgG1 parental) (barras negras). Los clones en las barras grises con delineado negro representan la variante de anticuerpo AL2p-h50 que contiene distintas sustituciones de aminoácidos.

La FIG. 4A muestra una mayor actividad de los anticuerpos anti-TREM2 solubles. La FIG. 4B muestra una mayor actividad de los anticuerpos anti-TREM2 unidos a la placa.

La FIG. 5A muestra sTREM2 secretados durante 48h por células dendríticas humanas primarias del donante 534 tras su incubación con anticuerpos anti-TREM2 o de control. La FIG. 5B muestra sTREM2 secretado durante 48h por células dendríticas humanas primarias del donante 535 tras su incubación con anticuerpos anti-TREM2 o de control.

La FIG. 6A muestra que no hay ningún cambio en el número de células tras la incubación de células dendríticas humanas primarias del donante 534 con anticuerpos anti-TREM2 o de control. La FIG. 6B muestra que no hay ningún cambio en el número de células tras la incubación de células dendríticas humanas primarias del donante 535 con anticuerpos anti-TREM2 o de control.

La FIG. 7A muestra los sTREM2 en plasma como % de los niveles de referencia tras una inyección individual de 15 mg/kg de los anticuerpos TREM2 AL2p-47 hulgG1, AL2p-47 hulgG1 ASPSEG, AL2p-58 hulgG1 o hulgG1 de control. La FIG. 7B muestra los sTREM2 en plasma como % de los niveles de referencia tras una inyección individual de 15 mg/kg de los anticuerpos TREM2 AL2p-58 hulgG1, AL2p-58 hulgG1 PSEG o hulgG1 de

control. La FIG. 7C muestra los sTREM2 en plasma como % de los niveles de referencia tras una inyección individual de 15 mg/kg de los anticuerpos TREM2 AL2p-61 hulgG1 PSEG, AL2p-47 hulgG1, AL2p-58 hulgG1 o hulgG1 de control. La FIG. 7D muestra las sTREM2 en plasma en ng/ml tras una inyección individual de 20 mg/kg de los anticuerpos TREM2 AL2p mslgG1, T21-9 mslgG1 o mslgG1 de control.

La FIG. 8A y la FIG. 8B representan una mayor viabilidad (como aumento de ATP celular) tras la estimulación de macrófagos humanos primarios (FIG. 8A) o células dendríticas primarias humanas (FIG. 8B) de un donante con anticuerpos TREM2 unidos a la placa frente a IgG de control durante 48 horas. La FIG. 8C, la FIG. 8D, la FIG. 8E y la FIG. 8F representan una mayor viabilidad (como aumento de ATP celular) tras la estimulación de células dendríticas humanas primarias de dos donantes (FIG. 8C y FIG. 8D) o macrófagos humanos primarios de dos donantes (FIG. 8E y FIG. 8F) con AL2p-58 hulgG1 soluble frente a IgG1 humana de control durante 48 horas.

La FIG. 9 muestra un análisis de transferencia Western de fosforilación Dap12 en macrófagos peritoneales tras tratamiento de ratones WT o TREM2 Bac-Tg con AL2p-58 hulgG1, AL2p-58 hulgG1 PSEG o hulgG1 de control. Los lisados celulares se inmunoprecipitaron con anti-TREM2; los conjuntos superiores de bandas muestran una tinción con un anticuerpo de fosfotirosina y los conjuntos inferiores muestran niveles totales de TREM2 humana.

## Descripción detallada de la presente descripción

### Técnicas generales

Las técnicas y los procedimientos descritos o indicados en la presente memoria son generalmente bien entendidos y normalmente empleados por los expertos en la técnica utilizando metodología convencional, tal como, por ejemplo, las metodologías ampliamente utilizadas descritas en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3ª edición (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); la serie *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.); *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames y G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow y Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, y *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 y P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths y D.G. Newell, eds., 1993-8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir y C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller y 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 y 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 y C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow y D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *The Antibodies* (M. Zanetti y J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); y *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B. Lippincott Company, 1993).

### Definiciones

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “que previene” incluye proporcionar profilaxis con respecto a la aparición o reaparición de una enfermedad, trastorno o afección particular en un individuo. Un individuo puede estar predispuesto, ser susceptible a una enfermedad, trastorno o afección particular, o en riesgo de desarrollar dicha enfermedad, trastorno o afección, pero aún no ha recibido un diagnóstico de la enfermedad, trastorno o afección.

Como se utiliza en la presente memoria, un individuo “en riesgo” de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección particular puede tener o no tener una enfermedad o síntomas de la enfermedad detectables, y puede o no haber presentado la enfermedad o síntomas de la enfermedad detectables antes de los métodos de tratamiento descritos en la presente memoria. “En riesgo” indica que un individuo presenta uno o más factores de riesgo, los cuales son parámetros medibles que correlacionan con el desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección particular, tal como se conoce en la técnica. Un individuo con uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección particular que un individuo sin uno o más de estos factores de riesgo.

Como se utiliza en la presente memoria, el término “tratamiento” hace referencia a la intervención clínica diseñada para alterar la evolución natural del individuo que se trata durante el transcurso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la reducción de la velocidad de progresión, la mejora o mitigación del estado patológico y la remisión o el pronóstico mejorado de una enfermedad, trastorno o afección particular. Un individuo “se trata” de forma exitosa, por ejemplo, si se mitigan o eliminan uno o más síntomas



asociados con una enfermedad, trastorno o afección particular.

Una "cantidad eficaz" hace referencia a al menos una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para alcanzar el resultado profiláctico o terapéutico deseado. Una cantidad eficaz puede proporcionarse en una o más administraciones. Una cantidad eficaz de la presente memoria puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, edad, sexo y peso del individuo, y la capacidad del tratamiento de producir una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz también es una cantidad en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento se ve superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Para uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como la eliminación o reducción del riesgo, disminución de la gravedad o retraso del inicio de la enfermedad, incluidos los síntomas bioquímicos, histológicos y/o conductuales de la enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios presentes durante el desarrollo de la enfermedad. Para uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como la disminución de uno o más síntomas que resultan de la enfermedad, aumento de la calidad de vida de quienes padecen la enfermedad, disminución de la dosis de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, potenciación del efecto de otro medicamento tal como mediante direccionamiento, retraso de la progresión de la enfermedad y/o prolongación de la supervivencia. Una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para lograr un tratamiento profiláctico o terapéutico ya sea de forma directa o indirecta. Como se comprende en el contexto clínico, una cantidad eficaz de un fármaco, compuesto o composición farmacéutica puede lograrse o no en conjunto con otro fármaco, compuesto o composición farmacéutica. Por lo tanto, una "cantidad eficaz" puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y un único agente puede considerarse suministrado en una cantidad eficaz si, junto con uno o más agentes adicionales, puede lograrse o se logra un resultado deseable.

Un "individuo", a los efectos del tratamiento, prevención o reducción del riesgo, hace referencia a cualquier animal clasificado como mamífero, incluidos seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoológico, animales utilizados en deportes o mascotas, tales como perros, caballos, conejos, ganado, cerdos, hámsteres, jerbos, ratones, hurones, ratas, gatos y similares. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

Como se utiliza en la presente memoria, la administración "en conjunto" con otro compuesto o composición incluye la administración simultánea y/o la administración en momentos diferentes. La administración en conjunto también abarca la administración como una coformulación o la administración como composiciones independientes, lo que incluye frecuencias o intervalos de dosificación distintos, y el uso de la misma vía de administración o vías diferentes de administración.

En la presente memoria, el término "inmunoglobulina" (Ig) se utiliza de manera intercambiable con "anticuerpo". En la presente memoria, el término "anticuerpo" se utiliza en su sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., anticuerpos biespecíficos) formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos, siempre y cuando presenten la actividad biológica deseada.

La unidad básica de anticuerpos de 4 cadenas es una glicoproteína heterotetramérica compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. El emparejamiento de una  $V_H$  y  $V_L$  forma un único sitio de unión al antígeno. Para la estructura y propiedades de las diferentes clases de anticuerpos, véase, p. ej., Basic and Clinical Immunology, 8ª edición, Daniel P. Stites, Abba I. Terr y Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, página 71 y capítulo 6.

La cadena L de cualquier especie de vertebrados puede asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, denominados kappa ("κ") y lambda ("λ"), en base a las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. Dependiendo de la secuencia de aminoácidos del dominio constante de sus cadenas pesadas (CH), las inmunoglobulinas pueden asignarse a diferentes clases o isotipos. Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG y IgM, que tienen cadenas pesadas denominadas alfa ("α"), delta ("δ"), épsilon ("ε"), gamma ("γ") y mu ("μ"), respectivamente. Las clases γ y α se dividen adicionalmente en subclases (isotipos) en base a diferencias relativamente menores en la función y secuencia de CH, p. ej., los seres humanos expresan las siguientes subclases: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2. Las estructuras de las subunidades y las configuraciones tridimensionales de diferentes clases de inmunoglobulinas son bien conocidas y se describen de forma general, por ejemplo, en Abbas et al., Cellular and Molecular Immunology, 4ª ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

Los "anticuerpos nativos" son generalmente glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150.000 Dalton, compuestas por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un enlace disulfuro covalente, mientras que la cantidad de uniones disulfuro varía entre las cadenas pesadas de distintos isotipos de inmunoglobulina. Cada cadena pesada y ligera también tiene puentes disulfuro intracatenarios separados de forma regular. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable ( $V_H$ ) seguido por una cantidad de dominios constantes. Cada

cadena ligera tiene un dominio variable ( $V_L$ ) en un extremo y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Se cree que los residuos particulares de aminoácidos forman una interfaz entre los dominios variables de cadena ligera y cadena pesada.

Un anticuerpo "aislado", tal como un anticuerpo anti-TREM2 aislado de la presente descripción, es uno que se ha identificado, separado y/o recuperado de un componente de su entorno de producción (p. ej., de forma natural o recombinante). Preferiblemente, el polipéptido aislado se encuentra libre de asociación con todos los demás componentes contaminantes de su entorno de producción. Los componentes contaminantes de su entorno de producción, tal como aquellos que resultan de las células transfectadas recombinantes, son materiales que típicamente interferirían con los usos de investigación, diagnóstico o terapéuticos para el anticuerpo, y pueden incluir enzimas, hormonas y otros solutos proteicos o no proteicos. En realizaciones preferidas, el polipéptido se purificará: (1) hasta más de 95% en peso del anticuerpo como se determina, por ejemplo, mediante el método de Lowry y, en algunas realizaciones, hasta más de 99% en peso; (2) hasta un grado suficiente para obtener al menos 15 residuos de la secuencia de aminoácidos interna o N terminal mediante el uso de un secuenciador de taza giratoria, o (3) hasta la homogeneidad mediante SDS-PAGE en condiciones no reductoras o reductoras utilizando la tinción con azul de Coomassie o, preferiblemente, plata. El anticuerpo aislado incluye el anticuerpo *in situ* dentro de linfocitos T recombinantes, ya que al menos un componente del entorno natural del anticuerpo no estará presente. Sin embargo, normalmente, un polipéptido o anticuerpo aislado se preparará mediante al menos una etapa de purificación.

La "región variable" o "dominio variable" de un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, hace referencia a los dominios amino-terminales de la cadena pesada o ligera del anticuerpo. Se puede denominar a los dominios variables de la cadena pesada y cadena ligera como " $V_H$ " y " $V_L$ ", respectivamente. Estos dominios generalmente son las partes más variables del anticuerpo (con respecto a otros anticuerpos de la misma clase) y contienen los sitios de unión al antígeno.

El término "variable" hace referencia al hecho de que determinados segmentos de los dominios variables difieren en gran medida en su secuencia entre los anticuerpos, tales como los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción. El dominio V media la unión al antígeno y define la especificidad de un anticuerpo particular para su antígeno particular. No obstante, la variabilidad no se distribuye de manera uniforme en la extensión total de los dominios variables. En cambio, se concentra en tres segmentos denominados regiones hipervariables (HVR, por sus siglas en inglés) tanto en los dominios variables de cadena ligera como en los de cadena pesada. Las partes más conservadas de los dominios variables se denominan regiones de marco (FR, por sus siglas en inglés). Cada uno de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera nativas comprende cuatro regiones FR, y adopta en gran medida una configuración de lámina beta, conectada por tres HVR, que forman bucles que conectan y, en algunos casos, forman parte de la estructura de lámina beta. Las HVR de cada cadena se mantienen juntas y cercanas mediante las regiones FR y, con las HVR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión al antígeno de los anticuerpos (véase Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*, quinta edición, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Los dominios constantes no están implicados directamente en la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero presentan varias funciones efectoras, tal como la participación del anticuerpo en la toxicidad celular dependiente del anticuerpo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "anticuerpo monoclonal" hace referencia a un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 monoclonal de la presente descripción, obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos a excepción de posibles modificaciones postraduccionales y/o mutaciones de origen natural (p. ej., isomerizaciones, amidaciones, etc.) que pueden estar presentes en cantidades pequeñas. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, y se dirigen contra un único sitio antigénico. En contraposición a las preparaciones de anticuerpos policlonales, que típicamente incluyen distintos anticuerpos dirigidos contra distintos determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un determinante único en el antígeno. Además de su especificidad, los anticuerpos monoclonales son ventajosos porque los sintetiza el cultivo de hibridomas y no están contaminados por otras inmunoglobulinas. El modificador "monoclonal" indica el carácter del anticuerpo como obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea y no debe interpretarse que requiere la producción del anticuerpo mediante ningún método en particular. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales a utilizar de acuerdo con la presente invención pueden elaborarse mediante una variedad de técnicas, que incluyen, por ejemplo, el método de hibridoma (p. ej., Kohler y 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, 2ª ed. 1988); Hammerling et al., en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), métodos de ADN recombinante (véase, p. ej., la patente estadounidense n° 4.816.567), tecnologías de expresión en fagos (véase, p. ej., 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); y Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004), tecnologías de presentación de levadura (véase, p. ej., las patentes internacionales WO2009/036379A2; WO2010105256;

WO2012009568, y Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013) y tecnologías para producir anticuerpos humanos o similares a los humanos en animales que tienen una parte o la totalidad de los loci de inmunoglobulina humana o genes que codifican las secuencias de inmunoglobulina humana (véase, p. ej., las patentes internacionales 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); patentes estadounidenses n° 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; y 5.661.016; 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); y Lonberg y Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93 (1995).

Los términos "anticuerpo de longitud completa", "anticuerpo intacto" o "anticuerpo completo" se utilizan de forma intercambiable para hacer referencia a un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, en su forma sustancialmente intacta, en contraposición a un fragmento de anticuerpo. Específicamente, los anticuerpos completos incluyen aquellos con cadena pesada y ligera que incluyen una región Fc. Los dominios constantes pueden ser dominios constantes de una secuencia nativa (p. ej., dominios constantes de una secuencia nativa humana) o variantes de secuencia de aminoácidos de los mismos. En algunos casos, el anticuerpo intacto puede tener una o más funciones efectoras.

Un "fragmento de anticuerpo" comprende una parte de un anticuerpo intacto, preferentemente la región variable y/o de unión al antígeno del anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales (véase la patente estadounidense 5.641.870, Ejemplo 2; Zapata et al., Protein Eng. 8(10):1057-1062 (1995)); moléculas de anticuerpo de cadena simple y anticuerpos multispecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La digestión de papaína de los anticuerpos, tales como los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, produce dos fragmentos idénticos de unión al antígeno, denominados fragmentos "Fab" y un fragmento "Fc" residual, cuya denominación refleja la capacidad de cristalizarse con facilidad. El fragmento Fab consiste en un cadena L completa junto con el dominio de región variable de la cadena H (V<sub>H</sub>) y el primer dominio constante de una cadena pesada (C<sub>H1</sub>). Cada fragmento Fab es monovalente con respecto a la unión al antígeno, es decir, tiene un único sitio de unión al antígeno. El tratamiento de un anticuerpo con pepsina produce un único fragmento F(ab')<sub>2</sub> grande que corresponde aproximadamente a dos fragmentos Fab enlazados por disulfuro que tienen distinta actividad de unión al antígeno y que mantienen la capacidad de reticular antígenos. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab en que tienen algunos residuos adicionales en el extremo carboxi del dominio C<sub>H1</sub> que incluyen una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación en la presente memoria para el Fab' en que el o los residuos de cisteína de los dominios constantes portan un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')<sub>2</sub> se produjeron originalmente como pares de fragmentos Fab' que tienen cisteínas bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpo.

El fragmento Fc comprende las partes de extremo carboxi de ambas cadenas H que se mantienen juntas mediante disulfuros. Las funciones efectoras de los anticuerpos se determinan mediante las secuencias de la región Fc, la región que también es reconocida por los receptores de Fc (FcR) que se encuentran en determinados tipos de células.

"Fv" es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento y de unión al antígeno. Este fragmento consiste en un dímero de un dominio de región variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación estrecha no covalente. A partir del pliegue de estos dos dominios surgen seis bucles hipervariables (3 bucles cada una de las cadenas H y L) que contribuyen a los residuos de aminoácidos para la unión al antígeno y le confieren al anticuerpo una especificidad de unión al antígeno. Sin embargo, incluso un único dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende solo tres HVR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque a una afinidad menor que todo el sitio de unión.

"Fv de cadena simple", abreviado también como "sFv" o "scFv", son fragmentos de anticuerpos que comprenden los dominios de anticuerpo V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> conectados en una única cadena de polipéptidos. Preferiblemente, los polipéptidos sFv comprenden además un enlazador polipeptídico entre los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub>, que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para un resumen del sFv, véase Plückthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg y Moore eds., Springer-Verlag-3, Nueva York, págs. 269-315 (1994).

Los "fragmentos funcionales" de los anticuerpos, tales como los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, comprenden una parte de un anticuerpo intacto que generalmente incluye la región variable o de unión al antígeno del anticuerpo intacto o la región Fc de un anticuerpo que conserva o tiene modificada la capacidad de unión a FcR. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena sencilla y anticuerpos multispecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

El término “diacuerpos” hace referencia a pequeños fragmentos de anticuerpos preparados mediante la construcción de fragmentos sFv (véase el párrafo anterior) con enlazadores cortos (de alrededor de 5-10 residuos) entre los dominios  $V_H$  y  $V_L$  para lograr el emparejamiento entre cadenas pero no dentro de las cadenas de los dominios  $V$ , lo que produce un fragmento bivalente, es decir, un fragmento que tiene dos sitios de unión al antígeno. Los diacuerpos biespecíficos son heterodímeros de dos fragmentos sFv “de cruzamiento” en los que los dominios  $V_H$  y  $V_L$  de los dos anticuerpos están presentes en distintas cadenas de polipéptidos. Los diacuerpos se describen en mayor detalle, por ejemplo, en los documentos EP 404.097; WO 93/11161; Hollinger et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 90:6444-48 (1993).

Como se utiliza en la presente memoria, un “anticuerpo quimérico” hace referencia a un anticuerpo (inmunoglobulina), tal como un anticuerpo anti-TREM2 quimérico de la presente descripción, en que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes de anticuerpos derivados de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de las cadenas son idénticas u homólogas a secuencias correspondientes de anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre y cuando presenten la actividad biológica deseada (patente estadounidense nº 4.816.567, Morrison et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 81:6851-55 (1984)). Los anticuerpos quiméricos de interés en la presente memoria incluyen anticuerpos PRIMATIZED®, en donde la región de unión al antígeno del anticuerpo se deriva de un anticuerpo producido, p. ej., mediante la inmunización de monos macacos con un antígeno de interés. Como se utiliza en la presente memoria, un “anticuerpo humanizado” se utiliza como un subconjunto de “anticuerpos quiméricos”.

Las formas “humanizadas” de anticuerpos no humanos (p. ej., murinos), tales como formas humanizadas de anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, son anticuerpos quiméricos que contienen la secuencia mínima derivada de la inmunoglobulina no humana. En una realización, un anticuerpo humanizado es una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en la cual los residuos de una HVR del receptor se reemplazan con residuos de una HVR de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como un ratón, rata, conejo o primate no humano, que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseada. En algunos casos, los residuos de FR de inmunoglobulina humana se reemplazan con residuos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se hallan en el anticuerpo receptor ni en el anticuerpo donante. Estas modificaciones pueden realizarse para refinar adicionalmente el rendimiento de los anticuerpos, tal como afinidad de unión. En general, un anticuerpo humanizado comprende sustancialmente todos de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una secuencia de inmunoglobulina no humana, y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana, aunque las regiones FR pueden incluir una o más sustituciones de residuos de FR individuales que mejoran el rendimiento del anticuerpo, tal como afinidad de unión, isomerización, inmunogenicidad y similares. La cantidad de estas sustituciones de aminoácidos en el FR no suele ser más de 6 en la cadena H, y no más de 3 en la cadena L. El anticuerpo humanizado opcionalmente comprenderá también al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. Por más detalles, véase, p. ej., Jones et al., Nature 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); y Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992). Véase también, por ejemplo, Vaswani y Hamilton, Ann. Allergy, Asthma & Immunol. 1:105-115 (1998); Harris, Biochem. Soc. Transactions 23:1035-1038 (1995); Hurlé y Gross, Curr. Op. Biotech. 5:428-433 (1994); y las patentes estadounidenses nº 6.982.321 y 7.087.409.

Un “anticuerpo humano” es uno que posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, producido por un ser humano y/o que se ha producido mediante el uso de cualquiera de las técnicas para producir anticuerpos humanos, tal como se describe en la presente memoria. Esta definición de un anticuerpo humano excluye específicamente un anticuerpo humanizado que comprende residuos de unión al antígeno no humanos. Los anticuerpos humanos pueden producirse utilizando varias técnicas conocidas en la técnica, que incluyen las bibliotecas de expresión en fagos. Hoogenboom y Winter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581 (1991). También se encuentran disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos los métodos descritos en Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., J. Immunol., 147(1):86-95 (1991). Véase también van Dijk y van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001). Los anticuerpos humanos pueden prepararse administrando el antígeno a un animal transgénico que se haya modificado para producir dichos anticuerpos como respuesta a una exposición antigénica, pero cuyos loci endógenos fueron desactivados, p. ej., xenorratones inmunizados (véase, p. ej., las patentes estadounidenses nº 6.075.181 y 6.150.584 con respecto a la tecnología XENOMOUSE™). Véase también, por ejemplo, Li et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) con respecto a los anticuerpos humanos generados mediante una tecnología de hibridoma de linfocitos B humanos. De manera alternativa, los anticuerpos humanos también pueden prepararse empleando bibliotecas de levadura y métodos como se describe, por ejemplo, en las patentes internacionales WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; y Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013).

Los términos “región hipervariable”, “HVR” o “HV”, cuando se utilizan en la presente memoria, hacen referencia

a las regiones de un dominio variable de anticuerpo, tal como el de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, que son hipervariables en su secuencia y/o forman bucles definidos estructuralmente. Generalmente, los anticuerpos comprenden seis HVR; tres en la VH (H1, H2, H3) y tres en la VL (L1, L2, L3). En anticuerpos nativos, H3 y L3 presentan la mayor diversidad de las seis HVR, y se cree que H3 en particular desempeña un papel único confiriendo una especificidad delicada a los anticuerpos. Véase, p. ej., Xu et al., Immunity 13:37-45 (2000); Johnson y Wu en Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). De hecho, los anticuerpos camélidos que existen de manera natural que consisten en una cadena pesada solamente son funcionales y estables en ausencia de una cadena ligera. Véase, p. ej., Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448 (1993) y Sheriff et al., Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996).

Una cantidad de descripciones de las HVR se utilizan y se encuentran comprendidas en la presente memoria. En algunas realizaciones, las HVR que pueden ser regiones determinantes de complementariedad (CDR) de Kabat basadas en la variabilidad de la secuencia y son las utilizadas comúnmente (Kabat et al., *supra*). En algunas realizaciones, las HVR pueden ser CDR de Chothia. Por el contrario, Chothia hace referencia a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). En algunas realizaciones, las HVR pueden ser HVR de AbM. Las HVR de AbM representan un compromiso entre las CDR de Kabat y los bucles estructurales de Chothia, y son utilizadas por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. En algunas realizaciones, las HVR pueden ser HVR “de contacto”. Las HVR “de contacto” se basan en un análisis de las estructuras cristalinas complejas disponibles. Los residuos de cada una de estas HVR se describen a continuación.

Bucle	Kabat AbM	Chothia	Contacto	
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 (numeración de Kabat)
H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (numeración de Chothia)
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

Las HVR pueden comprender “HVR extendidas”, tal como sigue: 24-36 o 24-34 (L1), 46-56 o 50-56 (L2) y 89-97 o 89-96 (L3) en la VL y 26-35 (H1), 50-65 o 49-65 (una realización preferida) (H2) y 93-102, 94-102 o 95-102 (H3) en la VH. Los residuos de dominio variable se numeran según Kabat et al., *supra*, para cada una de estas definiciones de HVR extendidas.

Los residuos “marco” o “FR” son aquellos residuos de dominio variable que no son residuos de HVR tal como se define en la presente memoria.

Las frases “numeración de residuos de dominio variable como en Kabat” o “numeración de la posición de aminoácidos como en Kabat”, y variaciones de las mismas, hacen referencia al sistema de numeración utilizado para los dominios variables de cadena pesada o los dominios variables de cadena ligera de la compilación de anticuerpos de Kabat et al., *supra*. Al utilizar este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener una cantidad menor o adicional de aminoácidos que corresponde a un acortamiento, o una inserción, en una FR o una HVR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir la inserción de un solo aminoácido (residuo 52a según Kabat) después del residuo 52 de H2 y los residuos insertados (p. ej., residuos 82a, 82b y 82c, etc. según Kabat) después del residuo 82 de FR de cadena pesada. Es posible determinar la numeración de residuos de Kabat para un anticuerpo dado mediante la alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia con numeración de Kabat “estándar”.

El sistema de numeración de Kabat se utiliza generalmente cuando se hace referencia a un residuo del dominio variable (aproximadamente los residuos 1-107 de la cadena ligera y residuos 1-113 de la cadena pesada) (p. ej., Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). Generalmente se utiliza el “sistema de numeración de EU o Kabat” o “índice EU” cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina (p. ej., el índice EU presentado en Kabat et al., *supra*). El “índice EU como en Kabat” hace referencia a la numeración de residuos del anticuerpo EU de IgG1 humana. Las referencias a los números de residuos en el dominio variable de los anticuerpos significan la numeración del residuo mediante el sistema de numeración de Kabat. Las referencias a los números de residuos en el dominio constante de los anticuerpos significan la numeración del residuo mediante el sistema de numeración de EU o Kabat (p. Ej., véase la publicación de patente estadounidense n° 2010-280227).

Como se utiliza en la presente memoria, un “marco humano aceptor” es un marco que comprende la secuencia de aminoácidos de un marco VL o VH derivado de un marco de inmunoglobulina humana o de un marco de consenso humano. Un marco humano aceptor “derivado de” un marco de inmunoglobulina humana o un marco de consenso humano puede comprender la misma secuencia de aminoácidos del mismo, o puede contener

cambios en secuencias de aminoácidos preexistentes. En algunas realizaciones, la cantidad de cambios de aminoácidos preexistentes es 10 o menos, 9 o menos, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos. Cuando están presentes cambios de aminoácidos preexistentes en una VH, es preferible que esos cambios tengan lugar solo en tres, dos o una de las posiciones 71H, 73H y 78H; por ejemplo, los residuos de aminoácidos en esas posiciones pueden ser 71A, 73T y/o 78A. En una realización, la secuencia del marco humano aceptor de VL es idéntica a la secuencia de marco de inmunoglobulina humana de VL o secuencia de marco de consenso humano.

Un “marco de consenso humano” es un marco que representa los residuos de aminoácidos que se presentan más comúnmente en una selección de secuencias de marco VL o VH de inmunoglobulina humana. Generalmente, la selección de secuencias de VL o VH de inmunoglobulina humana se realiza a partir de un subgrupo de secuencias de dominio variable. Generalmente, el subgrupo de secuencias es un subgrupo como en Kabat et al. *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Los ejemplos incluyen, para la VL, el subgrupo puede ser un subgrupo kappa I, kappa II, kappa III o kappa IV como en Kabat et al., *supra*. Adicionalmente, para la VH, el subgrupo puede ser el subgrupo I, subgrupo II o subgrupo III como en Kabat et al., *supra*.

Una “modificación de aminoácidos” en una posición específica, p. ej., de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, hace referencia a la sustitución o eliminación del residuo especificado, o la inserción de al menos un residuo de aminoácidos adyacente al residuo especificado. La inserción “adyacente” a un residuo especificado significa la inserción dentro de uno a dos residuos del mismo. La inserción puede ser en el extremo N o en el extremo C con respecto al residuo especificado. La modificación de aminoácido preferida en la presente es una sustitución.

Un anticuerpo “madurado por afinidad”, tal como un anticuerpo anti-TREM2 madurado por afinidad de la presente descripción, es uno con una o más alteraciones en una o más de sus HVR que tiene como resultado una mejora de la afinidad del anticuerpo para el antígeno, en comparación con un anticuerpo parental que carece de estas alteraciones. En una realización, un anticuerpo madurado por afinidad tiene afinidades nanomolares o incluso picomolares para el antígeno objetivo. Los anticuerpos madurados por afinidad se producen mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, Marks et al., *Bio/Technology* 10:779-783 (1992) describen la maduración por afinidad mediante transposiciones de los dominios VH y VL. La mutagénesis aleatoria de los residuos de marco y/o HVR se describe, por ejemplo, en: 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); y Hawkins et al., *J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992).

Como se utiliza en la presente, los términos “reconoce específicamente” o “se une específicamente” hacen referencia a interacciones medibles y reproducibles, tales como la atracción o la unión entre un objetivo y un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 y TREM2, que es determinante de la presencia del objetivo en presencia de una población heterogénea de moléculas que incluye moléculas biológicas. Por ejemplo, un anticuerpo tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, que se une de forma específica o preferente a un objetivo o un epítipo, es un anticuerpo que se une a este objetivo o epítipo con mayor afinidad, avidez, más fácilmente y/o con una duración mayor que a la que se une a otros objetivos u otros epítipos del objetivo. También se entiende al leer esta definición que, por ejemplo, un anticuerpo (o un resto) que se une de forma específica o preferente a un primer objetivo puede o no unirse de forma específica o preferente a un segundo objetivo. En sí, la “unión específica” o “unión preferente” no requiere necesariamente una unión exclusiva (aunque la puede incluir). Un anticuerpo que se une específicamente a un objetivo puede tener una constante de asociación de al menos aproximadamente  $10^3 \text{ M}^{-1}$  o  $10^4 \text{ M}^{-1}$ , a veces aproximadamente  $10^5 \text{ M}^{-1}$  o  $10^6 \text{ M}^{-1}$ , en otros casos aproximadamente  $10^6 \text{ M}^{-1}$  o  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , aproximadamente  $10^8 \text{ M}^{-1}$  a  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , o aproximadamente  $10^{10} \text{ M}^{-1}$  a  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ , o mayor. Puede utilizarse una variedad de formatos de inmunoensayos para seleccionar anticuerpos específicamente inmunorreactivos con una proteína particular. Por ejemplo, se utilizan de forma rutinaria inmunoensayos de ELISA de fase sólida para seleccionar anticuerpos monoclonales específicamente inmunorreactivos con una proteína. Véase, p. ej., Harlow y Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, Nueva York, para una descripción de formatos y condiciones de inmunoensayos que pueden utilizarse para determinar la inmunorreactividad específica.

Como se utiliza en la presente memoria, una “interacción” entre una proteína TREM2 y una segunda proteína abarca, sin limitación, la interacción proteína-proteína, una interacción física, una interacción química, unión, unión covalente y unión iónica. Como se utiliza en la presente memoria, un anticuerpo “inhibe la interacción” entre dos proteínas cuando el anticuerpo altera, reduce o elimina por completo una interacción entre las dos proteínas. Un anticuerpo de la presente descripción, o un fragmento del mismo, “inhibe la interacción” entre dos proteínas cuando el anticuerpo o fragmento del mismo se une a una de las dos proteínas.

Un anticuerpo “agonista” o un anticuerpo “activador” es un anticuerpo que induce (p. ej., aumenta) una o más actividades o funciones del antígeno después de que el anticuerpo se une al antígeno.

Un anticuerpo “antagonista” o un anticuerpo “bloqueador” es un anticuerpo que reduce o elimina (p. ej., disminuye) la unión del antígeno a uno o más ligandos después de que el anticuerpo se une al antígeno, y/o que reduce o elimina (p. ej., disminuye) una o más actividades o funciones del antígeno después de que el anticuerpo se une al antígeno. En algunas realizaciones, los anticuerpos antagonistas, o anticuerpos

5 bloqueadores, inhiben de forma sustancial o total la unión del antígeno a uno o más ligandos y/o una o más actividades o funciones del antígeno.

Las “funciones efectoras” del anticuerpo hacen referencia a aquellas actividades biológicas atribuibles a la región Fc (una región Fc de secuencia nativa o una región Fc de variante de secuencia de aminoácidos) de un

10 anticuerpo y varían con el isotipo del anticuerpo.

El término “región Fc” se utiliza en la presente memoria para definir una región de extremo C de una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. A pesar de que los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar, la región Fc de cadena

15 pesada de IgG humana se define normalmente de forma que se extienda desde un residuo de aminoácido en la posición Cys226, o desde Pro230, hasta su extremo carboxilo. Es posible eliminar la lisina del extremo C (residuo 447 según el sistema de numeración de EU o Kabat) de la región Fc, por ejemplo, durante la producción o purificación del anticuerpo, o mediante el diseño recombinante del ácido nucleico que codifica una cadena pesada del anticuerpo. Por consiguiente, una composición de anticuerpos intactos puede

20 comprender poblaciones de anticuerpos con todos los residuos K447 eliminados, poblaciones de anticuerpos sin residuos K447 eliminados y poblaciones de anticuerpos que tienen una mezcla de anticuerpos con y sin el residuo K447. Las regiones Fc de secuencia nativa adecuada para utilizar en los anticuerpos de la presente descripción incluyen IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 humana.

Una “región Fc de secuencia nativa” comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia de aminoácidos de una región Fc que se halla en la naturaleza. Las regiones Fc humanas de secuencia nativa incluyen una región Fc de IgG1 humana de secuencia nativa (alotipos no A y A); región Fc de IgG2 humana de secuencia nativa; región Fc de IgG3 humana de secuencia nativa; y región Fc de IgG4 humana de secuencia

25 nativa, así como variantes que existen de forma natural de las mismas.

Una “región Fc variante” comprende una secuencia de aminoácidos que difiere de la región Fc de secuencia nativa en virtud de al menos una modificación de aminoácido, preferiblemente una o más sustituciones de aminoácidos. Preferiblemente, la región Fc variante tiene al menos una sustitución de aminoácido en comparación con una región Fc de secuencia nativa o con la región Fc de un polipéptido parental, p. ej., de

35 aproximadamente una a aproximadamente diez sustituciones de aminoácidos, y preferiblemente de aproximadamente una a aproximadamente cinco sustituciones de aminoácidos en una región Fc de secuencia nativa o en la región Fc del polipéptido parental. La región Fc variante de la presente memoria poseerá preferiblemente una homología de al menos aproximadamente 80% con una región Fc de secuencia nativa y/o con una región Fc de un polipéptido parental, y más preferiblemente, una homología de al menos de

40 aproximadamente 90 % con estas, y más preferiblemente una homología de al menos alrededor de 95 % con estas.

“Receptor de Fc” o “FcR” describe un receptor que se une a la región Fc de un anticuerpo. El FcR preferido es un FcR humano de secuencia nativa. Además, un FcR preferido es uno que se une a un anticuerpo de IgG (un receptor gamma) e incluye los receptores de las subclases FcγRI, FcγRII, y FcγRIII, que incluyen variantes alélicas y formas con corte y empalme, de forma alternativa, de estos receptores, los receptores FcγRII incluyen FcγRIIA (un “receptor activador”) y FcγRIIB (un “receptor inhibidor”), que tienen secuencias de aminoácidos similares que difieren principalmente en los dominios citoplasmáticos de los mismos. El receptor activador FcγRIIA contiene un motivo de activación basado en el inmunorreceptor de tirosina (“ITAM”, por sus siglas en

50 inglés) en su dominio citoplasmático. El receptor inhibidor FcγRIIB contiene un motivo de inhibición basado en el inmunorreceptor de tirosina (“ITIM”, por sus siglas en inglés) en su dominio citoplasmático. (Véase, p. ej., M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997)). Se revisan los FcR en Ravetch y Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991); Capel et al., Immunomethods 4:25-34 (1994); y de Haas et al., J. Lab. Clin. Med. 126: 330-41 (1995). Otros FcR, incluidos los que se identifiquen en el futuro, están abarcados por el término “FcR” de la presente memoria. Los FcR también pueden aumentar la semivida en suero de los anticuerpos.

Se puede ensayar la unión a FcRn *in vivo* y la semivida en suero de polipéptidos con unión de gran afinidad al FcRn humano, p. ej., en ratones transgénicos o líneas celulares humanas transfectadas que expresan el FcRn humano, o en primates a los que se les administran los polipéptidos que tienen una región de Fc variante. La patente internacional WO 2004/42072 (Presta) describe variantes de anticuerpo con mayor o menor unión a los FcR. Véase también, p. ej., Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001).

60 Como se utilizan en la presente memoria, “porcentaje (%) de identidad de secuencia de aminoácidos” y “homología” con respecto a una secuencia de polipéptido, péptido o anticuerpo hace referencia al porcentaje de residuos de aminoácido en una secuencia candidata que son idénticos a los residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptidos o péptidos específica, después de alinear las secuencias e introducir espacios, de

65

ser necesario, para lograr el porcentaje máximo de identidad de secuencia y sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. La alineación a efectos de determinar el porcentaje de identidad de secuencia de aminoácidos puede lograrse de diversas formas conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de software informático disponible al público, tal como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o MEGALIGN™ (DNASTAR). Los expertos en la técnica pueden determinar parámetros adecuados para medir la alineación, que incluye cualquier algoritmo conocido en la técnica necesario para lograr la alineación máxima en la longitud completa de las secuencias que se comparan.

Una molécula de ácido nucleico "aislada" que codifica un anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, es una molécula de ácido nucleico que se identifica y se separa de al menos una molécula de ácido nucleico contaminante con la que se asocia normalmente en el entorno en el que se produjo. Preferiblemente, el ácido nucleico aislado se encuentra libre de asociación con todos los componentes asociados al entorno de producción. Las moléculas de ácido nucleico aisladas que codifican los polipéptidos y anticuerpos de la presente memoria se encuentran en una forma que no sea la forma o configuración en las que se encuentran en la naturaleza. Por lo tanto, las moléculas de ácido nucleico aisladas se distinguen del ácido nucleico que codifica los polipéptidos y anticuerpos de la presente memoria que existen de forma natural en las células.

Como se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "vector" haga referencia a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al cual se ha unido. Un tipo de vector es un "plásmido", que hace referencia a un ADN de doble cadena circular al que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector de fagos. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde se pueden ligar segmentos de ADN adicionales en el genoma viral. Determinados vectores pueden replicarse de forma autónoma en una célula huésped en la que se introducen (p. ej., vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y vectores episomales de mamíferos). Otros vectores (p. ej., vectores de mamífero no episomales) pueden integrarse en el genoma de una célula huésped luego de la introducción en la célula hospedadora y, de esa forma, se replican junto con el genoma huésped. Además, determinados vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los cuales se encuentran unidos de manera operativa. Se hace referencia a dichos vectores en la presente memoria como "vectores de expresión recombinantes", o simplemente "vectores de expresión". En general, los vectores de expresión de utilidad en las técnicas de ADN recombinante suelen encontrarse en forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, "plásmido" y "vector" pueden utilizarse de forma indistinta, ya que el plásmido es la forma de vector utilizada más comúnmente.

"Polinucleótido" o "ácido nucleico", como se utilizan de manera intercambiable en la presente memoria, hacen referencia a polímeros de nucleótidos de cualquier longitud, e incluyen ADN y ARN. Los nucleótidos pueden ser desoxirribonucleótidos, ribonucleótidos, nucleótidos o bases modificados, y/o sus análogos, o cualquier sustrato que pueda incorporarse en un polímero mediante ADN o ARN polimerasa, o mediante una reacción sintética. Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y sus análogos. De estar presente, la modificación de la estructura del nucleótido puede impartirse antes o después del ensamblaje del polímero. La secuencia de nucleótidos puede verse interrumpida por componentes no nucleótidos. Un polinucleótido puede comprender una o más modificaciones realizadas después de la síntesis, tal como conjugación con una etiqueta. Otros tipos de modificaciones incluyen, por ejemplo, "caperuzas", la sustitución de uno o más de los nucleótidos que existen de manera natural con un análogo, modificaciones internucleótido tales como, por ejemplo, las que tienen enlaces sin carga (p. ej., fosfonatos de metilo, fosfotriésteres, fosfoamidatos, carbamatos, etc.) y enlaces con carga (por ejemplo, fosforotioatos, fosforoditioatos, etc.), las que contienen restos colgantes, tales como, por ejemplo, proteínas (p. ej., nucleasas, toxinas, anticuerpos, péptidos señal, ply-L-lisina, etc.), aquellas con intercaladores (p. ej., acridina, psoralén, etc.), las que contienen quelantes (p. ej., metales, metales radiactivos, boro, metales oxidantes, etc.), las que contienen alquilantes, aquellas con enlaces modificados (p. ej., ácidos nucleicos alfa anoméricos, etc.), así como formas no modificadas de uno o más polinucleótidos. Además, cualquiera de los grupos hidroxilo presentes comúnmente en los azúcares pueden reemplazarse, por ejemplo, por grupos fosfonato, grupos fosfato, pueden protegerse mediante grupos de protección estándar, o activarse para preparar enlaces adicionales a nucleótidos adicionales, o pueden conjugarse con soportes sólidos o semisólidos. Pueden fosforilarse los OH terminales 5' y 3', o sustituirse con aminas o restos de grupos caperuza orgánicos de 1 a 20 átomos de carbono. También pueden derivarse otros hidroxilos en grupos protectores estándar. Los polinucleótidos también pueden incluir formas análogas de azúcares de ribosa o desoxirribosa generalmente conocidos en la técnica, que incluyen, por ejemplo, 2'-O-metil-, 2'-O-alil-, 2'-fluoro- o 2'-azido-ribosa, análogos de azúcar carbocíclico, azúcares  $\alpha$ -anoméricos, azúcares epiméricos, tales como arabinosa, xilosas o lixosas, azúcares de piranosa, azúcares de furanosa, sedoheptulosas, análogos acíclicos y análogos de nucleósidos básicos, tales como, ribósido de metilo. Pueden reemplazarse uno o más enlaces de fosfodiéster con grupos de enlace alternativos. Estos grupos de enlace alternativos incluyen, pero no se limitan a, realizaciones en donde se reemplaza el fosfato con P(O)S ("tioato"), P(S)S ("ditioato"), (O)NR<sub>2</sub> ("amidato"), P(O)R, P(O)OR', CO o CH<sub>2</sub> ("formacetal"), en que cada R o R' es independientemente H o alquilo (1-20 C) sustituido o no sustituido que contiene opcionalmente un enlace éter (-O-), arilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o araldilo. No es necesario que todos los enlaces de un polinucleótido sean idénticos. La descripción precedente



se aplica a todos los polinucleótidos a los que se hace referencia en la presente memoria, lo que incluye ARN y ADN.

Una “célula huésped” incluye un cultivo celular o célula individual que puede ser o ha sido un receptor para vector(es) para la incorporación de inserciones de polinucleótidos. Las células huésped incluyen la progenie de una única célula huésped y la progenie puede no necesariamente ser completamente idéntica (en morfología o en complemento de ADN genómico) a la célula progenitora original debido a mutaciones naturales, accidentales o deliberadas. Una célula huésped incluye células transfectadas *in vivo* con uno o más polinucleótidos de la presente invención.

Tal como se usa en la presente memoria, los “vehículos” incluyen vehículos, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables que no son tóxicos para la célula o el mamífero que se expone a estos en las dosificaciones y concentraciones empleadas. A menudo, un vehículo fisiológicamente aceptable es una disolución acuosa tamponada con pH. Los ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos que incluyen glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; alcoholes de azúcar tales como manitol o sorbitol; iones conjugados que forman sales tales como sodio; y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, polietilenglicol (PEG) y PLURONICS™.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aproximadamente” hace referencia al intervalo de error habitual para el valor respectivo fácilmente conocido por el experto en este campo técnico. La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que se dirigen a ese valor o parámetro en sí.

Tal como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referencias al plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la referencia a un “anticuerpo” es una referencia de uno a varios anticuerpos, tal como cantidades molares, e incluye equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Se entiende que los aspectos y realizaciones de la presente descripción descritos en la presente memoria incluyen “que comprende”, “que consiste en” y “que consiste esencialmente en” aspectos y realizaciones.

#### Visión general

La presente descripción hace referencia a anticuerpos anti-TREM2 (p. ej., anticuerpos monoclonales) con afinidad y características funcionales mejoradas; métodos para confeccionar y utilizar dichos anticuerpos; composiciones farmacéuticas que contienen dichos anticuerpos; ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos; y células huésped que contienen ácidos nucleicos que codifican dichos anticuerpos.

Por consiguiente, determinados aspectos de la presente descripción se basan, al menos parcialmente, en la identificación de anticuerpos anti-TREM2 que son capaces de unirse a TREM2 tanto humano como de mono *cynomolgus* con una afinidad elevada (véanse, p. ej., los Ejemplos 2 y 6); que son capaces de unirse a células inmunitarias humanas primarias con una afinidad elevada (véanse, p. ej., los Ejemplos 1-3); que tienen una mayor capacidad de agruparse y activar la señalización TREM2 *in vitro* e *in vivo* (véanse, p. ej., los Ejemplos 3, 7 y 11); y que tienen una mayor capacidad de aumentar la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* (véanse, p. ej., los Ejemplos 3 y 9). De manera ventajosa, se demostró que los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen mejores semividas *in vivo* y son capaces de disminuir los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vitro* e *in vivo* (véanse, p. ej., los Ejemplos 4, 8 y 10). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inducen, aumentan o potencian de otra forma una o más actividades de TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen una o más de estas características funcionales y de afinidad mejoradas, en comparación con un anticuerpo anti-TREM2 que posee la región variable de cadena pesada y la región variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-h50 o AL2p-h77. Además, en base a los resultados descritos en los Ejemplos 2-11, las características funcionales de los anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad de la presente descripción no hubieran sido previsibles a partir de su afinidad mejorada para TREM2.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción que tienen una afinidad elevada para TREM2 presentan las siguientes propiedades funcionales: la capacidad de elevar la señalización de TREM2 tanto en formato soluble como en formato unido a la placa; la capacidad de promover la supervivencia de macrófagos humanos primarios y células dendríticas humanas primarias; la capacidad de reducir la producción de TREM2 soluble (sTREM2) tanto *in vitro* mediante células mieloides humanas primarias como *in vivo*; y tienen una reactividad poliespecífica (PSR) relativamente baja, que es una medida de unión no específica. Tal como se describe en la presente memoria, la maduración por afinidad puede llevar a variantes

del anticuerpo anti-TREM2 que tienen tanto mayor afinidad de unión como mayor PSR (es decir, unión no específica relativamente elevada). Si bien determinados anticuerpos de la presente descripción, tales como AL2p-31 y AL2p-60, tienen una mayor afinidad de unión y mejores propiedades funcionales que otras variantes de anticuerpos maduradas por afinidad, estos también presentan una PSR elevada y tienen niveles elevados de unión de fondo a células (véase, p. ej., el Ejemplo 12). Sorprendentemente, los anticuerpos AL2p-58 y AL2p-47 presentan tanto afinidad de unión elevada como PSR relativamente baja, en comparación con otras variantes de anticuerpos con afinidad elevada, tales como AL2p-31 y AL2p-60, mientras que también tienen la capacidad de elevar la señalización de TREM2 tanto en formato soluble como en formato unido a la placa, para promover la supervivencia de macrófagos humanos primarios y células dendríticas humanas primarias; y de reducir la producción de TREM2 soluble (sTREM2) tanto *in vitro* mediante células mieloides humanas primarias como *in vivo* (véanse, p. ej., los Ejemplos 2-12). En base a estos resultados, fue inesperado que los anticuerpos AL2p-58 y AL2p-47 presentaran una afinidad elevada a TREM2 y buenas propiedades funcionales sin mostrar ninguna PSR significativa ni unión de fondo a células.

Los resultados del Ejemplo 9 también muestran, sorprendentemente, que los anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad de la presente descripción, tales como AL2p-58 y AL2p-47, inducen un aumento de varios cientos de veces de la viabilidad celular de células dendríticas y macrófagos humanos primarios (véanse, p. ej., la Tabla 14 y las Figuras 8A y 8B). Esta propiedad funcional es sorprendente, dado que los anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad, tales como AL2p-58 y AL2p-47, presentan una mejora de solo aproximadamente 10 veces de la afinidad ( $K_D$ ) para la unión a TREM2-Fc humana en comparación con el anticuerpo anti-TREM2 de ratón parental AL2p (véanse, p. ej., las Tablas 1 y 8), pero tienen un aumento de varios cientos de veces en su capacidad de promover la viabilidad celular. Además, es sorprendente que el anticuerpo AL2p-37, que tiene una afinidad de unión aproximadamente similar a la de AL2p-58 y AL2p-47, tenga una potencia relativamente menor que AL2p-58 y AL2p-47 para promover la viabilidad celular.

#### Proteínas TREM2

En un aspecto, la presente descripción proporciona anticuerpos que se unen a una proteína TREM2 de la presente descripción con mayor afinidad e inducen una o más actividades de TREM2 y/o potencian una o más actividades de TREM2 después de unirse a una proteína TREM2 expresada en una célula.

Las proteínas TREM2 de la presente descripción incluyen, sin limitación, una proteína TREM2 humana (nº de acceso a Uniprot Q9NZC2; SEQ ID NO: 1), y una proteína TREM2 de mamífero no humano, tal como proteína TREM2 de ratón (nº de acceso a Uniprot Q99NH8; SEQ ID NO: 2), proteína TREM2 de rata (nº de acceso a Uniprot D3ZZ89; SEQ ID NO: 3), proteína TREM2 de mono Rhesus (nº de acceso a Uniprot F6QVF2; SEQ ID NO: 4), proteína TREM2 de mono cynomolgus (nº de acceso a NCBI XP\_015304909.1; SEQ ID NO: 5), proteína TREM2 de equino (nº de acceso a Uniprot F7D6L0; SEQ ID NO: 6), proteína TREM2 de cerdo (nº de acceso a Uniprot H2EZZ3; SEQ ID NO: 7) y proteína TREM2 de perro (nº de acceso a Uniprot E2RP46; SEQ ID NO: 8). Tal como se utiliza en la presente memoria "proteína TREM2" hace referencia tanto a secuencias de tipo silvestre como a secuencias variantes que existen de forma natural.

El receptor de activación expresado en células mieloides 2 (TREM2) se denomina también como TREM-2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, receptor de activación expresado en células mieloides 2a y receptor de activación expresado en monocitos 2. TREM2 es una proteína de membrana de 230 aminoácidos. TREM2 es un receptor similar a la inmunoglobulina expresado principalmente en células de linaje mieloide, que incluye, sin limitación, macrófagos, células dendríticas, monocitos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer, osteoclastos y microglía. En algunas realizaciones, TREM2 forma un complejo de señalización del receptor con DAP12. En algunas realizaciones, TREM2 se fosforila y señala a través de DAP12 (una proteína adaptadora de dominio ITAM). En algunas realizaciones, la señalización de TREM2 da como resultado la activación situada más abajo de PI3K u otras señales intracelulares. En células mieloides, las señales del receptor similar a Toll (TLR) son importantes para la activación de las actividades de TREM2, p. ej., en el contexto de una respuesta infecciosa. Los TLR también desempeñan un papel clave en la respuesta inflamatoria patológica, p. ej., los TLR expresados en macrófagos y células dendríticas.

En algunas realizaciones, un ejemplo de una secuencia de aminoácidos de TREM2 humana se establece a continuación como la SEQ ID NO: 1:

## ES 2 952 982 T3

```

      10      20      30      40      50      60
MEPLRLILL FVTELSGAHN TTVFQGVAGQ SLQVSCPYS MKHWGRRKAW CRQLGEKGPC

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

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

      190     200     210     220     230
CIFLIKILAA SALWAAAWHG QKPGTHPPSE LDCGHDPGYQ LQTLPLGLRDT

```

En algunas realizaciones, la TREM2 humana es una preproteína que incluye un péptido señal. En algunas realizaciones, la TREM2 humana es una proteína madura. En algunas realizaciones, la proteína TREM2 madura no incluye un péptido señal. En algunas realizaciones, la proteína TREM2 madura se expresa en una célula. En algunas realizaciones, la TREM2 contiene un péptido señal que se ubica en los residuos de aminoácidos 1-18 de la TREM2 humana (SEQ ID NO: 1); un dominio de tipo variable similar a inmunoglobulina extracelular (IgV) ubicado en los residuos de aminoácidos 29-112 de TREM2 humana (SEQ ID NO: 1); secuencias extracelulares adicionales ubicadas en los residuos de aminoácidos 113-174 de TREM2 humana (SEQ ID NO: 1); un dominio transmembrana ubicado en los residuos de aminoácidos 175-195 de TREM2 humana (SEQ ID NO: 1); y un dominio intracelular ubicado en los residuos de aminoácidos 196-230 de TREM2 humana (SEQ ID NO: 1).

El dominio transmembrana de TREM2 humana contiene una lisina en el residuo de aminoácido 186 que puede interactuar con un ácido aspártico en DAP12, que es una proteína adaptadora clave que transduce la señalización de TREM2, TREM1 y otros miembros de la familia IgV relacionados.

Los homólogos de TREM2 humana incluyen, sin limitación, el receptor de células citolíticas naturales (NK) NK-p44 (NCTR2), el receptor de inmunoglobulina polimérica (plgR), CD300E, CD300A, CD300C y TREML1/TLT1. En algunas realizaciones, NCTR2 tiene similitud con TREM2 dentro del dominio IgV.

### Anticuerpos anti-TREM2

Determinados aspectos de la presente descripción hacen referencia a anticuerpos (p. ej., anticuerpos monoclonales) que se unen específicamente a TREM2 con mayor afinidad. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente descripción se unen a una proteína TREM2 madura. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente descripción se unen a una proteína TREM2 madura, en donde la proteína TREM2 madura se expresa en una célula. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente descripción se unen a una proteína TREM2 expresada en una o más células humanas seleccionadas de células dendríticas humanas, macrófagos humanos, monocitos humanos, osteoclastos humanos, células de Langerhans humanas de la piel, células de Kupffer humanas, microglías humanas y cualquier combinación de las mismas.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una proteína TREM2 sin competir, inhibir o bloquear de otra forma la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2. Los ejemplos de ligandos de TREM2 adecuados incluyen, sin limitación, ligandos de TREM2 expresados por células de *E. coli*, células apoptóticas, ácidos nucleicos, lípidos aniónicos, APOE, APOE2, APOE3, APOE4, APOE aniónico, APOE2 aniónico, APOE3 aniónico, APOE4 aniónico, APOE lipídado, APOE2 lipídado, APOE3 lipídado, APOE4 lipídado, lípidos zwitteriónicos, fosfolípidos con carga negativa, fosfatidilserina, sulfátidos, fosfatidilcolina, esfingomiélin, fosfolípidos de membrana, proteínas lipídadas, proteolípidos, péptidos lipídados y péptido beta amiloide lipídado. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, el uno o más ligandos de TREM2 comprenden células de *E. coli*, células apoptóticas, ácidos nucleicos, lípidos aniónicos, lípidos zwitteriónicos, fosfolípidos con carga negativa, fosfatidilserina (PS), sulfátidos, fosfatidilcolina, esfingomiélin (SM), fosfolípidos, proteínas lipídadas, proteolípidos, péptidos lipídados y péptido beta amiloide lipídado.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción no inhiben el crecimiento de una o más células inmunitarias innatas. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una o más células inmunitarias primarias con una afinidad que es de cinco veces mayor a 100 veces mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende

una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una o más células inmunitarias primarias con una afinidad que es al menos cinco veces mayor, al menos seis veces mayor, al menos siete veces mayor, al menos ocho veces mayor, al menos nueve veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 11 veces mayor, al menos 12 veces mayor, al menos 13 veces mayor, al menos 14 veces mayor, al menos 15 veces mayor, al menos 16 veces mayor, al menos 17 veces mayor, al menos 18 veces mayor, al menos 19 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 21 veces mayor, al menos 22 veces mayor, al menos 23 veces mayor, al menos 24 veces mayor, al menos 25 veces mayor, al menos 26 veces mayor, al menos 27 veces mayor, al menos 28 veces mayor, al menos 29 veces mayor, al menos 30 veces mayor, al menos 35 veces mayor, al menos 40 veces mayor, al menos 45 veces mayor, al menos 50 veces mayor que la de un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una o más células inmunitarias primarias con una intensidad de fluorescencia promedio (MFI, por sus siglas en inglés) que oscila de 100 a 1500 o mayor que 1500. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una o más células inmunitarias primarias con una intensidad de fluorescencia promedio (MFI) de al menos 100, al menos 110, al menos 120, al menos 130, al menos 140, al menos 141, al menos 150, al menos 152, al menos 155, al menos 159, al menos 160, al menos 170, al menos 180, al menos 187, al menos 190, al menos 194, al menos 195, al menos 200, al menos 210, al menos 220, al menos 224, al menos 230, al menos 235, al menos 240, al menos 250, al menos 260, al menos 262, al menos 270, al menos 280, al menos 288, al menos 290, al menos 296, al menos 300, al menos 310, al menos 318, al menos 320, al menos 322, al menos 327, al menos 330, al menos 340, al menos 350, al menos 360, al menos 370, al menos 372, al menos 380, al menos 390, al menos 400, al menos 408, al menos 410, al menos 413, al menos 420, al menos 430, al menos 440, al menos 450, al menos 460, al menos 470, al menos 480, al menos 490, al menos 499, al menos 500, al menos 510, al menos 520, al menos 530, al menos 534, al menos 540, al menos 547, al menos 550, al menos 560, al menos 570, al menos 580, al menos 590, al menos 600, al menos 610, al menos 620, al menos 630, al menos 640, al menos 650, al menos 660, al menos 662, al menos 670, al menos 680, al menos 690, al menos 700, al menos 710, al menos 720, al menos 730, al menos 740, al menos 750, al menos 760, al menos 770, al menos 780, al menos 790, al menos 800, al menos 810, al menos 820, al menos 830, al menos 840, al menos 850, al menos 860, al menos 870, al menos 880, al menos 890, al menos 900, al menos 910, al menos 920, al menos 930, al menos 940, al menos 950, al menos 960, al menos 970, al menos 980, al menos 990, al menos 1000, al menos 1035, al menos 1110, al menos 1120, al menos 1130, al menos 1140, al menos 1150, al menos 1160, al menos 1170, al menos 1180, al menos 1190, al menos 1200, al menos 1210, al menos 1220, al menos 1230, al menos 1240, al menos 1250, al menos 1260, al menos 1270, al menos 1280, al menos 1290, al menos 1300, al menos 1310, al menos 1320, al menos 1330, al menos 1340, al menos 1350, al menos 1360, al menos 1370, al menos 1380, al menos 1390, al menos 1400, al menos 1410, al menos 1420, al menos 1430, al menos 1440, al menos 1450, al menos 1460, al menos 1467, al menos 1470, al menos 1480, al menos 1490 o al menos 1500. En algunas realizaciones, la MFI se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se agrupan y activan la señalización de TREM2 en una cantidad que es al menos 0,5 veces mayor, al menos 0,6 veces mayor, al menos 0,7 veces mayor, al menos 0,8 veces mayor, al menos 0,9 veces mayor, al menos 1 vez mayor, al menos 2 veces mayor, al menos 3 veces mayor, al menos 4 veces mayor, al menos 5 veces mayor, al menos 6 veces mayor, al menos 7 veces mayor, al menos 8 veces mayor, al menos 9 veces mayor, o al menos 10 veces mayor que la de un anticuerpos anti-TREM2 que se selecciona de una anticuerpos anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se agrupan y activan la señalización de TREM2 en una cantidad que oscila de aproximadamente 1 vez mayor que el control (FOC, por

sus siglas en inglés) a aproximadamente 30 veces mayor que el control (FOC). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se agrupan y activan la señalización de TREM2 en una cantidad que es al menos 1 vez mayor que el control (FOC), al menos 1,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 1,9 veces mayor que el control (FOC), al menos 2 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 2,9 veces mayor que el control (FOC), 3 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 3,9 veces mayor que el control (FOC), 4 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 4,9 veces mayor que el control (FOC), 5 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 5,9 veces mayor que el control (FOC), 6 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 6,9 veces mayor que el control (FOC), 7 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 7,9 veces mayor que el control (FOC), 8 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 8,9 veces mayor que el control (FOC), 9 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,1 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,2 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,3 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,4 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,5 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,6 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,7 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,8 veces mayor que el control (FOC), al menos 9,9 veces mayor que el control (FOC), al menos 10 veces mayor que el control (FOC), al menos 11 veces mayor que el control (FOC), al menos 12 veces mayor que el control (FOC), al menos 13 veces mayor que el control (FOC), al menos 14 veces mayor que el control (FOC), al menos 15 veces mayor que el control (FOC), al menos 16 veces mayor que el control (FOC), al menos 17 veces mayor que el control (FOC), al menos 18 veces mayor que el control (FOC), al menos 19 veces mayor que el control (FOC), al menos 20 veces mayor que el control (FOC), al menos 21 veces mayor que el control (FOC), al menos 22 veces mayor que el control (FOC), al menos 23 veces mayor que el control (FOC), al menos 24 veces mayor que el control (FOC), al menos 25 veces mayor que el control (FOC), al menos 26 veces mayor que el control (FOC), al menos 27 veces mayor que el control (FOC), al menos 28 veces mayor que el control (FOC), al menos 29 veces mayor que el control (FOC) o al menos 30 veces mayor que el control (FOC). En algunas realizaciones, la agrupación y la activación de la señalización de TREM2 se determina a 37°C mediante el uso de un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria los métodos para la medición de la agrupación y activación de la señalización de TREM2 (p. ej., véase el Ejemplo 3).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la supervivencia celular inmunitaria *in vitro* en un grado que es al menos una vez y media mayor, al menos dos veces mayor, al menos tres veces mayor, al menos cuatro veces mayor, al menos cinco veces mayor, al menos seis veces mayor, al menos siete veces mayor, al menos ocho veces mayor, al menos nueve veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 11 veces mayor, al menos 12 veces mayor, al menos 13 veces mayor, al menos 14 veces mayor, al menos 15 veces mayor, al menos 16 veces mayor, al menos 17 veces mayor, al menos 18 veces mayor, al menos 19 veces mayor, al menos 20 veces mayor, al menos 21 veces mayor, al menos 22 veces mayor, al menos 23 veces mayor, al menos 24 veces mayor, al menos 25 veces mayor, al menos 26 veces mayor, al menos 27 veces mayor, al menos 28 veces mayor, al menos 29 veces mayor, al menos 30 veces mayor, al menos 35 veces mayor, al menos 40 veces mayor, al menos 45 veces mayor, al menos 50

veces mayor, al menos 55 veces mayor, al menos 60 veces mayor, al menos 65 veces mayor, al menos 70 veces mayor, al menos 75 veces mayor, al menos 80 veces mayor, al menos 85 veces mayor, al menos 90 veces mayor, al menos 95 veces mayor o al menos 100 veces mayor que un anticuerpo anti-TREM2 que se selecciona de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.

En algunas realizaciones, la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción para aumentar la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* se mide determinando el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de las curvas de crecimiento de las células inmunitarias primarias en cultivo que se trataron con anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* con una AUC que oscila de aproximadamente 200.000 a aproximadamente 1.500.000. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* con una AUC que es al menos 200.000, al menos 210.000, al menos 220.000, al menos 230.000, al menos 240.000, al menos 250.000, al menos 260.000, al menos 270.000, al menos 280.000, al menos 290.000, al menos 300.000, al menos 310.000, al menos 320.000, al menos 330.000, al menos 340.000, al menos 350.000, al menos 360.000, al menos 370.000, al menos 380.000, al menos 390.000, al menos 400.000, al menos 410.000, al menos 420.000, al menos 430.000, al menos 440.000, al menos 450.000, al menos 460.000, al menos 470.000, al menos 480.000, al menos 490.000, al menos 500.000, al menos 510.000, al menos 520.000, al menos 530.000, al menos 540.000, al menos 550.000, al menos 560.000, al menos 570.000, al menos 580.000, al menos 590.000, al menos 600.000, al menos 610.000, al menos 620.000, al menos 630.000, al menos 640.000, al menos 650.000, al menos 660.000, al menos 670.000, al menos 680.000, al menos 690.000, al menos 700.000, al menos 710.000, al menos 720.000, al menos 730.000, al menos 740.000, al menos 750.000, al menos 760.000, al menos 770.000, al menos 780.000, al menos 790.000, al menos 800.000, al menos 810.000, al menos 820.000, al menos 830.000, al menos 840.000, al menos 850.000, al menos 860.000, al menos 870.000, al menos 880.000, al menos 890.000, al menos 900.000, al menos 910.000, al menos 920.000, al menos 930.000, al menos 940.000, al menos 950.000, al menos 960.000, al menos 970.000, al menos 980.000, al menos 990.000, al menos 1.000.000, al menos 1.010.000, al menos 1.020.000, al menos 1.030.000, al menos 1.040.000, al menos 1.050.000, al menos 1.060.000, al menos 1.070.000, al menos 1.080.000, al menos 1.090.000, al menos 1.100.000, al menos 1.110.000, al menos 1.120.000, al menos 1.130.000, al menos 1.140.000, al menos 1.150.000, al menos 1.160.000, al menos 1.170.000, al menos 1.180.000, al menos 1.190.000, al menos 1.200.000, al menos 1.210.000, al menos 1.220.000, al menos 1.230.000, al menos 1.240.000, al menos 1.250.000, al menos 1.260.000, al menos 1.270.000, al menos 1.280.000, al menos 1.290.000, al menos 1.300.000, al menos 1.310.000, al menos 1.320.000, al menos 1.330.000, al menos 1.340.000, al menos 1.350.000, al menos 1.360.000, al menos 1.370.000, al menos 1.380.000, al menos 1.390.000, al menos 1.400.000, al menos 1.410.000, al menos 1.420.000, al menos 1.430.000, al menos 1.440.000, al menos 1.450.000, al menos 1.460.000, al menos 1.470.000, al menos 1.480.000, al menos 1.490.000 o al menos 1.500.000. En algunas realizaciones, la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* se mide a 4°C utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria los métodos para medir la supervivencia de células inmunitarias *in vitro* (p. ej., véase el Ejemplo 3).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen una semivida *in vivo* que es menor que un anticuerpo IgG1 de control humano. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen una semivida *in vivo* que es al menos una vez y media menor, al menos dos veces menor, al menos tres veces menor, al menos cuatro veces menor, al menos cinco veces menor, al menos seis veces menor, al menos siete veces menor, al menos ocho veces menor, al menos nueve veces menor, al menos 10 veces menor, al menos 11 veces menor, al menos 12 veces menor, al menos 13 veces menor, al menos 14 veces menor, al menos 15 veces menor, al menos 16 veces menor, al menos 17 veces menor, al menos 18 veces menor, al menos 19 veces menor, al menos 20 veces menor, al menos 21 veces menor, al menos 22 veces menor, al menos 23 veces menor, al menos 24 veces menor, al menos 25 veces menor, al menos 26 veces menor, al menos 27 veces menor, al menos 28 veces menor, al menos 29 veces menor, al menos 30 veces menor, al menos 35 veces menor, al menos 40 veces menor, al menos 45 veces menor, al menos 50 veces menor, al menos 55 veces menor, al menos 60 veces menor, al menos 65 veces menor, al menos 70 veces menor, al menos 75 veces menor, al menos 80 veces menor, al menos 85 veces menor, al menos 90 veces menor, al menos 95 veces menor o al menos 100 veces menor que un anticuerpo anti-TREM2 seleccionado de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120.

5

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen una semivida *in vivo* que oscila de aproximadamente 0,1 días a aproximadamente 10 días. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen una semivida *in vivo* que es aproximadamente 0,1 días, aproximadamente 0,2 días, aproximadamente 0,3 días, aproximadamente 0,4 días, aproximadamente 0,5 días, aproximadamente 0,6 días, aproximadamente 0,7 días, aproximadamente 0,8 días, aproximadamente 0,9 días, aproximadamente 1 día, aproximadamente 1,1 días, aproximadamente 1,2 días, aproximadamente 1,3 días, aproximadamente 1,4 días, aproximadamente 1,5 días, aproximadamente 1,6 días, aproximadamente 1,7 días, aproximadamente 1,8 días, aproximadamente 1,9 días, aproximadamente 2 días, aproximadamente 2,1 días, aproximadamente 2,2 días, aproximadamente 2,3 días, aproximadamente 2,4 días, aproximadamente 2,5 días, aproximadamente 2,6 días, aproximadamente 2,7 días, aproximadamente 2,8 días, aproximadamente 2,9 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 3,1 días, aproximadamente 3,2 días, aproximadamente 3,3 días, aproximadamente 3,4 días, aproximadamente 3,5 días, aproximadamente 3,6 días, aproximadamente 3,7 días, aproximadamente 3,8 días, aproximadamente 3,9 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 4,1 días, aproximadamente 4,2 días, aproximadamente 4,3 días, aproximadamente 4,4 días, aproximadamente 4,5 días, aproximadamente 4,6 días, aproximadamente 4,7 días, aproximadamente 4,8 días, aproximadamente 4,9 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 5,1 días, aproximadamente 5,2 días, aproximadamente 5,3 días, aproximadamente 5,4 días, aproximadamente 5,5 días, aproximadamente 5,6 días, aproximadamente 5,7 días, aproximadamente 5,8 días, aproximadamente 5,9 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 6,1 días, aproximadamente 6,2 días, aproximadamente 6,3 días, aproximadamente 6,4 días, aproximadamente 6,5 días, aproximadamente 6,6 días, aproximadamente 6,7 días, aproximadamente 6,8 días, aproximadamente 6,9 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 7,1 días, aproximadamente 7,2 días, aproximadamente 7,3 días, aproximadamente 7,4 días, aproximadamente 7,5 días, aproximadamente 7,6 días, aproximadamente 7,7 días, aproximadamente 7,8 días, aproximadamente 7,9 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 8,1 días, aproximadamente 8,2 días, aproximadamente 8,3 días, aproximadamente 8,4 días, aproximadamente 8,5 días, aproximadamente 8,6 días, aproximadamente 8,7 días, aproximadamente 8,8 días, aproximadamente 8,9 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 9,1 días, aproximadamente 9,2 días, aproximadamente 9,3 días, aproximadamente 9,4 días, aproximadamente 9,5 días, aproximadamente 9,6 días, aproximadamente 9,7 días, aproximadamente 9,8 días, aproximadamente 9,9 días o aproximadamente 10 días. En algunas realizaciones, la semivida *in vivo* se mide utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria los métodos para medir la semivida *in vivo* (p. ej., véase el Ejemplo 4).

40

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción generalmente se unen con una afinidad elevada a una o más proteínas TREM2 expresadas en una célula. Por ejemplo, se considera que el receptor de TREM2 requiere una agrupación en la superficie celular para transducir una señal. Por lo tanto, los anticuerpos agonistas pueden tener características particulares para estimular, por ejemplo, el receptor de TREM2. Por ejemplo, pueden tener una especificidad para el epítipo correcto que es compatible con la activación del receptor, así como la capacidad de inducir o conservar la agrupación de receptores en la superficie celular. Además, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden presentar la capacidad de unirse a TREM2 sin bloquear la unión simultánea de uno o más ligandos TREM2. Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden presentar además interacciones funcionales aditivas y/o sinérgicas con uno o más ligandos de TREM2. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la actividad máxima de TREM2 al unirse a los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción en combinación con uno o más ligandos de TREM2 de la presente descripción puede ser mayor (p. ej., potenciarse) que la actividad máxima de TREM2 al exponerse a concentraciones saturantes de ligando solo o a concentraciones saturantes del anticuerpo solo. Además, la actividad de TREM2 con una concentración determinada de ligando de TREM2 puede ser mayor (p. ej., potenciarse) en presencia del anticuerpo. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen un efecto aditivo con el uno o más ligandos de TREM2 para potenciar la una o más actividades de TREM2 cuando se une a la proteína TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción actúan de forma sinérgica con el uno o más ligandos de TREM2 para potenciar la una o más actividades de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la potencia del uno o más ligandos de TREM2 para inducir la una o más actividades de TREM2, en comparación con la potencia del uno o más ligandos de TREM2 para inducir la una o más actividades de TREM2 en ausencia del anticuerpo. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción potencian la una o más actividades de TREM2 en ausencia de la agrupación en la superficie celular de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción potencian la una o más actividades de TREM2 al inducir o conservar la agrupación en la superficie celular de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se agrupan mediante uno o más receptores de Fc-gamma expresados en una o más células inmunitarias, que incluyen, sin limitación, linfocitos B y células microgliales. En algunas realizaciones, el potenciamiento de una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2

65

se mide en las células primarias, que incluyen, sin limitación, células dendríticas, células dendríticas derivadas de médula ósea, monocitos, microglía, macrófagos, neutrófilos, células NK, osteoclastos, células de Langerhans de la piel y células de Kupffer, o en líneas celulares, y el potenciamiento de una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2 se mide, por ejemplo, utilizando un ensayo celular *in vitro*.

*In vivo*, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden activar los receptores mediante múltiples mecanismos potenciales. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, debido a la especificidad del epítipo correcto, tienen la capacidad de activar TREM2 en disolución sin tener que agruparse con un anticuerpo secundario, unirse en placas ni agruparse a través de receptores de Fcγ. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción tienen isotipos de anticuerpos humanos, tales como IgG2 que tienen, debido a su estructura única, una capacidad intrínseca de agrupar receptores o retener receptores en una configuración agrupada, activando así receptores tales como TREM2 sin unirlos a un receptor de Fc (p. ej., White et al. (2015) Cancer Cell 27, 138–148).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción agrupan receptores (p. ej., TREM2) uniéndolos a receptores de Fcγ en células adyacentes. La unión de la parte constante de IgG Fc del anticuerpo a los receptores de Fcγ lleva a la acumulación de los anticuerpos, y los anticuerpos, a su vez, acumulan los receptores a los que se unen a través de su región variable (Chu et al. (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933; y Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113). La unión al receptor de FcγR inhibitor de Fcγ (FcγRIIB) que no provoca la secreción de citoquina, explosión oxidante, mayor fagocitosis y mayor citotoxicidad mediada por la célula dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) a menudo es una forma preferida de agrupar anticuerpos *in vivo*, dado que la unión a FcγRIIB no se asocia con efectos adversos inmunitarios. Puede utilizarse cualquier ensayo adecuado descrito en la presente memoria para determinar la agrupación de anticuerpos.

También pueden utilizarse otros mecanismos para agrupar receptores (p. ej., TREM2). Por ejemplo, en algunas realizaciones, los fragmentos de anticuerpos (p. ej., fragmentos Fab) que se reticulan juntos pueden utilizarse para agrupar receptores (p. ej., TREM2) de una forma similar a los anticuerpos con regiones Fc que se unen a receptores de Fcγ, tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, los fragmentos de anticuerpos reticulados (p. ej., fragmentos Fab) pueden funcionar como anticuerpos agonistas si inducen la agrupación de receptores en la superficie celular y se unen a un epítipo adecuado en el objetivo (p. ej., TREM2).

En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente descripción que se unen a una proteína TREM2 pueden incluir anticuerpos que, debido a su especificidad de epítipo, se unen a TREM2 y activan una o más actividades de TREM2. En algunas realizaciones, dichos anticuerpos pueden unirse al sitio de unión al ligando en TREM2 e imitar la acción de uno o más ligandos de TREM2, o estimular el antígeno objetivo para transducir la señal uniéndose a uno o más dominios que no son sitios de unión al ligando. En algunas realizaciones, los anticuerpos no compiten ni bloquean de ninguna otra forma la unión del ligando a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos actúan de forma aditiva o sinérgica con uno o más ligandos de TREM2 para activar y/o potenciar una o más actividades de TREM2.

En algunas realizaciones, las actividades de TREM2 que pueden inducirse y/o potenciarse mediante los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción y/o uno o más ligandos de TREM2 de la presente descripción incluyen, sin limitación, la unión de TREM2 a DAP12; fosforilación de DAP12; activación de Syk quinasa; modulación de uno o más mediadores proinflamatorios que se seleccionan de IFN-β, IL-1α, IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23, donde la modulación puede producirse en una o más células seleccionadas de macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, células dendríticas, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y células microgliales; el reclutamiento de Syk a un complejo DAP12ATREM2; aumento de la actividad de uno o más genes dependientes de TREM2, donde el uno o más genes que dependen de TREM2 comprenden un factor nuclear de factores de transcripción de linfocitos T activados (NFAT); mayor supervivencia de células dendríticas, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer, microglía, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, o cualquier combinación de las mismas; expresión modulada de una o más moléculas estimulantes que se seleccionan de CD83, CD86 MHC clase II, CD40 y cualquier combinación de las mismas, donde el CD40 puede expresarse en células dendríticas, monocitos, macrófagos o cualquier combinación de estos, y donde las células dendríticas pueden comprender células dendríticas derivadas de médula ósea; aumento de la memoria; y reducción del déficit cognitivo.

Tal como se usa en la presente memoria, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción potencia una o más actividades de TREM2 inducidas mediante la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2 si induce un aumento de al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces, al menos 11 veces,



al menos 12 veces, al menos 13 veces, al menos 14 veces, al menos 15 veces, al menos 16 veces, al menos 17 veces, al menos 18 veces, al menos 19 veces, al menos 20 veces o más en la una o más actividades de TREM2 en comparación con los niveles de una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2 en ausencia del anticuerpo anti-TREM2. En algunas realizaciones, el aumento de una o más actividades de TREM2 puede medirse mediante cualquier ensayo *in vitro* a base de células adecuado o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un ensayo indicador a base de luciferasa para medir la expresión génica dependiente de TREM2, mediante el uso de análisis de transferencia Western para medir el aumento de la fosforilación inducida por TREM2 de compañeros de señalización situados más abajo, tales como Syk, o utilizando citometría de flujo, tal como clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS) para medir cambios en los niveles de la superficie celular de los marcadores de la activación de TREM2. Puede utilizarse cualquier ensayo a base de células *in vitro* o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica para medir la interacción (p. ej., unión) entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción potencia una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión de un ligando de TREM2 a la proteína TREM2 si induce un aumento que oscila de aproximadamente 1 vez a aproximadamente 6 veces, o más de 6 veces de la transcripción génica dependiente de TREM2 inducida por el ligando utilizándose a una concentración que oscila de aproximadamente 0,5 nM a aproximadamente 50 nM, o mayor que 50 nM, y en comparación con el nivel de transcripción génica dependiente de TREM2 inducida por la unión del ligando de TREM2 a la proteína TREM2 en ausencia del anticuerpo anti-TREM2 cuando el ligando de TREM2 se utiliza a su concentración EC<sub>50</sub>. En algunas realizaciones, el aumento de la transcripción génica dependiente de TREM2 inducida por el ligando es al menos 1 vez, al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 6 veces, al menos 7 veces, al menos 8 veces, al menos 9 veces, al menos 10 veces, al menos 11 veces, al menos 12 veces, al menos 13 veces, al menos 14 veces, al menos 15 veces, al menos 16 veces, al menos 17 veces, al menos 18 veces, al menos 19 veces, al menos 20 veces o mayor cuando se utiliza en una concentración que oscila de aproximadamente 0,5 nM a aproximadamente 50 nM, o mayor que 50 nM, y en comparación con el nivel de transcripción génica dependiente de TREM2 inducida por la unión del ligando de TREM2 a la proteína TREM2 en ausencia del anticuerpo anti-TREM2 cuando el ligando de TREM2 se utiliza a su concentración EC<sub>50</sub>. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 se utiliza a una concentración de al menos 0,5 nM, al menos 0,6 nM, al menos 0,7 nM, al menos 0,8 nM, al menos 0,9 nM, al menos 1 nM, al menos 2 nM, al menos 3 nM, al menos 4 nM, al menos 5 nM, al menos 6 nM, al menos 7 nM, al menos 8 nM, al menos 9 nM, al menos 10 nM, al menos 15 nM, al menos 20 nM, al menos 25 nM, al menos 30 nM, al menos 35 nM, al menos 40 nM, al menos 45 nM, al menos 46 nM, al menos 47 nM, al menos 48 nM, al menos 49 nM o al menos 50 nM. En algunas realizaciones, el ligando de TREM2 es fosfatidilserina (PS). En algunas realizaciones, el ligando de TREM2 es esfingomielina (SM). En algunas realizaciones, el aumento de una o más actividades de TREM2 puede medirse a través de cualquier ensayo con base celular *in vitro* adecuado o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, se utiliza un ensayo indicador a base de luciferasa para medir el aumento múltiplo de la expresión génica dependiente de TREM2 inducida por el ligando en presencia y ausencia del anticuerpo.

Tal como se usa en la presente memoria, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción no compite, inhibe ni bloquea de otra forma la interacción (p. ej., unión) entre uno o más ligandos de TREM2 y TREM2 si disminuye la unión del ligando a TREM2 en menos de 20% a concentraciones de saturación de anticuerpos utilizando cualquier ensayo *in vitro* o ensayo de cultivo de base celular descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben la interacción (p. ej., unión) entre uno o más ligandos de TREM2 y TREM2 en menos que 20%, menos que 19%, menos que 18%, menos que 17%, menos que 16%, menos que 15%, menos que 14%, menos que 13%, menos que 12%, menos que 11%, menos que 10%, menos que 9%, menos que 8%, menos que 7%, menos que 6%, menos que 5%, menos que 4%, menos que 3%, menos que 2% o menos que 1% a concentraciones de saturación de anticuerpos utilizando cualquier ensayo *in vitro* o ensayo de cultivo de base celular descrito en la presente memoria o conocido en la técnica.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción induce una o más actividades de TREM2. En algunas realizaciones, el anticuerpo induce una o más actividades de TREM2 después de unirse a una proteína TREM2 que se expresa en una célula. En algunas realizaciones, el anticuerpo induce una o más actividades de TREM2 después de unirse a una proteína TREM2 soluble que no está unida a la membrana celular. En determinadas realizaciones, la proteína TREM2 se expresa en una superficie celular. En determinadas realizaciones, la proteína TREM2 soluble (sTREM2) puede hallarse, sin limitación, en el entorno extracelular, en suero sanguíneo, en fluido cefalorraquídeo (CFS, por sus siglas en inglés) y en el espacio intersticial dentro de los tejidos. En determinadas realizaciones, la proteína TREM2 soluble (sTREM2) es no celular. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-160 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-159 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-158 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína

TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-157 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-156 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-155 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, una proteína TREM2 soluble (sTREM2) de la presente descripción corresponde a los residuos de aminoácidos 19-154 de la SEQ ID NO: 1.

En algunas realizaciones, las proteínas TREM2 solubles (sTREM2) de la presente descripción pueden ser variantes inactivas de los receptores celulares de TREM2. En algunas realizaciones, la sTREM2 puede estar presente en la periferia, tal como en el plasma o en el cerebro del sujeto.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción disminuyen los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo*. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción disminuyen los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* bloqueando la escisión, inhibiendo una o más metaloproteasas o induciendo la internalización.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción disminuyen los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* en una cantidad que oscila de aproximadamente 5% más a aproximadamente 50% más que los de un anticuerpo IgG1 humano de control. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción disminuyen los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* en una cantidad que es al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos 18%, al menos 19%, al menos 20%, al menos 21%, al menos 22%, al menos 23%, al menos 24%, al menos 25%, al menos 26%, al menos 27%, al menos 28%, al menos 29%, al menos 30%, al menos 31%, al menos 32%, al menos 33%, al menos 34%, al menos 35%, al menos 36%, al menos 37%, al menos 38%, al menos 39%, al menos 40%, al menos 41%, al menos 42%, al menos 43%, al menos 44%, al menos 45%, al menos 46%, al menos 47%, al menos 48%, al menos 49% o al menos 50% más que los de un anticuerpo IgG1 humano de control.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción disminuyen los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* de forma tal que el nivel en plasma de TREM2 soluble como porcentaje del valor de referencia seis días después del tratamiento con el anticuerpo sea al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos 18%, al menos 19%, al menos 20%, al menos 21%, al menos 22%, al menos 23%, al menos 24%, al menos 25%, al menos 26%, al menos 27%, al menos 28%, al menos 29%, al menos 30%, al menos 31%, al menos 32%, al menos 33%, al menos 34%, al menos 35%, al menos 36%, al menos 37%, al menos 38%, al menos 39%, al menos 40%, al menos 41%, al menos 42%, al menos 43%, al menos 44%, al menos 45%, al menos 46%, al menos 47%, al menos 48%, al menos 49%, al menos 50%, al menos 51%, al menos 52%, al menos 53%, al menos 54%, al menos 55%, al menos 56%, al menos 57%, al menos 58%, al menos 59%, al menos 60%, al menos 61%, al menos 62%, al menos 63%, al menos 64%, al menos 65%, al menos 66%, al menos 67%, al menos 68%, al menos 69%, al menos 70%, al menos 71%, al menos 72%, al menos 73%, al menos 74%, al menos 75%, al menos 76%, al menos 77%, al menos 78%, al menos 79% o al menos 80%. En algunas realizaciones, los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* se miden utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria los métodos para medir los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* (p. ej., véase el Ejemplo 4).

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse para prevenir, reducir el riesgo o tratar demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer sólido y de la sangre, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés), mieloma múltiple, policitemia vera,

trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza. Los métodos proporcionados en la presente memoria también son útiles para inducir o promover la supervivencia, maduración, funcionalidad, migración o proliferación de una o más células inmunitarias en un individuo que lo necesite. Los métodos proporcionados en la presente memoria también son útiles en la disminución de la actividad, funcionalidad o supervivencia de linfocitos T reguladores, células dendríticas inmunosupresoras incrustadas en tumores, macrófagos inmunosupresores incrustados en tumores, células supresoras derivadas de mieloides, macrófagos asociados con tumores, células de leucemia mieloide aguda (AML), células de leucemia linfocítica crónica (CLL) o células de leucemia mieloide crónica (CML) en un individuo que lo necesite. Los métodos proporcionados en la presente memoria pueden utilizarse además en el aumento de la memoria y/o reducción del déficit cognitivo.

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción también pueden utilizarse en el cuidado avanzado de heridas. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción son anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden evaluarse para la inducción de una o más actividades de TREM2. Los ensayos útiles pueden incluir transferencias Western (p. ej., para DAP12 fosforilado con tirosina o sustratos de PI3K quinasa fosforilados con treonina/serina), ELISA (p. ej., para interleucina secretada o secreción de citoquina), FACS (p. ej., para la unión de anti-TREM2 a TREM2), inmunocitoquímica (p. ej., para DAP12 fosforilado con tirosina o sustratos de PI3K quinasa fosforilados con treonina/serina), ensayos de genes indicadores (p. ej., para activación de TLR), mayor supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglía, mayor fagocitosis de neuronas apoptóticas, sinapsis dañadas, beta amiloide o fragmentos del mismo, Tau, IAPP, sinucleína alfa, TDP-43, proteína FUS, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratopelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición dipeptídica (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA) péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA) y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR), desechos de tejido nervioso, desechos que no son de tejido nervioso, bacterias, otros cuerpos externos, proteínas que provocan enfermedades, péptidos que provocan enfermedades, ácidos nucleicos que provocan enfermedades o células tumorales mediante macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer, monocitos, osteoclastos y/o células microgliales, mayor reorganización del citoesqueleto y menores respuestas proinflamatorias microgliales, u otros ensayos conocidos en la técnica.

Un anticuerpo que depende de la unión al receptor de FcγR para activar receptores objetivo puede perder su actividad agonista si se modifica para eliminar la unión a FcγR (véase, p. ej., Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113; Armour et al., (2003) Immunology 40 (2003) 585–593; y White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148). En sí, se cree que un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción con la especificidad de epítipo correcto puede activar el antígeno objetivo, con efectos adversos mínimos, cuando el anticuerpo tiene un dominio Fc de un isotipo de IgG2 humano (CH1 y región bisagra) u otro tipo de dominio Fc que es capaz de unirse preferentemente a los receptores FcγRIIB r inhibidores, o una variación de estos.

Se proporcionan ejemplos y modificaciones de isotipos de Fc de anticuerpos en la Tabla A posterior. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo Fc enumerado en la Tabla A que figura a continuación.

Tabla A: Ejemplos de isotipos de Fc de anticuerpos que pueden unirse al receptor gamma de Fc

Isotipo de Fc	Mutación (esquema de numeración de EU)
IgG1	N297A
IgG1	D265A y N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A y L235A L234A y G237A L234A,y L235A y G237A
IgG1	P238D y/o L328E y/o S267E/L328F y/o E233 y/o G237D y/o H268D y/o P271G y/o A330R
IgG1	P238D y L328E y E233D y G237D y H268D y P271G y A330R

Isotipo de Fc	Mutación (esquema de numeración de EU)
IgG1	P238D y L328E y G237D y H268D y P271G y A330R
IgG1	P238D y S267E y L328F y E233D y G237D y H268D y P271G y A330R
IgG1	P238D y S267E y L328F y G237D y H268D y P271G y A330R
IgG2	V234A y G237A
IgG4	L235A y G237A y E318A
IgG4	S228P y L236E
Híbrido IgG2/4	IgG2 aa 118 a 260 e IgG4 aa 261 a 447
	H268Q y V309L y A330S y P331S
IgG1	C226S y C229S y E233P y L234V y L235A
IgG1	L234F y L235E y P331S
IgG2	C232S o C233S
IgG2	A330S y P331S
IgG1	S267E y L328F S267E solo
IgG2	S267E y L328F
IgG4	S267E y L328F
IgG2	HC WT con LC (cadena ligera) Kappa HC C127S con LC Kappa LC Kappa C214S LC Kappa C214S y HC C233S LC Kappa C214S y HC C232S Cualquiera de las mutaciones enumeradas anteriormente junto con mutaciones A330S y P331S Fragmento F(ab') <sub>2</sub> de IgG1 WT y cualquiera de las mutaciones enumeradas anteriormente
IgG1	Sustituir la región pesada constante 1 (CH1) y la región bisagra de IgG1 con CH1 y región bisagra de IgG2 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVK KCCVECPKCP (SEQ ID NO: 145) Con una LC Kappa
IgG1	Cualquiera de las mutaciones anteriormente enumeradas junto con A330L/A330S, y/o L234F, y/o L235E y/o P331S
IgG1, IgG2 o IgG4	Cualquiera de las mutaciones anteriormente enumeradas junto con M252Y y/o S254T y/o T256E.
IgG1 de ratón	Para modelos de enfermedad de ratón
IgG4	WT
IgG1	Cualquiera de las mutaciones enumeradas anteriormente junto con E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W y/o cualquier combinación de las mismas.
IgG2	Cualquiera de las mutaciones enumeradas anteriormente junto con E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W y/o cualquier combinación de las mismas.

Además de los isotipos descritos en la Tabla A, y sin desear limitarse a la teoría, se cree que los anticuerpos con isotipos de IgG1 o IgG3 humanos y mutantes de los mismo (p. ej., Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685–691) que se unen a los receptores de Fcγ activadores I, IIA, IIC, IIIA, IIIB en receptores humanos y/o de Fcγ I, III y IV en ratones, también pueden actuar como anticuerpos agonistas in vivo, pero pueden asociarse con efectos adversos relacionados con la ADCC. No obstante, estos receptores de Fcγ aparentan estar menos disponibles para la unión al anticuerpo in vivo, en comparación con el receptor de Fcγ inhibidor FcγRIIB (véase, p. ej., White, et al., (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941–948; y Li et al., (2011) Science 333(6045):1030–1034).

En algunas realizaciones, el anticuerpo es de la clase IgG, la clase IgM o la clase IgA. En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

En determinadas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG2. En algunas realizaciones, el anticuerpo contiene una región constante de IgG2 humana. En algunas realizaciones, la región constante de IgG2 humana incluye una región Fc. En algunas realizaciones, el anticuerpo induce una o más actividades de TREM2, las

- actividades de DAP12, o ambas independientemente de la unión a un receptor de Fc. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a un receptor de Fc inhibidor. En determinadas realizaciones, el receptor de Fc inhibidor es el receptor inhibidor de Fc-gamma IIB (FcγIIB). En algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más modificaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más sustituciones de aminoácidos (p. ej., con respecto a una región Fc de tipo silvestre del mismo isotipo). En algunas realizaciones, la una o más sustituciones de aminoácidos se seleccionan de 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 (documento 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 y/o C233S (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148), S267E, L328F (Chu et al., (2008) Mol Immunol, 45:3926-3933), M252Y, S254T y/o T256E, donde la posición del aminoácido es según la convención de numeración de EU o Kabat.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG2 con un dominio constante de cadena pesada que contiene una sustitución de aminoácido C127S, donde la posición del aminoácido es según la convención de numeración de EU o Kabat (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle et al., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; y WO2008079246).
- En algunas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG2 con un dominio constante de cadena ligera Kappa que contiene una sustitución de aminoácido C214S, donde la posición del aminoácido es de acuerdo con la convención de numeración de EU o Kabat (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148; Lightle et al., (2010) PROTEIN SCIENCE 19:753-762; y WO2008079246).
- En determinadas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG1. En algunas realizaciones, el anticuerpo contiene una región constante de IgG1 de ratón. En algunas realizaciones, el anticuerpo contiene una región constante de IgG1 humana. En algunas realizaciones, la región constante de IgG1 humana incluye una región Fc. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a un receptor de Fc inhibidor. En determinadas realizaciones, el receptor de Fc inhibidor es el receptor inhibidor de Fc-gamma IIB (FcγIIB). En algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más modificaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más sustituciones de aminoácidos (p. ej., con respecto a una región Fc de tipo silvestre del mismo isotipo). En algunas realizaciones, la una o más sustituciones de aminoácidos se seleccionan de 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 y/o T256E, donde la posición del aminoácido es de acuerdo con la convención de numeración de EU o Kabat.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye un dominio constante de cadena pesada 1(CH1) y región bisagra de isotipo de IgG2 (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138-148). En determinadas realizaciones, el CH1 y región bisagra del isotipo IgG2 contienen la secuencia de aminoácidos ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145). En algunas realizaciones, la región Fc del anticuerpo contiene una sustitución de aminoácido S267E, una sustitución de aminoácido L328F, o ambas, y/o una sustitución de aminoácido N297A o N297Q, donde la posición del aminoácido es la convención de numeración de EU o Kabat.
- En determinadas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo de IgG4. En algunas realizaciones, el anticuerpo contiene una región constante de IgG4 humana. En algunas realizaciones, la región constante de IgG4 humana incluye una región Fc. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a un receptor de Fc inhibidor. En determinadas realizaciones, el receptor de Fc inhibidor es el receptor inhibidor de Fc-gamma IIB (FcγIIB). En algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más modificaciones. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la región Fc contiene una o más sustituciones de aminoácidos (p. ej., con respecto a una región Fc de tipo silvestre del mismo isotipo). En algunas realizaciones, la o las sustituciones de aminoácido se seleccionan de L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy et al., (2000) J Immunol, 164:1925-1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T y/o T256E, donde la posición de aminoácido es según la convención de numeración de EU o Kabat.
- En determinadas realizaciones, el anticuerpo tiene un isotipo híbrido IgG2/4. En algunas realizaciones, el anticuerpo incluye una secuencia de aminoácidos que contiene los aminoácidos 118 a 260 según la numeración de EU o Kabat de IgG2 humana y los aminoácidos 261-447 según la numeración de EU o Kabat de IgG4 humana (patentes internacionales WO 1997/11971; WO 2007/106585).
- En determinadas realizaciones, el anticuerpo contiene una región constante de IgG4 de ratón (Bartholomaeus, et al. (2014). J. Immunol. 192, 2091-2098).

En algunas realizaciones, la región Fc también contiene una o más sustituciones de aminoácidos adicionales seleccionadas de A330L, L234F; L235E o P331S según la numeración de Kabat o EU; y cualquier combinación de estas.

5

En determinadas realizaciones, el anticuerpo contiene una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc en una posición de residuos seleccionada de C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y y cualquier combinación de los mismos, donde la numeración de los residuos es según la numeración de EU o Kabat. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A, A330S y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones S267E y L328F, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en la posición C127S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc contiene una sustitución de aminoácidos en las posiciones E345R, E430G y S440Y, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU.

10

15

20

25

#### Mutaciones de IgG adicionales

30

En algunas realizaciones, una o más de las variantes de IgG1 descritas en la presente memoria pueden combinarse con una mutación A330L (Lazar et al., (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005-4010) o una o más de las mutaciones L234F, L235E y/o P331S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167-20172), donde la posición del aminoácido es según la convención de numeración de Kabat o EU, para eliminar la activación del complemento. En algunas realizaciones, las variantes de IgG descritas en la presente memoria pueden combinarse con una o más mutaciones para potenciar la semivida del anticuerpo en suero humano (p. ej., las mutaciones M252Y, S254T, T256E según la convención de numeración de Kabat o EU) (Dall'Acqua et al., (2006) J Biol Chem, 281:23514-23524; y Strohl et al., (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685-691).

35

40

En algunas realizaciones, una variante de IgG4 de la presente descripción puede combinarse con una mutación S228P según la convención de numeración de Kabat o EU (Angal et al., (1993) Mol Immunol, 30:105-108) y/o con una o más mutaciones descritas en Peters et al., (2012) J Biol Chem. 13; 287(29):24525-33) para potenciar la estabilización del anticuerpo.

45

#### Ejemplos de anticuerpos anti-TREM2

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 aislado de la presente descripción se une a TREM2 con una afinidad elevada y potencia una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2, en comparación con una o más actividades de TREM2 inducidas por la unión del uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2 en ausencia del anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 potencia la una o más actividades de TREM2 sin competir ni bloquear de otra forma la unión de uno o más ligandos de TREM2 a la proteína TREM2. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo multivalente o un anticuerpo quimérico. Se hallan en la presente descripción descripciones ejemplares de estos anticuerpos. En algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que reconoce un primer antígeno y un segundo antígeno.

50

55

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a TREM2 humana, o a un homólogo de la misma, lo que incluye, sin limitación, una proteína TREM2 de mamífero (p. ej., mamífero no humano), proteína TREM2 de ratón (nº de acceso de Uniprot Q99NH8), proteína TREM2 de rata (nº de acceso de Uniprot D3ZZ89), proteína TREM2 de mono Rhesus (nº de acceso de Uniprot F6QVF2), proteína TREM2 de mono cynomolgus (nº de acceso de NCBI XP\_015304909.1), proteína TREM2 de equino (nº de acceso de Uniprot F7D6L0), proteína TREM2 de cerdo (nº de acceso de Uniprot H2EZZ3) y proteína TREM2 de perro (nº de acceso de Uniprot E2RP46). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen específicamente a TREM2 humana. En algunas realizaciones, los anticuerpos

60

65

anti-TREM2 de la presente descripción se unen específicamente a TREM2 de mono cynomolgus. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen específicamente tanto a TREM2 humana como TREM2 de mono cynomolgus. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inducen al menos una actividad de TREM2 de la presente descripción.

5

#### Regiones de unión al anticuerpo anti-TREM2

Determinados aspectos de la presente descripción hacen referencia a anticuerpos anti-TREM2 que se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a uno o más aminoácidos dentro de los residuos de aminoácidos SFEDAHVEH (residuos de aminoácidos 149-157 de la SEQ ID NO: 1). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a uno o más residuos de aminoácidos seleccionados de E151, D152 y E156 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a los residuos de aminoácidos E151, D152 y E156 de la SEQ ID NO: 1.

10

15

20

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120 para la unión a TREM2.

25

30

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión de al menos un anticuerpo seleccionado de cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 y 7. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión de al menos un anticuerpo seleccionado de 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 y AL2p-h90. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción inhiben de manera competitiva la unión del anticuerpo AL2p-62.

35

40

45

50

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por al menos un anticuerpo que se selecciona de cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 y 7. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por al menos un anticuerpo que se selecciona de 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

55

60

65

y AL2p-h90. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a un epítipo de TREM2 humana que es igual o se superpone con el epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-62.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por al menos un anticuerpo seleccionado de cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 y 7. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por al menos un anticuerpo que se selecciona de 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 y AL2p-h90. Los métodos ejemplares detallados para mapear un epítipo al cual se une un anticuerpo se proporcionan en Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", en *Methods in Molecular Biology*, vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen esencialmente al mismo epítipo de TREM2 unido por el anticuerpo AL2p-62.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con uno o más anticuerpos seleccionados de 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 y AL2p-h90, y cualquier combinación de los mismos, por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-31 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-37 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-47 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-58 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-60 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-61 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción compiten con el anticuerpo AL2p-62 por la unión a TREM2.

En un ensayo de competición ejemplar, la TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2 en la superficie celular se incuban en una disolución que comprende un primer anticuerpo marcado que se une a TREM2 (p. ej., primate no humano o humano) y un segundo anticuerpo no marcado que se evalúa por su capacidad para competir con el primer anticuerpo por la unión a TREM2. El segundo anticuerpo puede estar presente en un



sobrenadante de hibridomas. Como control, se incubaba TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2 en una disolución que comprende el primer anticuerpo marcado, pero no el segundo anticuerpo no marcado. Después de la incubación en condiciones que permitan la unión del primer anticuerpo a TREM2, se elimina el exceso de anticuerpo no unido y se mide la cantidad de marcador asociado a TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2. Si la cantidad de marcador asociado a TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2 se reduce sustancialmente en la muestra de prueba en comparación con la muestra de control, esto indica entonces que el segundo anticuerpo compite con el primer anticuerpo por la unión a TREM2. Véase Harlow y Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* cap. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

#### Regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera del anticuerpo anti-TREM2

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden (a) una región variable de cadena pesada que comprende al menos una, dos o tres HVR seleccionadas de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 de cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C o seleccionados de 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 o AL2p-62, y cualquier combinación de los mismos; y/o (b) una región variable de cadena ligera que comprende al menos una, dos o tres HVR que se seleccionan de HVR-H1, HVR-H2, y HVR-H3 de cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 3A-3C o seleccionados de 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 o AL2p-62, y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3, HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 comprenden secuencias de HVR de EU o Kabat, HVR de Chothia o HVR de Contacto como se muestra en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 6 y 7, o de un anticuerpo que se selecciona de 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 o AL2p-62, y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HVR-H1 que comprende la secuencia según la Fórmula I:  $YAFX_1X_2X_3WMN$ , en donde  $X_1$  es S o W,  $X_2$  es S, L o R, y  $X_3$  es S, D, H, Q o E (SEQ ID NO: 121); una HVR-H2 que comprende la secuencia según la Fórmula II:  $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$ , en donde  $X_1$  es D, G, E, Q o V,  $X_2$  es D o Q,  $X_3$  es Q, R, H, W, Y o G,  $X_4$  es F, R o W, y  $X_5$  es Q, R, K o H (SEQ ID NO: 122); y una HVR-H3 que comprende la secuencia según la Fórmula III:  $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$ , en donde  $X_1$  es Q o K,  $X_2$  es E, S o A, y  $X_3$  es M o H (SEQ ID NO: 123), y en donde el anticuerpo no es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), una HVR-H2 que comprende la secuencia RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), y una HVR-H3 que comprende la secuencia de ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena ligera comprende: una HVR-L1 que comprende la secuencia según la Fórmula IV:  $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ , en donde  $X_1$  es S o T,  $X_2$  es Q, R o S,  $X_3$  es V o I, y  $X_4$  es G, R, W, Q o A (SEQ ID NO: 127); una HVR-L2 que comprende la secuencia según la Fórmula V:  $KVSNRX_1S$ , en donde  $X_1$  es F, R, V o K (SEQ ID NO: 128); y una HVR-L3 que comprende la secuencia según la Fórmula V:  $SQSTRVPYT$  (SEQ ID NO: 129), y en donde el anticuerpo no es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), una HVR-L2 que comprende la secuencia de KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), y una HVR-L3 que comprende la secuencia de SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HVR-H1 que comprende la secuencia según la Fórmula I, en donde  $X_1$  es S o W,  $X_2$  es S, L o R, y  $X_3$  es S, D, H, Q o E; una HVR-H2 que comprende la secuencia según la Fórmula II, en donde  $X_1$  es D, G, E, Q o V,  $X_2$  es D o Q,  $X_3$  es Q, R, H, W, Y o G,  $X_4$  es F, R o W, y  $X_5$  es Q, R, K o H; y una HVR-H3 que comprende la secuencia según la Fórmula III, en donde  $X_1$  es Q o K,  $X_2$  es E, S o A, y  $X_3$  es M o H, y

la región variable de cadena ligera comprende: una HVR-L1 que comprende la secuencia según la Fórmula IV, en donde  $X_1$  es S o T,  $X_2$  es Q, R o S,  $X_3$  es V o I, y  $X_4$  es G, R, W, Q o A; una HVR-L2 que comprende la secuencia según la Fórmula V, en donde  $X_1$  es F, R, V o K; y una HVR-L3 que comprende la secuencia: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), y en donde el anticuerpo no es un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), una HVR-H2 que comprende la secuencia de RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), y una HVR-H3 que comprende la secuencia de ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y que comprende una región variable de cadena ligera que comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), una HVR-L2 que comprende la secuencia de KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), y una HVR-L3 que comprende la secuencia de SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende uno o más de: (a) una HVR-H1 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo 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 o AL2p-62; (b) una HVR-H2 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo 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 o AL2p-62; y (c) una HVR-H3 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo 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 o AL2p-62; y/o en donde el dominio variable de cadena ligera comprende uno o más de: (a) una HVR-L1 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo 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 o AL2p-62; (b) una HVR-L2 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo 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 o AL2p-62; y (c) una HVR-L3 que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo 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 o AL2p-62.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRRS (SEQ ID NO: 134) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRFS (SEQ ID NO: 131) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 136), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRVS (SEQ ID NO: 140) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRRS (SEQ ID NO: 134) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRFS (SEQ ID NO: 131) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRFS (SEQ ID NO: 131) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde la región variable de cadena pesada comprende una HVR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), una HVR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), una HVR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), y la región variable de cadena ligera comprende una HVR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), una HVR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos KVSNNRRS (SEQ ID NO: 134) y una HVR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos, tres o cuatro regiones marco seleccionadas de VH FR1, VH FR2, VH FR3 y VH FR4, en donde: la VH FR1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9-11, la VH FR2 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12 y 13, la VH FR3 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14 y 15, y la VH FR4 comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 16; y/o la región variable de cadena ligera comprende una, dos, tres o cuatro regiones marco

seleccionadas de VL FR1, VL FR2, VL FR3 y VL FR4, en donde: la VL FR1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 17-20, la VL FR2 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 21 y 22, la VL FR3 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 23 y 24, y la VL FR4 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 25 y 26.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada de cualquiera de los anticuerpos enumerados en la Tabla 6A, o seleccionados de 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 y AL2p-h90; y/o una región variable de cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos enumerados en la Tabla 7A, o seleccionados de 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 y AL2p-h90. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 27-71 y 91; y/o un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 92-113 y 118. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 27, 56 y 72-90; y/o un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de cualquiera de las SEQ ID NO: 92, 104 y 114-117.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-2. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia

conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-2 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-2 o de la SEQ ID NO: 28, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-2, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-2 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-2 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-2 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-2 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-2 o de la SEQ ID NO: 92, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-2, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-2 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-2.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-3. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o

eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-3 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-3 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-3 o de la SEQ ID NO: 29, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-3, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-3 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-3. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-3 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-3 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-3 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-3 o de la SEQ ID NO: 92, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-3, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-3 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-3.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-4. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena

pesada del anticuerpo AL2p-4 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-4 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-4 o de la SEQ ID NO: 30, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-4, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-4 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-4. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-4 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-4 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 92. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-4 o de la SEQ ID NO: 92, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-4, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-4 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-4.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-7. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-7. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-7 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31. En determinadas

realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-7 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-7 o de la SEQ ID NO: 31, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-7, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-7 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-7. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-7 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-7 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-7 o de la SEQ ID NO: 95, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-7, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-7 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-7.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-8. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-8. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-8 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de



- aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-8 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-8 o de la SEQ ID NO: 32, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-8, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-8 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-8. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-8 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-8 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-8 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-8 o de la SEQ ID NO: 95, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-8, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-8 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-8.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-9. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-9 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-9 o la secuencia de aminoácidos de

la SEQ ID NO: 33. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-9 o de la SEQ ID NO: 33, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-9, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-9 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-9. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-9 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-9 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-9 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-9 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-9, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-9 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-9.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-10. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-10. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-10 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-10 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o

eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-10 o de la SEQ ID NO: 34, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-10, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-10 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-10. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-10 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-10 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-10 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-10 o de la SEQ ID NO: 97, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-10, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-10 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-10.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-11. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-11. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-11 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-11 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas

realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-11 o de la SEQ ID NO: 35, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-11, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-11 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-11. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-11 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-11 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-11 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-11 o de la SEQ ID NO: 98, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-11, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-11 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-11.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-12. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-12. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-12 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-12 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente,

el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-12 o de la SEQ ID NO: 36, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-12, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-12 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-12. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-12 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97 y contiene sustituciones (p.ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-12 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-12 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-12 o de la SEQ ID NO: 97, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-12, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-12 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-12.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-13. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-13. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-13 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-13 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-13 o de la SEQ ID NO: 37, que

- incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-13, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-13 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-13. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-13 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-13 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-13 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-13 o de la SEQ ID NO: 95, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-13, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-13 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-13.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-14 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-14 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-14. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-14 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-14. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-14 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-14 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-14 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-14 o de la SEQ ID NO: 38, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende

una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-14, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-14 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-14. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-14 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se ha sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-14 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, se ha sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-14 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-14 o de la SEQ ID NO: 99, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-14, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-14 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-14.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-15. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-15. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-15 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-15 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-15 o de la SEQ ID NO: 38, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-

15, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-15 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-15. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-15 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-15 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-15 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-15 o de la SEQ ID NO: 100, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-15, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-15 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-15.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-16. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-16. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-16 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-16 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-16 o de la SEQ ID NO: 39, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-16, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-16 y (c) la secuencia de aminoácidos de



HVR-H3 del anticuerpo AL2p-16. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-16 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-16 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-16 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-16 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-16, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-16 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-16.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-17. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-17. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-17 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-17 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-17 o de la SEQ ID NO: 40, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-17, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-17 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-17. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la

presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-17 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-17 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-17 o de la SEQ ID NO: 98, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-17, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-17 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-17.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-18. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-18. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-18 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 41. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-18 o de la SEQ ID NO: 41, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-18, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-18 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-18. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de

- al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-18 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-18 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-18 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-18 o de la SEQ ID NO: 96, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-18, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-18 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-18.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-19. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-19. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-19 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-19 o de la SEQ ID NO: 42, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-19, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-19 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-19. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al

menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-19 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-19 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-19 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-19 o de la SEQ ID NO: 98, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-19, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-19 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-19.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-20. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-20. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-20 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-20 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-20 o de la SEQ ID NO: 42, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-20, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-20 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-20. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al

menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-20 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-20 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-20 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-20 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-20, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-20 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-20.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-21. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-21. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-21 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-21 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-21 o de la SEQ ID NO: 43, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-21, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-21 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-21. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del

anticuerpo AL2p-21 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-21 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-21 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-21 o de la SEQ ID NO: 100, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-21, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-21 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-21.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-22. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-22. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se ha sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-22 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-22 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-22 o de la SEQ ID NO: 44, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-22, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-22 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-22. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-22 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101 y contiene

sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-22 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-22 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-22 o de la SEQ ID NO: 101, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-22, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-22 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-22.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-23. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-23. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-23 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-23 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-23 o de la SEQ ID NO: 45, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-23, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-23 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-23. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-23 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el

- anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-23 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-23 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-23 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-23, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-23 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-23.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-24. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-24. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-24 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-24 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-24 o de la SEQ ID NO: 46, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-24, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-24 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-24. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-24 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En



determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-24 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-24 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-24 o de la SEQ ID NO: 99, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-24, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-24 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-24.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-25. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-25. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-25 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-25 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-25 o de la SEQ ID NO: 47, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-25, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-25 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-25. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-25 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la

secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-25 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-25 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-25 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-25, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-25 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-25.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-26. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-26. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-26 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-26 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 48. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-26 o de la SEQ ID NO: 48, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-26, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-26 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-26. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-26 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-26 o la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-26 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-26 o de la SEQ ID NO: 95, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-26, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-26 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-26.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-27. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-27. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-27 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-27 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 49. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-27 o de la SEQ ID NO: 49, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-27, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-27 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-27. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-27 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado

un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-27 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-27 o de la SEQ ID NO: 102, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-27, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-27 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-27.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-28. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-28. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-28 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-28 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 50. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-28 o de la SEQ ID NO: 50, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-28, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-28 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-28. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-28 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-28 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del

- anticuerpo AL2p-28 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 96. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-28 o de la SEQ ID NO: 96, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-28, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-28 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-28.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-29. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-29. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-29 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-29 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-29 o de la SEQ ID NO: 51, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-29, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-29 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-29. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-29 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-29 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-29 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 99. En determinadas realizaciones, las

sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-29 o de la SEQ ID NO: 99, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-29, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-29 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-29.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-30. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-30. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-30 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-30 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 52. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-30 o de la SEQ ID NO: 52, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-30, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-30 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-30. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-30 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-30 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-30 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 100. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones

FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-30 o de la SEQ ID NO: 100, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-30, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-30 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-30.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-31 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-31 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-31 o de la SEQ ID NO: 53, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-31, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-31 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-31. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-31 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-31 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-31 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR.

Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-31 o de la SEQ ID NO: 97, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-31, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-31 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-31.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-32. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-32. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-32 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-32 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-32 o de la SEQ ID NO: 54, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-32, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-32 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-32. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-32 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-32 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-32 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-32 o de la SEQ



ID NO: 97, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-32, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-32 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-32.

5

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-33. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-33. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-33 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-33 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 55. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-33 o de la SEQ ID NO: 55, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-33, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-33 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-33. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-33 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-33 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-33 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-33 o de la SEQ ID NO: 103, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la

VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-33, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-33 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-33.

- 5 En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto
- 10 a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-35. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-35. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-35 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-35 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 57. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-35 o de la SEQ ID NO: 57, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-35, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-35 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-35. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-35 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-35 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-35 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-35 o de la SEQ ID NO: 104, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del

anticuerpo AL2p-35, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-35 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-35.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-36. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104, donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-36. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-36 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-36 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-36 o de la SEQ ID NO: 58, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-36, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-36 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-36. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-36 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-36 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-36 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-36 o de la SEQ ID NO: 104, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-36, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-36 y (c) la secuencia de

aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-36.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-37 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-37 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-37 o de la SEQ ID NO: 59, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-37, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-37 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-37. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-37 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104 y contiene sustituciones (por ejemplo, sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-37 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-37 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-37 o de la SEQ ID NO: 104, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-37, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-37 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-37.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-38. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-38 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-38 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-38 o de la SEQ ID NO: 60, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-38, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-38 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-38. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-38 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-38 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-38 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-38 o de la SEQ ID NO: 105, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-38, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-38 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-38.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-39. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-39. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-39 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-39 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-39 o de la SEQ ID NO: 60, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-39, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-39 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-39. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-39 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-39 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-39 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-39 o de la SEQ ID NO: 106, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR que se seleccionan de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-39, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-39 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-39.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio

variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-40. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-40. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-40 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-40 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 60. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-40 o de la SEQ ID NO: 60, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-40, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-40 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-40. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-40 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-40 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-40 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-40 o de la SEQ ID NO: 107, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-40, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-40 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-40.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena

pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-41. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-41. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-41 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-41 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-41 o de la SEQ ID NO: 61, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-41, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-41 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-41. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-41 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-41 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-41 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-41 o de la SEQ ID NO: 106, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-41, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-41 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-41.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al



menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una
 5 secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción
 10 comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61, en donde el
 15 dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-42. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al
 20 menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-42. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos
 25 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa
 30 secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-42 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-42 o la secuencia de
 35 aminoácidos de la SEQ ID NO: 61. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-42 o de la SEQ ID NO: 61, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende
 40 una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-42, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-42 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-42. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al
 45 menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-42 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En
 50 determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-42 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-42 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, las
 55 sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-42 o de la SEQ ID NO: 107, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del
 60 anticuerpo AL2p-42, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-42 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-42.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena
 65 pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al

menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-43. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-43. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-43 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-43 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-43 o de la SEQ ID NO: 62, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-43, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-43 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-43. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-43 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-43 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-43 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 105. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-43 o de la SEQ ID NO: 105, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-43, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-43 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-43.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto

a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-44. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-44. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-44 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-44 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 62. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-44 o de la SEQ ID NO: 62, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-44, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-44 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-44. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-44 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-44 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-44 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 107. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-44 o de la SEQ ID NO: 107, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-44, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-44 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-44.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-45 o a la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-45 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-45 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-45. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-45 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-45. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-45 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-45 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-45 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-45 o de la SEQ ID NO: 63, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-45, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-45 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-45. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-45 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-45 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-45 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-45 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-45, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-45 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-45.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una

secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-46. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-46. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-46 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-46 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 63. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-46 o de la SEQ ID NO: 63, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-46, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-46 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-46. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-46 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-46 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-46 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-46 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-46, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-46 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-46.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%,

al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-47 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-47 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-47 o de la SEQ ID NO: 64, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-47, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-47 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-47. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-47 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-47 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-47 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-47 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-47, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-47 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-47.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al

menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una

5 identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-

10 H3 del anticuerpo AL2p-48. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de

15 cadena ligera del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-48. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos

20 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de

25 cadena pesada del anticuerpo AL2p-48 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-48 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-48 o de la SEQ ID NO: 64, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-48,

35 (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-48 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-48. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-48 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la

40 secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-48 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-48 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-48 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-48, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-48 y (c) la secuencia de

45 aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-48.

50

55

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos

60 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%,

65 al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de

aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-49. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-49. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-49 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-49 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 65. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-49 o de la SEQ ID NO: 65, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-49, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-49 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-49. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-49 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-49 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-49 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-49 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-49, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-49 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-49.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos



- de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-50. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-50. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-50 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-50 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-50 o de la SEQ ID NO: 66, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-50, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-50 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-50. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-50 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-50 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-50 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-50 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-50, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-50 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-50.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción

comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-51. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-51. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-51 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-51 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-51 o de la SEQ ID NO: 66, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-51, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-51 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-51. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-51 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-51 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-51 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-51 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-51, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-51 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-51.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una

identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-52. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-52. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-52 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-52 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-52 o de la SEQ ID NO: 67, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-52, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-52 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-52. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-52 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-52 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-52 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-52 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esta secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-52, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-52 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-52.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al

menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-53. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-53. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-53 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-53 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-53 o de la SEQ ID NO: 67, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-53, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-53 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-53. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-53 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-53 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-53 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-53 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-53, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-53 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-53.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109.

menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-54. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-54. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-54 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 68. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-54 o de la SEQ ID NO: 68, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-54, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-54 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-54. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-54 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-54 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-54, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-54 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-54.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de

cadena pesada del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-55. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98 %, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-55. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-55 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, se ha sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-55 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-55 o de la SEQ ID NO: 69, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-55, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-55 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-55. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-55 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o retirado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-55 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o retirado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-55 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-55 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-55, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-55 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-55.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69, en donde el

dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-56. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-56. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-56 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-56 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-56 o de la SEQ ID NO: 69, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-56, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-56 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-56. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-56 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-56 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-56 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-56 o de la SEQ ID NO: 108, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-56, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-56 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-56.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-

H3 del anticuerpo AL2p-57. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-57. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-57 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-57 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 69. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-57 o de la SEQ ID NO: 69, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-57, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-57 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-57. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-57 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-57 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-57 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 109. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-57 o de la SEQ ID NO: 109, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-57, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-57 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-57.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción



comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-58 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-58 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-58 o de la SEQ ID NO: 59, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-58, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-58 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-58. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-58 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-58 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-58 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-58 o de la SEQ ID NO: 112, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-58, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-58 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-58.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-59. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una

identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-59. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-59 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-59 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-59 o de la SEQ ID NO: 91, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-59, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-59 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-59. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-59 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-59 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-59 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-59 o de la SEQ ID NO: 118, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-59, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-59 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-59.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al

- menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-60 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-60 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-60 o de la SEQ ID NO: 53, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-60, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-60 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-60. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-60 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-60 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-60 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-60 o de la SEQ ID NO: 113, lo que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-60, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-60 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-60.
- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al

menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-61 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-61 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-61 o de la SEQ ID NO: 70, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-61, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-61 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-61. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-61 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-61 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-61 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-61 o de la SEQ ID NO: 110, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-61, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-61 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-61.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera y un dominio variable de cadena pesada, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71; y/o el dominio variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71, en donde el dominio variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del anticuerpo AL2p-62. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden un dominio variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de

cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111, en donde el dominio variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del anticuerpo AL2p-62. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 comprende una secuencia de dominio variable de cadena pesada (VH) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-62 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo AL2p-62 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VH del anticuerpo AL2p-62 o de la SEQ ID NO: 71, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VH comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-H1 del anticuerpo AL2p-62, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-62 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-H3 del anticuerpo AL2p-62. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción comprenden una secuencia de dominio variable de cadena ligera (VL) que tiene una identidad de al menos 85%, al menos 86%, al menos 87%, al menos 88%, al menos 89%, al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99% o 100% con respecto a una secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 o a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111 y contiene sustituciones (p. ej., sustituciones, inserciones o eliminaciones conservadoras con respecto a la secuencia de referencia), pero el anticuerpo anti-TREM2 que comprende esa secuencia conserva la capacidad de unirse a TREM2. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111. En determinadas realizaciones, se han sustituido, insertado y/o eliminado un total de 1 a 5 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 o la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111. En determinadas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en regiones fuera de las HVR (es decir, en las regiones FR). En algunas realizaciones, las sustituciones, inserciones o eliminaciones se producen en las regiones FR. Opcionalmente, el anticuerpo anti-TREM2 comprende la secuencia de VL del anticuerpo AL2p-62 o de la SEQ ID NO: 111, que incluye modificaciones postraduccionales de esa secuencia. En una realización particular, la VL comprende una, dos o tres HVR seleccionadas de: (a) la secuencia de aminoácidos de HVR-L1 del anticuerpo AL2p-62, (b) la secuencia de aminoácidos de HVR-L2 del anticuerpo AL2p-62 y (c) la secuencia de aminoácidos de HVR-L3 del anticuerpo AL2p-62.

En algunas realizaciones, se proporciona el anticuerpo anti-TREM2, en donde el anticuerpo comprende una VH como en cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente y una VL como en cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente. En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente memoria anticuerpos anti-TREM2, en donde el anticuerpo comprende una VH como en cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente y una VL como en cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente. En una realización, el anticuerpo comprende las secuencias de VH y VL de las SEQ ID NO: 27-71 y 91 y las SEQ ID NO: 92-113 y 118, respectivamente, que incluyen las modificaciones postraduccionales de esas secuencias.

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 104. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 110. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 71 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 111. En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112. En algunas realizaciones, el anticuerpo

comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 53 y/o una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 113.

- 5 Cualquiera de los anticuerpos de la presente descripción puede producirse mediante una línea celular. En algunas realizaciones, la línea celular puede ser una línea celular de mamífero. En determinadas realizaciones, la línea celular puede ser una línea celular de hibridoma. En otras realizaciones, la línea celular puede ser una línea celular de levadura. Es posible utilizar cualquier línea celular conocida en la técnica adecuada para la producción de anticuerpos para producir un anticuerpo de la presente descripción. En la presente descripción se describen líneas celulares ejemplares para la producción de anticuerpos.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo monoclonal anti-TREM2 seleccionado de 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 y AL2p-h90.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-31. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-31. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-31. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-31. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-31.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-37. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-37. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-37. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-37. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-37.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-47. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-47. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-47. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-47. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-47.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-58. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-58. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-58. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-58. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-58.

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-60. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-60. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-60. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que

comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-60. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-60.

5

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-61. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-61. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-61. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-61. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-61.

10

15

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es el anticuerpo monoclonal anti-TREM2 AL2p-62. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que se une esencialmente al mismo epítipo de TREM2 que AL2p-62. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal AL2p-62. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-62. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 es un anticuerpo aislado que comprende la HVR-H1, HVR-H2 y HVR-H3 del dominio variable de cadena pesada y la HVR-L1, HVR-L2 y HVR-L3 del dominio variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal AL2p-62.

20

25

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción no compiten con uno o más ligandos de TREM2 por la unión a TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden unirse a TREM2 sin bloquear la unión simultánea a TREM2 de uno o más ligandos de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción son capaces de interacciones funcionales aditivas y/o sinérgicas con uno o más ligandos de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la actividad máxima del TREM2 expuesto a concentraciones saturantes de uno o más ligandos de TREM2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción aumentan la actividad de TREM2 obtenida a cualquier concentración de uno o más ligandos de TREM2.

30

35

#### Afinidad de unión del anticuerpo anti-TREM2

Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para TREM2 humana y TREM2 de mono cynomolgus pueden ser al menos 1 vez menor, al menos 2 veces menor, al menos 3 veces menor, al menos 4 veces menor, al menos 5 veces menor, al menos 6 veces menor, al menos 7 veces menor, al menos 8 veces menor, al menos 9 veces menor, al menos 10 veces menor, al menos 11 veces menor, al menos 12 veces menor, al menos 13 veces menor, al menos 14 veces menor, al menos 15 veces menor, al menos 16 veces menor, al menos 17 veces menor, al menos 18 veces menor, al menos 19 veces menor, al menos 20 veces menor o menor que un anticuerpo anti-TREM2 seleccionado de un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y comprende una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 56; un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 91 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 103; y un anticuerpo anti-TREM2 que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 119 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 120. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

40

45

50

55

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 70 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 60 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 40 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 30 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 9 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 8 nM a aproximadamente 100 pM,

60

65

de aproximadamente 7 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 6 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 4 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 3 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 2 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 pM, de 900 pM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 800 pM a aproximadamente 100 pM, de 700 pM a aproximadamente 100 pM, de 600 pM a aproximadamente 500 pM, de 400 pM a aproximadamente 100 pM, de 300 pM a aproximadamente 100 pM, de 200 pM a aproximadamente 100 pM, de 900 pM a aproximadamente 100 pM, o menor que 100 pM. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 3 pM,



[illegible]

aproximadamente 80 pM de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 10 pM, de  
5 aproximadamente 10 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 5 nM a  
10 aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 500 pM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 250 pM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. Las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden oscilar de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 90 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 80 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 70 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 60 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 40 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 30 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 20 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 9 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 8 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 7 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 6 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 5 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 4 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 3 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 2 pM, de aproximadamente 100 pM a aproximadamente 1 pM, o menor que 1 pM. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan v/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ei.. véanse

los Ejemplos 1 y 2).

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 humana pueden ser menores que 260 nM, pueden ser menores que 225 nM, pueden ser menores que 200 nM, pueden ser menores que 150 nM, pueden ser menores que 135 nM, pueden ser menores que 125 nM, pueden ser menores que 100 nM, pueden ser menores que 95 nM, pueden ser menores que 90 nM, pueden ser menores que 85 nM, pueden ser menores que 80 nM, pueden ser menores que 75 nM, pueden ser menores que 70 nM, pueden ser menores que 65 nM, pueden ser menores que 60 nM, pueden ser menores que 55 nM, pueden ser menores que 50 nM, pueden ser menores que 45 nM, pueden ser menores que 40 nM, pueden ser menores que 36 nM, pueden ser menores que 35 nM, pueden ser menores que 30 nM, pueden ser menores que 29 nM, pueden ser menores que 28 nM, pueden ser menores que 27 nM, pueden ser menores que 26 nM, pueden ser menores que 25 nM, pueden ser menores que 24 nM, pueden ser menores que 23 nM, pueden ser menores que 22 nM, pueden ser menores que 21 nM, pueden ser menores que 20 nM, pueden ser menores que 19 nM, pueden ser menores que 18,5 nM, pueden ser menores que 18 nM, pueden ser menores que 15 nM, pueden ser menores que 14 nM, pueden ser menores que 13 nM, pueden ser menores que 12 nM, pueden ser menores que 11 nM, pueden ser menores que 10 nM, pueden ser menores que 9,5 nM, pueden ser menores que 9 nM, pueden ser menores que 8,5 nM, pueden ser menores que 8 nM, pueden ser menores que 7,5 nM, pueden ser menores que 7 nM, pueden ser menores que 6,5 nM, pueden ser menores que 6 nM, pueden ser menores que 5,5 nM, pueden ser menores que 5 nM, pueden ser menores que 4,5 nM, pueden ser menores que 4 nM, pueden ser menores que 3,5 nM, pueden ser menores que 3 nM, pueden ser menores que 2,5 nM, pueden ser menores que 2 nM, pueden ser menores que 1,5 nM, pueden ser menores que 1 nM, pueden ser menores que 950 pM, pueden ser menores que 900 pM, pueden ser menores que 850 pM, pueden ser menores que 830 pM, pueden ser menores que 800 pM, pueden ser menores que 750 pM, pueden ser menores que 730 pM, pueden ser menores que 700 pM, pueden ser menores que 650 pM, pueden ser menores que 630 pM, pueden ser menores que 600 pM, pueden ser menores que 550 pM, pueden ser menores que 500 pM, pueden ser menores que 450 pM, pueden ser menores que 415 pM, pueden ser menores que 400 pM, pueden ser menores que 350 pM, pueden ser menores que 300 pM, pueden ser menores que 250 pM, pueden ser menores que 200 pM, pueden ser menores que 150 pM, pueden ser menores que 100 pM, pueden ser menores que 95 pM, pueden ser menores que 90 pM, pueden ser menores que 85 pM, pueden ser menores que 80 pM, pueden ser menores que 75 pM, pueden ser menores que 70 pM, pueden ser menores que 65 pM, pueden ser menores que 60 pM, pueden ser menores que 55 pM, pueden ser menores que 50 pM, pueden ser menores que 45 pM, pueden ser menores que 40 pM, pueden ser menores que 35 pM, pueden ser menores que 30 pM, pueden ser menores que 25 pM, pueden ser menores que 20 pM, pueden ser menores que 15 pM, pueden ser menores que 10 pM, pueden ser menores que 9 pM, pueden ser menores que 8 pM, pueden ser menores que 7 pM, pueden ser menores que 6 pM, pueden ser menores que 5 pM, pueden ser menores que 4 pM, pueden ser menores que 3 pM, pueden ser menores que 2 pM o pueden ser menores que 1 pM. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 de mono cynomolgus pueden oscilar de aproximadamente 10  $\mu$ M a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 200 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 90 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 80 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 70 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 60 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 40 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 30 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 20 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 9 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 8 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 7 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 6 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 4 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 3 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 2 nM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 pM, de 900 pM a aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 800 pM a aproximadamente 100 pM, de 700 pM a aproximadamente 100 pM, de 600 pM a aproximadamente 500 pM, de 400 pM a aproximadamente 100 pM, de 300 pM a aproximadamente 100 pM, de 200 pM a aproximadamente 100 pM, de 900 pM a aproximadamente 100 pM, o menor que 100 pM. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 de mono cynomolgus pueden oscilar de aproximadamente 10  $\mu$ M a aproximadamente 900 pM, de

[illegible]

[illegible]

[illegible]

En algunas realizaciones, las constantes de disociación ( $K_D$ ) de los anticuerpos anti-TREM2 para la TREM2 de

mono cynomolgus pueden ser menores que 6  $\mu$ M, pueden ser menores que 5  $\mu$ M, pueden ser menores que 4,6  $\mu$ M, pueden ser menores que 4  $\mu$ M, pueden ser menores que 3  $\mu$ M, pueden ser menores que 2  $\mu$ M, pueden ser menores que 1,5  $\mu$ M, pueden ser menores que 1  $\mu$ M, pueden ser menores que 900 nM, pueden ser menores que 800 nM, pueden ser menores que 700 nM, pueden ser menores que 600 nM, pueden ser menores que 500 nM, pueden ser menores que 400 nM, pueden ser menores que 300 nM, pueden ser menores que 200 nM, pueden ser menores que 100 nM, pueden ser menores que 95 nM, pueden ser menores que 90 nM, pueden ser menores que 85 nM, pueden ser menores que 80 nM, pueden ser menores que 75 nM, pueden ser menores que 70 nM, pueden ser menores que 65 nM, pueden ser menores que 60 nM, pueden ser menores que 55 nM, pueden ser menores que 50 nM, pueden ser menores que 45 nM, pueden ser menores que 40 nM, pueden ser menores que 36 nM, pueden ser menores que 35 nM, pueden ser menores que 31 nM, pueden ser menores que 30 nM, pueden ser menores que 29 nM, pueden ser menores que 28 nM, pueden ser menores que 27 nM, pueden ser menores que 26 nM, pueden ser menores que 25 nM, pueden ser menores que 24 nM, pueden ser menores que 23 nM, pueden ser menores que 22 nM, pueden ser menores que 21 nM, pueden ser menores que 20 nM, pueden ser menores que 19 nM, pueden ser menores que 18,5 nM, pueden ser menores que 18 nM, pueden ser menores que 17 nM, pueden ser menores que 16,5 nM, pueden ser menores que 16 nM, pueden ser menores que 15,5 nM, pueden ser menores que 15 nM, pueden ser menores que 14,5 nM, pueden ser menores que 14 nM, pueden ser menores que 13 nM, pueden ser menores que 12 nM, pueden ser menores que 11 nM, pueden ser menores que 10 nM, pueden ser menores que 9,5 nM, pueden ser menores que 9 nM, pueden ser menores que 8,5 nM, pueden ser menores que 8 nM, pueden ser menores que 7,5 nM, pueden ser menores que 7 nM, pueden ser menores que 6,5 nM, pueden ser menores que 6 nM, pueden ser menores que 5,5 nM, pueden ser menores que 5 nM, pueden ser menores que 4,5 nM, pueden ser menores que 4 nM, pueden ser menores que 3,5 nM, pueden ser menores que 3 nM, pueden ser menores que 2,5 nM, pueden ser menores que 2 nM, pueden ser menores que 1,5 nM, pueden ser menores que 1 nM, pueden ser menores que 950 pM, pueden ser menores que 900 pM, pueden ser menores que 890 pM, pueden ser menores que 850 pM, pueden ser menores que 800 pM, pueden ser menores que 750 pM, pueden ser menores que 700 pM, pueden ser menores que 650 pM, pueden ser menores que 600 pM, pueden ser menores que 550 pM, pueden ser menores que 500 pM, pueden ser menores que 450 pM, pueden ser menores que 400 pM, pueden ser menores que 375 pM, pueden ser menores que 350 pM, pueden ser menores que 325 pM, pueden ser menores que 300 pM, pueden ser menores que 270 pM, pueden ser menores que 250 pM, pueden ser menores que 225 pM, pueden ser menores que 200 pM, pueden ser menores que 150 pM o pueden ser menores que 100 pM. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se describen en la presente memoria métodos para la preparación y selección de anticuerpos que interactúan y/o se unen con especificidad a TREM2 (p. ej., véanse los Ejemplos 1 y 2).

Las constantes de disociación pueden determinarse mediante una técnica analítica, que incluye cualquier técnica bioquímica o biofísica, tal como ELISA, resonancia de plasmones superficiales (SPR), interferometría de biocapa (véase, p. ej., Octet System de ForteBio), calorimetría de titulación isotérmica (ITC), calorimetría de barrido diferencial (DSC), dicroísmo circular (CD), análisis de flujo detenido y análisis de fusión de proteínas fluorescentes o colorimétricas. En algunas realizaciones, la constante de disociación ( $K_D$ ) para TREM2 se determina a una temperatura de aproximadamente 25°C. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo monovalente (p. ej., un Fab) o un anticuerpo de longitud completa. En algunas realizaciones, la  $K_D$  se determina utilizando un anticuerpo de longitud completa en forma monovalente. Se utiliza, por ejemplo, cualquier ensayo descrito en la presente memoria (véanse, p. ej., Ejemplos 1 y 2).

Otros anticuerpos anti-TREM2, p. ej., anticuerpos que se unen específicamente a una proteína TREM2 de la presente descripción, pueden identificarse, analizarse y/o caracterizarse por sus propiedades físicas/químicas y/o actividades biológicas mediante diversos ensayos conocidos en la técnica.

#### Anticuerpos biespecíficos

Determinados aspectos de la presente descripción se refieren a anticuerpos biespecíficos que se unen a una proteína TREM2 de la presente descripción y un segundo antígeno. Se conocen bien en la técnica y se describen en la presente memoria métodos para generar anticuerpos biespecíficos. En algunas realizaciones, los anticuerpos biespecíficos de la presente descripción se unen a uno o más residuos de aminoácidos de una TREM2 humana (SEQ ID NO: 1) o residuos de aminoácidos de una proteína TREM2 correspondiente a los residuos de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. En otras realizaciones, los anticuerpos biespecíficos de la presente descripción se unen a uno o más residuos de aminoácidos de DAP12 humana.

En algunas realizaciones, los anticuerpos biespecíficos de la presente descripción reconocen un primer antígeno y un segundo antígeno. En algunas realizaciones, el primer antígeno es TREM2 humana o una variante que existe de manera natural de la misma, o DAP12 humana o una variante que existe de manera natural de la misma. En algunas realizaciones, el segundo antígeno es (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica; (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado de receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor

de crecimiento de tipo insulina (IGFR), proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), receptor de la toxina de difteria, CRM197, un anticuerpo de dominio sencillo de llama, TMEM 30(A), un dominio de transducción de proteína, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido poliarginina, un péptido angiopep y ANG1005; (c) una proteína que provoca enfermedades seleccionada de beta amiloide, beta amiloide oligomérica, placas beta amiloides, proteína precursora amiloide o fragmentos de las mismas, Tau, IAPP, sinucleína alfa, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición dipeptídica (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR); y (d) ligandos y/o proteínas expresados en células inmunitarias, en donde los ligandos y/o proteínas se seleccionan de 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 y fosfatidilserina; y (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales y cualquier combinación de los mismos.

## 20 Fragmentos de anticuerpos

Determinados aspectos de la presente descripción hacen referencia a fragmentos de anticuerpos que se unen a uno o más de TREM2 humana, una variante que existe de manera natural de TREM2 humana y una variante de enfermedad de TREM2 humana. En algunas realizaciones, el fragmento de anticuerpo es un fragmento Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv o scFv. En algunas realizaciones, el fragmento de anticuerpo se utiliza en combinación con uno o más anticuerpos que se unen específicamente a una proteína que provoca enfermedades, seleccionada de: (a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica; (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado del receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR), proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), receptor de la toxina de difteria, CRM197, un anticuerpo de dominio sencillo de llama, TMEM 30(A), un dominio de transducción de proteína, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido poliarginina, un péptido angiopep y ANG1005; (c) una proteína que provoca enfermedades seleccionada de beta amiloide, beta amiloide oligomérica, placas beta amiloides, proteína precursora amiloide o fragmentos de la misma, Tau, IAPP, sinucleína alfa, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición dipeptídica (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR); y (d) ligandos y/o proteínas expresados en células inmunitarias, en donde los ligandos y/o proteínas se seleccionan de 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 y fosfatidilserina; y (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales y cualquier combinación de los mismos.

## 50 Marcos de anticuerpos

Cualquiera de los anticuerpos descritos en la presente memoria incluye también un marco. En algunas realizaciones, el marco es un marco de inmunoglobulina humana. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un anticuerpo (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2) comprende HVR como en cualquiera de las realizaciones anteriores y también comprende un marco humano aceptor, p. ej., un marco de inmunoglobulina humana o un marco de consenso humano. Los marcos de inmunoglobulina humana pueden ser parte del anticuerpo humano o puede humanizarse un anticuerpo no humano mediante el reemplazo de uno o más marcos endógenos con una o más regiones marco humanas. Las regiones marco humanas que pueden utilizarse para la humanización incluyen, pero no se limitan a: regiones marco seleccionadas utilizando del método "de mejor ajuste" (véase, p. ej., Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)); regiones marco derivadas de la secuencia de consenso de anticuerpos humanos de un subgrupo particular de regiones variables de cadena ligera o pesada (véase, p. ej., Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); y Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)); regiones marco humanas maduras (con mutación somática) o regiones marco de línea germinal humana (véase, p. ej., Almagro y Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); y regiones marco derivadas del cribado de genotecas de FR (véase, p. ej., Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) y Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)).



- En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una HVR-H1, una HVR-H2 y una HVR-H3 de la presente descripción y una, dos, tres o cuatro de las regiones marco de cadena pesada tal como se muestra en las Tablas 4A a 4D. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que comprende una HVR-L1, una HVR-L2 y una HVR-L3 de la presente descripción y una, dos, tres o cuatro de las regiones marco de cadena ligera tal como se muestra en las Tablas 5A a 5D. En algunas realizaciones, un anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende una HVR-H1, una HVR-H2 y una HVR-H3 de la presente descripción y una, dos, tres o cuatro de las regiones marco de cadena pesada tal como se muestra en las Tablas 4A a 4D, y comprende además una región variable de cadena ligera que comprende una HVR-L1, una HVR-L2 y una HVR-L3 de la presente descripción y una, dos, tres o cuatro de las regiones marco de cadena ligera tal como se muestra en las Tablas 5A a 5D.

#### Expresión modulada de mediadores proinflamatorios

- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden modular (p. ej., aumentar o disminuir) la expresión de mediadores proinflamatorios después de la unión a una proteína TREM2 expresada en una célula.

- Tal como se utilizan en la presente memoria, los mediadores proinflamatorios son proteínas implicadas ya sea de forma directa o indirecta (p. ej., mediante vías de señalización proinflamatorias) en un mecanismo que induce, activa, promueve o aumenta de otra forma una respuesta inflamatoria. Puede utilizarse cualquier método conocido en la técnica para identificar y caracterizar mediadores proinflamatorios. Los ejemplos de mediadores proinflamatorios incluyen, sin limitación, citoquinas tales como IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, CD86, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF-1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23.

- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden modular la expresión funcional y/o la secreción de mediadores proinflamatorios, tales como IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD86, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23. En determinadas realizaciones, la expresión modulada de mediadores proinflamatorios se produce en macrófagos, células dendríticas, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o células microgliales. La expresión modulada puede incluir, sin limitación, una expresión génica modulada, una expresión transcripcional modulada o una expresión proteica modulada. Es posible utilizar cualquier método conocido en la técnica para determinar la expresión génica, transcripcional (p. ej., ARNm) y/o proteica. Por ejemplo, es posible utilizar un análisis de transferencia Northern para determinar niveles de expresión génica de mediadores proinflamatorios, puede utilizarse RT-PCR para determinar el nivel de transcripción de mediadores proinflamatorios y puede utilizarse el análisis de transferencia Western para determinar los niveles proteicos de mediadores proinflamatorios.

- En determinadas realizaciones, los mediadores proinflamatorios incluyen citoquinas inflamatorias. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden modular la secreción de una o más citoquinas inflamatorias. Los ejemplos de citoquinas inflamatorias cuya secreción puede reducirse mediante los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción incluyen, sin limitación, IFN- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD86, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, CRP, MCP-1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL-10, Gata3, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23.

- En determinadas realizaciones, los mediadores proinflamatorios incluyen receptores inflamatorios. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden modular la expresión de uno o más receptores inflamatorios. Los ejemplos de receptores inflamatorios cuya expresión puede reducirse mediante los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción incluyen, sin limitación, CD86.

- Tal como se utiliza en la presente memoria, un mediador proinflamatorio puede tener una expresión modulada si se modula (p. ej., aumenta o disminuye) su expresión en una o más células de un sujeto tratado con un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, en comparación con la expresión del mismo mediador proinflamatorio expresado en una o más células de un sujeto correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede modular la expresión del mediador proinflamatorio en una o más células de un sujeto al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la expresión del mediador proinflamatorio en una o más células de un sujeto correspondiente que no se trata con el anticuerpo

anti-TREM2. En otras realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 puede modular la expresión del mediador proinflamatorio en una o más células de un sujeto, al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la expresión del mediador proinflamatorio en una o más células de un sujeto correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden ser útiles para prevenir, reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con niveles anómalos de uno o más mediadores proinflamatorios, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de al menos un ligando de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potencia una o más actividades de al menos un ligando de TREM2, para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión seleccionado de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza.

65 Fosforilación de Syk

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden inducir la fosforilación de tirosina quinasa del bazo (Syk, por sus siglas en inglés) después de la unión a una proteína TREM2 expresada en una célula.

- 5 La tirosina quinasa del bazo (Syk) es una molécula de señalización intracelular que funciona situado más abajo de TREM2 fosforilando varios sustratos, mediante lo cual se facilita la formación de un complejo de señalización que lleva a la activación celular y a procesos inflamatorios.

- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden ser beneficiosos para prevenir, reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con niveles menores de fosforilación de Syk, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de al menos un ligando de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potencia una o más actividades de al menos un ligando de TREM2, para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza..

#### Fosforilación y unión a DAP12

- En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden inducir la unión de TREM2 a DAP12. En otras realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden inducir la fosforilación de DAP12 después de la unión a una proteína TREM2 expresada en una célula. En otras

realizaciones, la fosforilación de DAP12 mediada por TREM2 se induce mediante una o más tirosina quinasas de la familia SRC. Los ejemplos de tirosina quinasas de la familia Src incluyen, sin limitación, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn y Frk.

- 5 DAP12 se denomina de diversas formas, como proteína TYRO, proteína de unión a tirosina quinasa, TYROBP, KARAP y PLOSL. DAP12 es una proteína de señalización transmembrana que contiene un motivo de activación basado en el inmunorreceptor de tirosina (ITAM) en su dominio citoplasmático. En determinadas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 puede inducir la fosforilación de DAP12 en su motivo ITAM. Es posible utilizar cualquier método conocido en la técnica para determinar la fosforilación de proteínas, tal como la fosforilación de DAP12.

En algunas realizaciones, DAP12 se fosforila mediante quinasas de la familia SRC, dando como resultado el reclutamiento y la activación de la quinasa Syk, quinasa ZAP70, o ambas, en un complejo DAP12ATREM2. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden reclutar Syk, ZAP70, o ambos, a un complejo DAP12/TREM2. Sin desear limitarse a la teoría, se considera que los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción son útiles para prevenir, reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con niveles disminuidos de actividad de DAP12, fosforilación de DAP12 o reclutamiento de Syk, ZAP70 o ambos a un complejo DAP12/TREM2, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de al menos un ligando de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potencia una o más actividades de uno o más ligandos de TREM2, para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia linfocítica aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I

y *Haemophilus influenza*.

Proliferación, supervivencia y funcionalidad de células que expresan TREM2

- 5 En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden aumentar la proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y células microgliales (microglía) después de la unión a la proteína TREM2 expresada en una célula. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción no inhiben el crecimiento (p. ej., proliferación y/o supervivencia) de una o más células inmunitarias
- 10 innatas.

Las células microgliales son un tipo de células gliales que son los macrófagos residentes del cerebro y la médula espinal y, por lo tanto, actúan como la forma primordial de la defensa inmunitaria activa en el sistema nervioso central (SNC). Las células microgliales constituyen el 20% de la población total de células gliales dentro del cerebro. Las células microgliales están buscando constantemente en el SNC placas, neuronas dañadas y agentes infecciosos. El cerebro y la médula espinal se consideran órganos con “privilegios inmunitarios” en el sentido en que están separados del resto del cuerpo mediante una serie de células endoteliales conocidas como la barrera hematoencefálica, que evita que la mayoría de las infecciones alcancen el tejido nervioso vulnerable. En el caso en que los agentes infecciosos se introduzcan directamente en el cerebro o crucen la barrera hematoencefálica, las células microgliales deben reaccionar rápidamente para disminuir la inflamación y destruir los agentes infecciosos antes de que dañen el tejido neuronal sensible. Debido a la falta de disponibilidad de anticuerpos del resto del cuerpo (pocos anticuerpos son lo suficientemente pequeño para cruzar la barrera hematoencefálica), las microglías deben ser capaces de reconocer cuerpos externos, absorberlos y actuar como células que presentan antígenos que activan linfocitos T. Dado que este proceso debe realizarse rápidamente para evitar un daño potencialmente fatal, las células microgliales son extremadamente sensibles a cambios patológicos incluso pequeños en el SNC. Alcanzan esta sensibilidad, en parte, al tener canales de potasio únicos que responden a cambios incluso pequeños en el potasio extracelular.

15

20

25

Tal como se utiliza en la presente memoria, los macrófagos de la presente descripción incluyen, sin limitación, macrófagos M1, macrófagos M1 activados y macrófagos M2. Tal como se utiliza en la presente memoria, las células microgliales de la presente descripción incluyen, sin limitación, células microgliales M1, células microgliales M1 activadas y células microgliales M2. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden ser beneficiosas para reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con una proliferación o supervivencia menor de las células inmunitarias, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y *Haemophilus influenza*, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de uno o más ligandos de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potencia una o más actividades de uno o más ligandos de TREM2, para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del

30

35

40

45

50

55

60

65

sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden aumentar la expresión de CD83 y/o CD86 en células dendríticas, monocitos y/o macrófagos.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de macrófagos, células dendríticas, monocitos, y/o microglías puede incluir una mayor expresión de la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto tratado con un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción es mayor que la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede aumentar la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto correspondiente que no se trata con un anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede aumentar la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto, al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la velocidad de proliferación, supervivencia y/o función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías en un sujeto correspondiente que no se trata con un anticuerpo anti-TREM2.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden ser beneficiosos para prevenir, reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con una reducción de la función de células dendríticas, macrófagos, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y/o microglías, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis,

osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de al menos un ligando de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potencia una o más actividades de al menos un ligando de TREM2, para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza.

#### Expresión génica dependiente de TREM2

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden aumentar la actividad y/o expresión de genes que dependen de TREM2, tales como uno o más factores de transcripción del factor nuclear de la familia de linfocitos T activados (NFAT, por sus siglas en inglés) de factores de transcripción.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden ser beneficiosos para prevenir, reducir el riesgo o tratar afecciones y/o enfermedades asociadas con niveles menores de genes que dependen de TREM2, que incluyen demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del

SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente que no inhiba la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de TREM2, y/o potenciar una o más actividades de al menos un ligando de TREM2. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a un agente que no inhibe la interacción entre TREM2 y uno o más ligandos de CD33 para su uso en la prevención, reducción del riesgo o tratamiento de una enfermedad, trastorno o lesión que se selecciona de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatia, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza.

#### Preparación de anticuerpos

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden abarcar anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanizados y quiméricos, anticuerpos humanos, fragmentos de anticuerpos (p. ej., Fab, Fab'-SH, Fv, scFv y F(ab')<sub>2</sub>), anticuerpos biespecíficos y poliespecíficos, anticuerpos multivalentes, anticuerpos derivados de bibliotecas, anticuerpos que tienen funciones efectoras modificadas, proteínas de fusión que contienen una parte de anticuerpo y cualquier otra configuración modificada de la molécula de inmunoglobulina que incluye un sitio de reconocimiento de antígeno, tal como un epítipo que tiene residuos de aminoácidos de una proteína TREM2 de la presente descripción, lo que incluye variantes de glicosilación de anticuerpos, variantes de secuencia de aminoácidos de anticuerpos y anticuerpos modificados de forma covalente. Los anticuerpos anti-TREM2 pueden ser humanos, murinos, de rata o de cualquier otro origen (que incluye anticuerpos quiméricos o humanizados).

#### (1) Anticuerpos policlonales

En general, los anticuerpos policlonales, tales como anticuerpos policlonales anti-TREM2, se generan en animales mediante múltiples inyecciones subcutáneas (sc) o intraperitoneales (ip) del antígeno relevante y un adyuvante. Puede ser útil conjugar el antígeno relevante (p. ej., una proteína TREM2 recombinante o purificada de la presente descripción) a una proteína que es inmunogénica en la especie a inmunizar, p. ej., hemocianina de lapa californiana (KLH), albúmina sérica, tiroglobulina bovina o inhibidor de tripsina de soja, mediante el uso de un agente bifuncional o de derivación, p. ej., éster de maleimidobenzoylsulfosuccinimida (conjugación mediante residuos de cisteína), N-hidroxisuccinimida (mediante residuos de lisina), glutaraldehído, anhídrido succínico, SOCl<sub>2</sub> o R<sup>1</sup>N=C=NR, donde R y R<sup>1</sup> son, independientemente, grupos alquilo inferiores. Los ejemplos de adyuvantes que pueden utilizarse incluyen el adyuvante completo de Freund y el adyuvante MPL-TDM (monofosforil lípido A, dicorinomicolato de trehalosa sintético). Un experto en la técnica puede seleccionar el protocolo de inmunización sin experimentación indebida.

Los animales se inmunizan contra el antígeno deseado, conjugados inmunogénicos o derivados, mediante la combinación, p. ej., de 100 µg (para conejos) o 5 µg (para ratones) de la proteína o conjugado con 3 volúmenes de adyuvante completo de Freund y la inyección de la disolución de por vía intradérmica en múltiples sitios. Un mes después, se aplica a los animales un refuerzo de 1/5 a 1/10 de la cantidad original de péptido o conjugado en adyuvante completo de Freund mediante inyección subcutánea en múltiples sitios. Entre siete y catorce días después, se extraen muestras de sangre de los animales y se evalúa el suero para determinar los títulos de anticuerpo. Se administran refuerzos a los animales hasta alcanzar títulos constantes. También es posible producir los conjugados en cultivo celular recombinante, como fusiones de proteínas. Asimismo, son



adecuados agentes de agregación, tales como alumbre, para potenciar la respuesta inmunitaria.

## (2) Anticuerpos monoclonales

5 Se obtienen anticuerpos monoclonales, tales como anticuerpos monoclonales anti-TREM2, a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos, a excepción de posibles modificaciones postraduccionales (p. ej., isomerizaciones, amidaciones) y/o mutaciones que existen de manera natural que pueden estar presentes en cantidades menores. Por lo tanto, el modificador "monoclonal" indica que el carácter del anticuerpo no es una mezcla de anticuerpos discretos.

Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales anti-TREM2 pueden confeccionarse utilizando el método de hibridoma descrito por primera vez por Köhler et al., Nature, 256:495 (1975), o pueden confeccionarse mediante métodos de ADN recombinante (patente estadounidense nº 4.816.567).

En el método de hibridoma, se inmuniza un ratón, u otro animal huésped adecuado, tal como un hámster, como se describe anteriormente, para obtener linfocitos que produzcan o sean capaces de producir anticuerpos que se unirán de forma específica a la proteína utilizada para la inmunización (p. ej., una proteína TREM2 purificada o recombinante de la presente descripción). De manera alternativa, los linfocitos pueden inmunizarse *in vitro*. Luego se fusionan los linfocitos con células de mieloma utilizando un agente de fusión adecuado, tal como polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)).

Típicamente, el agente inmunizante incluirá la proteína antigénica (p. ej., una proteína TREM2 purificada o recombinante de la presente descripción) o una variante de fusión de la misma. En general, se utilizan linfocitos de sangre periférica ("PBL", por sus siglas en inglés) si se desean células de origen humano, mientras que se utilizan células del bazo o de ganglios linfáticos si se desean fuentes mamíferas no humanas. Luego, los linfocitos se fusionan con una línea celular inmortalizada utilizando un agente de fusión adecuado, tal como polietilenglicol, para formar una célula de hibridoma. Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pp. 59-103.

Normalmente, las líneas celulares inmortalizadas son células de mamífero transformadas, particularmente células de mieloma de origen humano, de roedor o bovino. Usualmente, se emplean líneas celulares de mieloma de rata o ratón. Las células de hibridoma preparadas de esta manera se siembran y cultivan en un medio de cultivo adecuado que contiene preferiblemente una o más sustancias que inhiben el crecimiento o la supervivencia de las células parentales de mieloma no fusionadas. Por ejemplo, si las células de mieloma parentales carecen de la enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT o HPRT), el medio de cultivo para los hibridomas incluirá normalmente hipoxantina, aminopterina y timidina (medio HAT), que son sustancias que previenen el crecimiento de células con deficiencia de HGPRT.

Las células de mieloma inmortalizadas preferidas son aquellas que se fusionan de forma eficaz, soportan la producción estable a nivel elevado de anticuerpo de las células que producen anticuerpos seleccionadas, y son sensibles a un medio tal como el medio HAT. Entre ellas, se prefieren las líneas de mieloma murinas, tales como las derivadas de tumores de ratón MOPC-21 y MPC-11 (disponibles de Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California, EE.UU.), así como células SP-2 y derivados de las mismas (p. ej., X63-Ag8-653) (disponibles de American Type Culture Collection, Manassas, Virginia, EE.UU.). También se han descrito líneas celulares de heteromieloma humano-ratón y mieloma humano para la producción de anticuerpos monoclonales humanos (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1987)).

Se somete a ensayo el medio de cultivo en el que se cultivan las células de hibridoma para determinar la producción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno (p. ej., una proteína TREM2 de la presente descripción). Preferiblemente, la especificidad de unión de los anticuerpos monoclonales producidos por las células de hibridoma se determina mediante inmunoprecipitación o mediante un ensayo de unión *in vitro*, tal como un radioinmunoensayo (RIA) o un análisis de inmunoadsorción unido a enzimas (ELISA).

Es posible someter a ensayo el medio de cultivo en el que se cultivan células de hibridoma para determinar la presencia de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno deseado (p. ej., una proteína TREM2 de la presente descripción). Preferiblemente, es posible determinar la afinidad y la especificidad de unión del anticuerpo monoclonal mediante inmunoprecipitación o mediante un ensayo de unión *in vitro*, tal como un radioinmunoensayo (RIA) o un ensayo unido a enzimas (ELISA). Se conocen en la técnica dichas técnicas y ensayos. Por ejemplo, es posible determinar la afinidad de unión mediante el análisis de Scatchard de Munson et al., Anal. Biochem., 107:220 (1980).

Luego de identificar las células de hibridoma que producen anticuerpos de especificidad, afinidad y/o actividad deseadas, es posible subclonar los clones mediante procedimientos de dilución limitante y cultivarlos a través

de métodos estándar (Goding, *supra*). Los medios de cultivo adecuados a estos efectos incluyen, por ejemplo, medio D-MEM o RPMI-1640. Además, es posible cultivar las células de hibridoma *in vivo* como tumores en un mamífero.

- 5 Los anticuerpos monoclonales secretados por los subclones se separan de forma adecuada del medio de cultivo, fluido de ascitis o suero mediante procedimientos de purificación de inmunoglobulina convencionales, tales como, por ejemplo, cromatografía con proteína A-sefara, cromatografía en hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, cromatografía por afinidad y otros métodos descritos anteriormente.
- 10 Los anticuerpos monoclonales anti-TREM2 también pueden producirse mediante métodos de ADN recombinante, tales como los descritos en la patente estadounidense nº 4.816.567 y como se describió anteriormente. El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales se aísla y se secuencía fácilmente utilizando procedimientos convencionales (p. ej., utilizando sondas de oligonucleótidos que se unen específicamente a genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos murinos). Las células de hibridoma sirven como una fuente preferida de dicho ADN. Una vez aislado, el ADN puede colocarse en vectores de expresión que, después, se transfectan a células huésped, tales como células de *E. coli*, células COS de simio, células de ovario de hámster chino (CHO) o células de mieloma que no producen una proteína inmunoglobulina de otra forma, para sintetizar anticuerpos monoclonales en dichas células huésped recombinantes. Los artículos de análisis sobre expresión recombinante en bacterias de ADN que codifican el anticuerpo incluyen Skerra et al., Curr. Opin. Immunol., 5:256-262 (1993) y Plückthun, Immunol. Rev. 130:151-188 (1992).

- 25 En determinadas realizaciones, es posible aislar anticuerpos anti-TREM2 de bibliotecas de fagos de anticuerpos generadas utilizando las técnicas descritas en McCafferty et al., Nature, 348:552-554 (1990). Clackson et al., Nature, 352:624-628 (1991) y Marks et al., J. Mol. Biol., 222:581-597 (1991) describieron el aislamiento de anticuerpos murinos y humanos, respectivamente, de bibliotecas de fagos. Las publicaciones posteriores describen la producción de anticuerpos humanos de afinidad elevada (intervalo nanomolar ("nM")) mediante transposición de cadena (Marks et al., Bio/Technology, 10:779-783 (1992)), así como infección combinatoria y recombinación *in vivo* como una estrategia para construir bibliotecas de fagos muy grandes (Waterhouse et al., Nucl. Acids Res., 21:2265-2266 (1993)). Por lo tanto, estas técnicas son alternativas viables a las técnicas de hibridoma de anticuerpo monoclonal tradicionales para el aislamiento de anticuerpos monoclonales de especificidad deseada (p. ej., aquellos que se unen a la proteína TREM2 de la presente descripción).

- 35 También pueden modificarse los anticuerpos que codifican ADN o fragmentos de los mismos, por ejemplo, mediante la sustitución de la secuencia codificante de dominios constantes de cadena pesada y ligera humana en lugar de las secuencias murinas homólogas (patente estadounidense nº 4.816.567; Morrison et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 81:6851 (1984)) o mediante la unión covalente a la secuencia codificante de inmunoglobulina de la totalidad o parte de la secuencia codificante de un polipéptido que no es inmunoglobulina. Típicamente, estos polipéptidos que no son inmunoglobulina se sustituyen por los dominios constantes de un anticuerpo, o por los dominios variables de un sitio de combinación de antígenos de un anticuerpo para crear un anticuerpo bivalente quimérico que comprende un sitio de combinación de antígenos que tiene una especificidad para un antígeno y otro sitio de combinación de antígenos que tiene especificidad para un antígeno distinto.

- 45 Los anticuerpos monoclonales descritos en la presente memoria (p. ej., anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción o fragmentos de los mismos) pueden ser monovalentes y su preparación es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, un método implica la expresión recombinante de la cadena ligera y una cadena pesada modificada de inmunoglobulina. Generalmente, la cadena pesada se trunca en cualquier punto de la región Fc para evitar la reticulación de la cadena pesada. De manera alternativa, los residuos de cisteína relevantes pueden sustituirse con otros residuos de aminoácido o se eliminan para evitar la reticulación. También son adecuados métodos *in vitro* para preparar anticuerpos monovalentes. La digestión de anticuerpos para producir fragmentos de los mismos, particularmente fragmentos Fab, puede lograrse utilizando métodos de rutina conocidos en la técnica.

- 55 También es posible preparar *in vitro* anticuerpos anti-TREM2 quiméricos o híbridos utilizando métodos conocidos en la química de proteínas sintéticas, que incluyen aquellos que implican agentes reticulantes. Por ejemplo, es posible construir inmunotoxinas utilizando una reacción de intercambio de disulfuro o mediante la formación de un enlace tioéter. Los ejemplos de reactivos adecuados a estos efectos incluyen iminotiolato y metil-4-mercaptobutirimidato.

### 60 (3) Anticuerpos humanizados

- Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción o fragmentos de anticuerpo de los mismos también pueden incluir anticuerpos humanizados o humanos. Las formas humanizadas de anticuerpos no humanos (p. ej., murinos) son inmunoglobulinas quiméricas, cadenas de inmunoglobulina o fragmentos de las mismas (tales como Fab, Fab'-SH, Fv, scFv, F(ab')<sub>2</sub> u otras subsecuencias de unión al antígeno de anticuerpos) que

contienen secuencias mínimas derivadas de inmunoglobulina no humana. Los anticuerpos humanizados incluyen inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que se reemplazan residuos de una región determinante de complementariedad (CDR) del receptor con residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante), tal como ratón, rata o conejo, que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. En algunos ejemplos, los residuos marco de Fv de inmunoglobulina humana se reemplazan con los residuos no humanos correspondientes. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender residuos que no se encuentran ni en el anticuerpo receptor ni en las secuencias marco o CDR importadas. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y típicamente dos, dominios variables, en los que todas o sustancialmente todas las regiones CDR corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana y todas o sustancialmente todas las regiones FR son aquellas de una secuencia de consenso de inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado comprenderá óptimamente también al menos una parte de una región constante (Fc) de inmunoglobulina, típicamente la de una inmunoglobulina humana. Jones et al., *Nature* 321: 522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332: 323-329 (1988) y Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2: 593-596 (1992).

Se conocen bien en la técnica métodos para humanizar anticuerpos anti-TREM2 no humanos. En términos generales, un anticuerpo humanizado tiene uno o más residuos de aminoácidos introducidos en este desde una fuente no humana. Con frecuencia se hace referencia a estos residuos de aminoácidos no humanos como residuos "importados", que típicamente se toman de un dominio variable "importado". La humanización puede llevarse a cabo esencialmente siguiendo el método de Winter y colaboradores, Jones et al., *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239:1534-1536 (1988) o mediante la sustitución de CDR de roedor o secuencias de CDR para las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por consiguiente, dichos anticuerpos "humanizados" son anticuerpos quiméricos (patente estadounidense nº 4.816.567), en donde se sustituyó sustancialmente menos que un dominio variable humano intacto con la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados típicamente son anticuerpos humanos donde algunos residuos de CDR y posiblemente algunos residuos de FR se sustituyen con residuos de sitios análogos en anticuerpos de roedores.

La selección de los dominios variables humanos, tanto ligeros como pesados, a utilizar para producir anticuerpos humanizados, es muy importante para reducir la antigenicidad. Según el llamado método "de mejor ajuste", la secuencia del dominio variable de un anticuerpo de roedor se analiza comparándola con la biblioteca completa de secuencias humanas de dominio variable conocidas. La secuencia humana que esté más próxima a la del roedor se acepta entonces como el marco (FR) humano para el anticuerpo humanizado. Sims et al., *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987). Otro método utiliza un marco particular derivado de la secuencia de consenso de todos los anticuerpos humanos de un subgrupo particular de cadenas ligeras o pesadas. Puede utilizarse el mismo marco para varios anticuerpos humanizados diferentes. Carter et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993).

Asimismo, es importante que los anticuerpos se humanicen con retención de afinidad elevada para el antígeno y otras propiedades biológicas favorables. Para lograr este objetivo, según un método preferido, los anticuerpos humanizados se preparan mediante un proceso de análisis de las secuencias parentales y diversos productos humanizados conceptuales utilizando modelos tridimensionales de las secuencias parentales y humanizadas. Los modelos de inmunoglobulina tridimensionales están disponibles comúnmente y son familiares para los expertos en la técnica. Hay disponibles programas informáticos que ilustran y muestran estructuras tridimensionales probables de conformación de secuencias de inmunoglobulina candidatas seleccionadas. La inspección de estas visualizaciones permite el análisis del posible rol de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de residuos que afectan la capacidad de la inmunoglobulina candidata de unirse a su antígeno. De esa forma, es posible seleccionar y combinar residuos de FR de las secuencias de importación y receptoras, de forma que se logre la característica del anticuerpo deseada, tal como una mayor afinidad por el antígeno o antígenos objetivo (p. ej., proteínas TREM2 de la presente descripción). En general, los residuos de CDR afectan de forma más directa y sustancial la unión al antígeno.

Se contemplan varias formas del anticuerpo anti-TREM2 humanizado. Por ejemplo, el anticuerpo anti-TREM2 humanizado puede ser un fragmento de anticuerpo, tal como un Fab, que se conjuga opcionalmente con uno o más ligandos de TREM2, tales como HSP60. De manera alternativa, el anticuerpo anti-TREM2 humanizado puede ser un anticuerpo intacto, tal como un anticuerpo IgG1 intacto.

#### (4) Fragmentos de anticuerpo

En determinadas realizaciones, el uso de fragmentos de anticuerpo anti-TREM2 tiene ventajas con respecto al uso de anticuerpos anti-TREM2 completos. En algunas realizaciones, los tamaños menores de fragmento hacen posible una depuración rápida y una mejor penetración cerebral.

Se han desarrollado varias técnicas para la producción de fragmentos de anticuerpo. Tradicionalmente, estos fragmentos se derivaron mediante digestión proteolítica de anticuerpos intactos (véase, p. ej., Morimoto et al.,

J. Biochem. Biophys. Method. 24:107-117 (1992); y Brennan et al., Science 229:81 (1985)). No obstante, en la actualidad, estos fragmentos pueden producirse directamente mediante células huésped recombinantes, por ejemplo, utilizando ácidos nucleicos que codifican anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción. Todos los fragmentos de anticuerpo Fab, Fv y scFv pueden expresarse y secretarse de *E. coli*, lo que permite la producción directa de grandes cantidades de dichos fragmentos. También pueden aislarse fragmentos de anticuerpo anti-TREM2 de bibliotecas en fagos, tal como se mencionó anteriormente. De manera alternativa, los fragmentos Fab'-SH pueden recuperarse directamente de *E. coli* y acoplarse químicamente para formar fragmentos F(ab')<sub>2</sub> (Carter et al., *BioTechnology* 10:163-167 (1992)). Según otro enfoque, los fragmentos F(ab')<sub>2</sub> pueden aislarse directamente del cultivo de células huésped recombinantes. La producción de fragmentos de anticuerpo Fab y F(ab')<sub>2</sub> con semividas *in vivo* mayores se describe en la patente estadounidense nº 5.869.046. En otras realizaciones, el anticuerpo seleccionado es un fragmento Fv de cadena simple (scFv). Véase, la patente internacional WO 93/16185, la patente estadounidense nº 5.571.894 y la patente estadounidense nº 5.587.458. El fragmento de anticuerpo anti-TREM2 también puede ser un "anticuerpo lineal", p. ej., tal como se describe en la patente estadounidense 5.641.870. Estos fragmentos de anticuerpos lineales pueden ser monoespecíficos o biespecíficos.

#### (5) Anticuerpos biespecíficos y poliespecíficos

Los anticuerpos biespecíficos (BsAb) son anticuerpos que tienen especificidades de unión para al menos dos epítopos diferentes, que incluyen aquellos en la misma proteína o en otra proteína (p. ej., una o más proteínas TREM2 de la presente descripción). De manera alternativa, es posible armar una parte de un BsAb para unión al antígeno TREM2 objetivo, y otra parte puede combinarse con un brazo que se une a una segunda proteína. Estos anticuerpos pueden derivarse de anticuerpos de longitud completa o fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos de F(ab')<sub>2</sub>).

Se conocen en la técnica métodos para confeccionar anticuerpos biespecíficos. La producción tradicional de anticuerpos biespecíficos de longitud completa se basa en la coexpresión de dos pares de cadena pesada y cadena ligera de inmunoglobulina, donde las dos cadenas tienen especificidades diferentes. Millstein et al., *Nature*, 305:537-539 (1983). Debido a la distribución aleatoria de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de 10 moléculas de anticuerpos posibles de las que solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta, que usualmente se lleva a cabo mediante etapas de cromatografía por afinidad, es engorrosa, y sus productos tienen bajo rendimiento. Se describen procedimientos similares en la patente internacional WO 93/08829 y en Trautnecker et al., *EMBO J.*, 10:3655-3659 (1991).

Según un enfoque diferente, los dominios variables de anticuerpo con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación de anticuerpo y antígeno) se fusionan a secuencias de dominio constante de inmunoglobulina. La fusión se produce, preferiblemente, con un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende al menos parte de las regiones bisagra, regiones C<sub>H</sub>2 y C<sub>H</sub>3. Se prefiere que la primera región constante de cadena pesada (C<sub>H</sub>1) contenga el sitio necesario para la unión a la cadena ligera, presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de inmunoglobulina y, de así desearse, de cadena ligera de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados y se cotransfectan en un organismo huésped adecuado. Esto hace posible una gran flexibilidad para el ajuste de las proporciones mutuas de los tres fragmentos de polipéptidos en realizaciones en las que relaciones no equivalentes de las tres cadenas polipeptídicas utilizadas en la construcción producen los rendimientos óptimos. Sin embargo, es posible insertar las secuencias de codificación para dos o las tres cadenas polipeptídicas en un vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas de polipéptidos en proporciones iguales produce rendimientos elevados o cuando las proporciones no son particularmente significativas.

En una realización preferida de este enfoque, los anticuerpos biespecíficos están compuestos por una cadena pesada de inmunoglobulina híbrida con una primera especificidad de unión en un brazo y un par de cadena pesada-cadena ligera de inmunoglobulina híbrida (que proporciona una segunda especificidad de unión) en el otro brazo. Se observó que esta estructura asimétrica facilita la separación del compuesto biespecífico deseado de combinaciones de cadena de inmunoglobulina no deseadas, dado que la presencia de una cadena ligera de inmunoglobulina en únicamente la mitad de las moléculas biespecíficas implica una vía sencilla de separación. Este abordaje se describe en WO 94/04690. Para detalles adicionales sobre la generación de anticuerpos biespecíficos, véase, por ejemplo, Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986); y Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799-801 (2014).

Según otro descrito en la patente internacional WO 96/27011 o la patente estadounidense nº 5.731.168, es posible diseñar la interfase entre un par de moléculas de anticuerpo para maximizar el porcentaje de heterodímeros que se recuperan de un cultivo de células recombinantes. La interfase preferida comprende al menos una parte de la región C<sub>H</sub>3 de un domino constante de anticuerpo. En este método, una o más cadenas laterales cortas de aminoácidos de la interfase de la primera molécula de anticuerpo se reemplazan por cadenas laterales más grandes (p. ej., tirosina o triptófano). Se crean "cavidades" compensatorias de tamaño

idéntico o similar a la cadena o cadenas laterales grandes en la interfase de la segunda molécula de anticuerpo mediante el remplazo de las cadenas laterales de aminoácidos grandes con cadenas más pequeñas (p. ej., alanina o treonina). Esto proporciona un mecanismo para aumentar el rendimiento del heterodímero sobre otros productos finales no deseados tales como homodímeros.

5

Se han descrito en la bibliografía técnicas para generar anticuerpos biespecíficos a partir de fragmentos de anticuerpos. Por ejemplo, es posible preparar anticuerpos biespecíficos mediante enlaces químicos. Brennan et al., Science 229:81 (1985), describen un procedimiento en donde se escinden de forma proteolítica los anticuerpos intactos para generar fragmentos  $F(ab')_2$ . Estos fragmentos se reducen en presencia de arsenito de sodio, agente formador de complejos de ditiol, para estabilizar los ditiolos vecinales y evitar la formación de disulfuro intermolecular. Los fragmentos  $Fab'$  generados se convierten luego en derivados de tionitrobenzoato (TNB). Entonces, se reconvierte uno de los derivados de  $Fab'$ -TNB en el derivado de  $Fab'$ -TNB para formar el anticuerpo biespecífico. Los anticuerpos biespecíficos producidos pueden utilizarse como agentes para la inmovilización selectiva de las enzimas.

10

15

Es posible recuperar directamente fragmentos  $Fab'$  de *E. coli* y acoplarlos químicamente para formar anticuerpos biespecíficos. Shalaby et al., J. Exp. Med. 175: 217-225 (1992), describe la producción de moléculas  $F(ab')_2$  de anticuerpo biespecífico completamente humanizadas. Cada fragmento  $Fab'$  se secretó independientemente de *E. coli* y se sometió a acoplamiento químico dirigido *in vitro* para formar el anticuerpo biespecífico. El anticuerpo biespecífico formado de esta manera fue capaz de unirse a células con sobreexpresión del receptor ErbB2 y linfocitos T humanos normales, así como también de activar la actividad lítica de linfocitos citotóxicos humanos contra objetivos de tumores de mama humanos.

20

25

También se han descrito diversas técnicas para producir y aislar fragmentos de anticuerpo bivalente directamente a partir de cultivo de células recombinantes. Por ejemplo, se han producido heterodímeros bivalentes utilizando cremalleras de leucina. Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992). Los péptidos de cremallera de leucina de las proteínas Fos y Jun se unieron a las partes  $Fab'$  de dos anticuerpos diferentes mediante fusión de genes. Los homodímeros de anticuerpo se redujeron en la región bisagra para formar monómeros y luego se volvieron a oxidar para formar los heterodímeros de anticuerpo. La tecnología de "diacuerpo" descrita por Hollinger et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. EE.UU., 90: 6444-6448 (1993), ha proporcionado un mecanismo alternativo para producir fragmentos de anticuerpos bivalentes/biespecíficos. Los fragmentos comprenden un dominio variable de cadena pesada ( $V_H$ ) conectado a un dominio variable de cadena ligera ( $V_L$ ) mediante un enlazador que es demasiado corto para permitir el emparejamiento entre los dos dominios en la misma cadena. Por consiguiente, los dominios  $V_H$  y  $V_L$  de un fragmento se ven obligados a emparejarse con los dominios  $V_L$  y  $V_H$  complementarios de otro fragmento, mediante lo cual se forman dos sitios de unión al antígeno. También se ha informado otra estrategia para producir fragmentos de anticuerpo biespecífico/bivalente mediante el uso de dímeros  $F_v$  de cadena sencilla ( $sF_v$ ). Ver Gruber et al., J. Immunol, 152:5368 (1994).

30

35

40

Otro método para generar anticuerpos biespecíficos se denomina intercambio controlado de brazos de  $Fab$  (cFAE), el cual es un método fácil de utilizar para generar  $IgG1$  biespecífica ( $bsIgG1$ ). El protocolo implica lo siguiente: (i) separar la expresión de dos  $IgG1$ s parentales que contienen mutaciones puntuales individuales de coincidencia en el dominio  $CH3$ ; (ii) mezclar las  $IgG1$  parentales en condiciones de redox permisiva *in vitro* para permitir la recombinación de semimoléculas; (iii) retirar el reductor para permitir la reoxidación de los enlaces disulfuro intercatenarios; y (iv) analizar la eficacia de intercambio y el producto final utilizando métodos a base de cromatografía o a base de espectrometría de masa (MS). El protocolo genera  $bsAb$  con una arquitectura de  $IgG$  regular, características y atributos de calidad tanto a pequeña escala (microgramos a miligramos) como a escala de miniorreactor (miligramos a gramos) que se diseña para modelar la fabricación a gran escala (kilogramos). Partiendo de proteínas purificadas de buena calidad, es posible obtener eficacias de intercambio  $\geq 95\%$  dentro de 2-3 días (que incluye un control de calidad). Ver Labrijn et al., Natur Protocols 9, 2450-2463 (2014); y Garber, Nature Reviews Drug Discovery 13, 799-801 (2014).

45

50

También se contemplan anticuerpos con más de dos valencias. Por ejemplo, pueden prepararse anticuerpos triespecíficos. Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991).

55

Los anticuerpos biespecíficos ejemplares pueden unirse a dos epítomos diferentes en una molécula dada (p. ej., una proteína TREM2 de la presente descripción). En algunas realizaciones, un anticuerpo biespecífico se une a un primer antígeno, tal como una proteína TREM2 o DAP12 de la presente descripción, y a un segundo antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Se conocen en la técnica varios antígenos que facilitan el transporte a través de la barrera hematoencefálica (véase, p. ej., Gabathuler R., Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol. Dis. 37 (2010) 48-57). Estos segundos antígenos incluyen, sin limitación, un receptor de transferrina (TR), un receptor de insulina (HIR), un receptor de factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR), las proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y 2), el receptor de toxina de difteria, que incluye CRM197 (un mutante no tóxico de la toxina de difteria), anticuerpos de dominio simple de llama, tales como TMEM 30(A) (Flippasa), dominios de transducción de proteína, tales como TAT, Syn-B o

60

65

penetratina, poliarginina o péptidos con carga generalmente positiva, péptidos Angiopep tales como ANG1005 (véase, p. ej., Gabathuler, 2010) y otras proteínas de la superficie celular enriquecidas en células endoteliales de la barrera hematoencefálica (véase, p. ej., Daneman et al., PLoS One. 29 de octubre de 2010; 5(10):e13741). En algunas realizaciones, los segundos antígenos para un anticuerpo anti-TREM2 pueden incluir, sin limitación, un antígeno DAP12 de la presente descripción. En otras realizaciones, los anticuerpos 5 biespecíficos que se unen tanto a TREM2 como a DAP12 pueden facilitar y potenciar una o más actividades de TREM2. En otras realizaciones, los segundos antígenos para un anticuerpo anti-TREM2 pueden incluir, sin limitación, un antígeno, péptido A beta o un antígeno de proteína sinucleína alfa, antígeno de proteína Tau, antígeno de proteína TDP-43, antígeno de proteína priónica, antígeno de proteína huntingtina o antígeno de 10 productos de traducción RAN, que incluyen las repeticiones dipeptídicas (péptidos de DPR) compuestas por glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP), glicina-arginina (GR), prolina-alanina (PA) o prolina-arginina (PR).

#### (6) Anticuerpos multivalentes

15 Un anticuerpo multivalente puede internalizarse (y/o catabolizarse) más rápido que un anticuerpo bivalente mediante una célula que expresa un antígeno al cual se unen los anticuerpos. Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción o fragmentos de anticuerpo de los mismos pueden ser anticuerpos multivalentes (que no pertenecen a la clase IgM) con tres o más sitios de unión al antígeno (p. ej., anticuerpos tetravalentes), que 20 pueden producirse fácilmente mediante expresión recombinante de ácidos nucleicos que codifican las cadenas de polipéptidos del anticuerpo. El anticuerpo multivalente puede comprender un dominio de dimerización y tres o más sitios de unión al antígeno. El dominio de dimerización preferido comprende una región Fc o una región bisagra. En este escenario, el anticuerpo comprenderá una región Fc y tres o más sitios de unión al antígeno hacia el extremo amino con respecto a la región Fc. El anticuerpo multivalente preferido de la presente memoria contiene de tres a aproximadamente ocho sitios de unión a antígeno, pero preferiblemente cuatro sitios de 25 unión al antígeno. El anticuerpo multivalente contiene al menos una cadena polipeptídica (y, preferiblemente, dos cadenas polipeptídicas), en donde la cadena o cadenas polipeptídicas comprenden dos o más dominios variables. Por ejemplo, la cadena o cadenas de polipéptidos pueden comprender VD1-(X1)<sub>n</sub>-VD2-(X2)<sub>n</sub>-Fc, en donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, Fc es una cadena polipeptídica de una región Fc, X1 y X2 representan un aminoácido o polipéptido, y n es 0 o 1. De manera similar, la cadena o cadenas polipeptídicas pueden comprender una cadena V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-enlazador flexible-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-región Fc o una 30 cadena V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-región Fc. Preferiblemente, el anticuerpo multivalente de la presente memoria también comprende al menos dos (y preferiblemente cuatro) polipéptidos de dominio variable de cadena ligera. El anticuerpo multivalente de la presente memoria, por ejemplo, puede comprender de aproximadamente de dos a aproximadamente ocho polipéptidos de dominio variable de cadena ligera. Los polipéptidos de dominio 35 variable de cadena ligera contemplados aquí comprenden un dominio variable de cadena ligera y, opcionalmente, comprenden además un dominio CL. Los anticuerpos multivalentes pueden reconocer el antígeno de TREM2, así como, sin limitación, antígenos adicionales, un antígeno de péptido A beta, o antígeno de proteína sinucleína alfa, o antígeno de proteína Tau, o antígeno de proteína TDP-43, o antígeno de proteína priónica, o antígeno de proteína huntingtina o RAN, antígeno de productos de traducción, que incluye las repeticiones dipeptídicas (péptidos DPR) compuestas de glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP), glicina-arginina (GR), prolina-alanina (PA) o prolina-arginina (PR), receptor de insulina, receptor del factor de 40 crecimiento tipo insulina, receptor de transferrina o cualquier otro antígeno que facilite la transferencia de anticuerpos a través de la barrera hematoencefálica.

#### 45 (7) Generación de funciones efectoras

También puede desearse modificar un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción para modificar la función efectora y/o para aumentar la semivida en suero del anticuerpo. Por ejemplo, es posible modificar o 50 mutar el sitio de unión al receptor de Fc en la región constante para eliminar o reducir la afinidad de unión a determinados receptores de Fc, tales como FcγRI, FcγRII y/o FcγRIII para reducir la citotoxicidad mediada por la célula dependiente de anticuerpos. En algunas realizaciones, la función efectora se ve impedida al eliminar la N-glicosilación de la región Fc (p. ej., en el dominio CH2 de IgG) del anticuerpo. En algunas realizaciones, la función efectora se ve impedida mediante la modificación de regiones tales como 233-236, 297 y/o 327-331 de IgG humana, como se describe en el documento PCT WO 99/58572 y Armour et al., Molecular Immunology 40: 585-593 (2003); Reddy et al., J. Immunology 164:1925-1933 (2000). En otras realizaciones, también puede 55 ser deseable modificar un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción para modificar la función efectora con el fin de aumentar la selectividad de búsqueda hacia el FcγRIIIb que contiene ITIM (CD32b) para aumentar la agrupación de anticuerpos TREM2 en células adyacentes sin activar respuestas humorales que incluyen la citotoxicidad mediada por la célula dependiente de anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. 60

Para aumentar la semivida en suero del anticuerpo, puede incorporarse un epítipo de unión al receptor de rescate en el anticuerpo (especialmente un fragmento de anticuerpo) tal como se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense 5,739,277. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "epítipo de unión al receptor de rescate" hace referencia a un epítipo de la región Fc de una molécula de IgG (p. ej., IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, 65 IgG<sub>3</sub> o IgG<sub>4</sub>) que es responsable del aumento de la semivida en suero *in vivo* de la molécula de IgG.

## (8) Otras modificaciones de secuencias de aminoácidos

También se contemplan modificaciones de la secuencia de aminoácidos de anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción o fragmentos de anticuerpo de los mismos. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo. Las variantes de secuencia de aminoácidos de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo se preparan mediante la introducción de cambios de nucleótidos apropiados en el ácido nucleico que codifica los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, o mediante síntesis peptídica. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, eliminaciones y/o inserciones y/o sustituciones de residuos dentro de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Se lleva a cabo cualquier combinación de eliminación, inserción y sustitución para lograr la construcción final, siempre y cuando la construcción final posea las características deseadas (es decir, la capacidad de unión o interacción física con una proteína TREM2 de la presente descripción). Los cambios de aminoácidos también pueden alterar los procesos postraduccionales del anticuerpo, tal como mediante el cambio del número o posición de los sitios de glicosilación.

Un método útil para identificar determinados residuos o regiones del anticuerpo anti-TREM2 que son ubicaciones preferidas para mutagénesis se denomina “mutagénesis de barrido de alanina”, tal como lo describieron Cunningham y Wells en *Science*, 244:1081-1085 (1989). En este caso, se identifica un residuo o grupo de residuos objetivo (p. ej., residuos cargados tales como arg, asp, his, lys y glu) y se reemplazan con un aminoácido neutro o de carga negativa (más preferiblemente, alanina o polialanina) para afectar la interacción de los aminoácidos con el antígeno objetivo. Luego, las ubicaciones de aminoácido que demuestran sensibilidad funcional a las sustituciones se refinan mediante la introducción de más variantes o variantes diferentes en los sitios de sustitución o para estos. Por lo tanto, si bien se predetermina el sitio para introducir una variación de secuencia de aminoácidos, no es necesario que la naturaleza de la mutación *per se* esté predeterminada. Por ejemplo, para analizar el rendimiento de una mutación en un sitio determinado, se lleva a cabo un barrido de alanina o mutagénesis aleatoria en una región o codón objetivo y se analizan las variantes de anticuerpo expresadas para determinar la actividad deseada.

Las inserciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones de extremos amino (“N”) y/o carboxilo (“C”) que varían en cuanto a longitud desde un residuo a polipéptidos que contienen cien residuos o más, así como también inserciones intrasecuencia de un único residuo o de múltiples residuos aminoácidos. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo con un residuo de metionilo en el extremo N o el anticuerpo fusionado a un polipéptido citotóxico. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al extremo N o C del anticuerpo a una enzima o un polipéptido que aumenta la semivida en suero del anticuerpo.

Otro tipo de variante es una variante de sustitución de aminoácido. Estas variantes tienen al menos un residuo de aminoácido en la molécula del anticuerpo reemplazado por un residuo diferente. Los sitios de mayor interés para la mutagénesis de sustitución incluyen las regiones hipervariables, pero también se contemplan alteraciones de FR. Se muestran en la Tabla C posterior sustituciones conservadoras con el encabezado “sustituciones preferidas”. Si dichas sustituciones dan por resultado un cambio de la actividad biológica, podrían introducirse más cambios sustanciales, denominados “sustituciones ejemplares” en la Tabla B, o tal como se describen adicionalmente más adelante con referencia a las clases de aminoácidos, y se analizarían los productos.

TABLA B: Sustituciones de aminoácidos

Residuo original	Sustituciones ejemplares	Sustituciones preferidas
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; norleucina	leu
Leu (L)	norleucina; 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

Residuo original	Sustituciones ejemplares	Sustituciones preferidas
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; norleucina	leu

Se logran modificaciones sustanciales en las propiedades biológicas del anticuerpo mediante la selección de sustituciones que difieren de manera significativa en su efecto de mantener (a) la estructura de la cadena principal del polipéptido en el área de sustitución, por ejemplo, como una conformación de lámina o hélice, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio objetivo o (c) el volumen de la cadena lateral. Los residuos que existen de manera natural se dividen en grupos basados en las propiedades comunes de las cadenas laterales:

(1) hidrofóbicos: norleucina, met, ala, val, leu, ile;

(2) hidrofílicos neutros: cys, ser, thr;

(3) ácidos: asp, glu;

(4) básicos: asn, gln, his, lys, arg;

(5) residuos que afectan la orientación de la cadena: gly, pro; y

(6) aromáticos: trp, tyr, phe.

Las sustituciones no conservadoras implican el intercambio de un miembro de una de estas clases por otra clase.

Cualquier residuo de cisteína que no esté involucrado en mantener la conformación adecuada del anticuerpo también puede sustituirse, generalmente con serina, para mejorar la estabilidad oxidativa de la molécula y evitar una reticulación anómala. Por el contrario, es posible añadir uno o más enlaces de cisteína al anticuerpo para mejorar su estabilidad (particularmente, donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo, tal como un fragmento Fv).

Un tipo particularmente preferido de variante de sustitución implica la sustitución de uno o más residuos de región hipervariable de un anticuerpo parental (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 humanizado o humano). Generalmente, la variante o variantes resultantes seleccionadas para un desarrollo adicional tendrán mejores propiedades biológicas respecto al anticuerpo parental a partir del cual se generan. Una forma conveniente de generar tales variantes de sustitución implica la maduración por afinidad utilizando una expresión en fagos. En resumen, se mutan varios sitios de región hipervariable (p. ej., 6-7 sitios) para generar todas las sustituciones amino posibles en cada sitio. Las variantes de anticuerpos generadas de esta forma se expresan de forma monovalente a partir de partículas de fagos filamentosos como fusiones al producto del gen III de M13 empaquetado dentro de cada partícula. Luego se analizan las variantes expresadas en fagos para detectar su actividad biológica (p. ej., su afinidad de unión), tal como se describe en la presente memoria. Con el fin de identificar los sitios candidatos de la región hipervariable para su modificación, puede realizarse una mutagénesis de barrido de alanina para identificar los residuos de región hipervariable que contribuyen de forma significativa a la unión al antígeno. De manera alternativa o adicional, puede ser beneficioso analizar una estructura cristalina del complejo de antígeno-anticuerpo para identificar los puntos de contacto entre el anticuerpo y el antígeno (p. ej., una proteína TREM2 de la presente descripción). Dichos residuos de contacto y residuos próximos son candidatos para la sustitución según las técnicas tratadas en la presente memoria. Una vez que se generan estas variantes, el panel de variantes se somete a análisis tal como se describe en la presente memoria y pueden seleccionarse los anticuerpos con propiedades superiores en uno o más ensayos relevantes para un desarrollo adicional. También puede llevarse a cabo una maduración por afinidad empleando tecnología de presentación en levadura, tal como la que se describe, por ejemplo, en las patentes internacionales WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; y Xu et al., Protein Eng. Des. Sel., 26(10): 663-70 (2013).

Otro tipo de variante de aminoácido del anticuerpo altera el patrón de glicosilación original del anticuerpo. Por alteración se entiende la eliminación de uno o más restos de carbohidrato que se encuentran en el anticuerpo y/o a la adición de uno o más sitios de glicosilación que no están presentes en el anticuerpo.

La glicosilación de los anticuerpos está típicamente unida a N o unida a O. La unión a N hace referencia a la unión del resto de carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias de tripéptido asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido menos prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto de carbohidrato a la cadena lateral de



asparagina. Por lo tanto, la presencia de cualquiera de estas secuencias de tripéptido en un polipéptido crea un posible sitio de glicosilación. La glicosilación unida a O hace referencia a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa a un hidroxiaminoácido, más comúnmente serina o treonina, aunque también puede utilizarse 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina.

5

La adición de sitios de glicosilación al anticuerpo se logra de forma conveniente mediante la alteración de la secuencia de aminoácidos de forma que contenga una o más de las secuencias de tripéptidos descritas anteriormente (para los sitios de glicosilación unidos a N). La alteración también puede realizarse mediante la adición o sustitución por uno o más residuos de serina o treonina en la secuencia del anticuerpo original (para sitios de glicosilación unidos a O).

10

Las moléculas de ácido nucleico que codifican variantes de secuencia de aminoácidos del anticuerpo anti-IgE se preparan mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, aislamiento desde una fuente natural (en el caso de variantes de secuencia de aminoácidos que existen de manera natural) o preparación mediante mutagénesis mediada por oligonucleótidos (o dirigida al sitio), mutagénesis por PCR y mutagénesis de casete de una versión variante o no variante preparada anteriormente de los anticuerpos (p. ej., anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción) o fragmentos de anticuerpos.

15

## 20 (9) Otras modificaciones de anticuerpos

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, o fragmentos de anticuerpos de los mismos, pueden modificarse adicionalmente para que contengan restos no proteicos conocidos en la técnica y fácilmente disponibles, o para que contengan distintos tipos de conjugados de fármacos conocidos en la técnica y fácilmente disponibles. Preferiblemente, los restos adecuados para la derivación del anticuerpo son polímeros solubles en agua. Los ejemplos no limitantes de polímeros solubles en agua incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1, 3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (ya sea homopolímeros o copolímeros aleatorios) y dextrano o poli(n-vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de polipropilenglicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (p. ej., glicerol), alcohol polivinílico y mezclas de los mismos. El polietilenglicol propionaldehído puede tener ventajas de fabricación debido a su estabilidad en agua. El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. La cantidad de polímeros unidos al anticuerpo puede variar y, de haber más de un polímero unido, estos pueden ser la misma molécula o moléculas diferentes. En general, es posible determinar la cantidad y/o tipo de polímeros utilizados para la derivación en base a consideraciones que incluyen, pero no se limitan a, las funciones o propiedades particulares del anticuerpo a mejorar, ya sea que se utilice el derivado del anticuerpo en un tratamiento en condiciones definidas, etc. Dichas técnicas y otras formulaciones adecuadas se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

25

30

35

40

La conjugación de fármacos implica acoplar un fármaco o una carga útil citotóxica activa biológicamente (anticancerígena) a un anticuerpo que se dirija específicamente a un determinado marcador tumoral (p. ej., una proteína que, idealmente, se encuentre únicamente dentro de células tumorales o sobre estas). Los anticuerpos rastrean estas proteínas en el cuerpo y se acoplan a la superficie de las células cancerosas. La reacción bioquímica entre el anticuerpo y la proteína objetivo (antígeno) desencadena una señal en la célula tumoral, que luego absorbe o internaliza el anticuerpo junto con la citotoxina. Después de internalizarse el ADC, se libera el fármaco citotóxico y este mata el cáncer. Debido a este direccionamiento, idealmente el fármaco tiene efectos secundarios menores y proporciona una ventana terapéutica más amplia que otros agentes quimioterapéuticos. Se conocen en la técnica técnicas que se describen para conjugar anticuerpos (véase, p. ej., Jane de Lartigue, *OncLive* 5 de julio de 2012; ADC Review on antibody-drug conjugates; y Ducry et al., (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1): 5–13).

45

50

## Ensayos de unión y otros ensayos

55

Es posible evaluar la actividad de unión al antígeno de los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, p. ej., mediante métodos conocidos tales como ELISA, transferencia Western, etc.

En algunas realizaciones, pueden utilizarse ensayos competitivos para identificar un anticuerpo que compite con cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 y 7, o seleccionados de 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,

60

65

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 y AL2p-h90 para la unión a TREM2. En determinadas realizaciones, dicho anticuerpo competitivo se une al mismo epítipo (p. ej., un epítipo lineal o conformacional) que se une a cualquiera de los anticuerpos enumerados en las Tablas 2A-2C, 3A-3C, 4A-4D, 5A-5D, 6 y 7, o seleccionados de 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 y AL2p-h90. Los métodos ejemplares detallados para mapear un epítipo al cual se une un anticuerpo se proporcionan en Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols", en *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

En un ejemplo de ensayo competitivo, la TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2 en la superficie celular se incuban en una disolución que comprende un primer anticuerpo marcado que se une a TREM2 (p. ej., primate no humano o humano) y un segundo anticuerpo no marcado que se evalúa por su capacidad para competir con el primer anticuerpo por la unión a TREM2. El segundo anticuerpo puede estar presente en un sobrenadante de hibridomas. Como control, se incuban TREM2 inmovilizada o células que expresan TREM2 en una disolución que comprende el primer anticuerpo marcado, pero no el segundo anticuerpo no marcado. Después de la incubación en condiciones que permitan la unión del primer anticuerpo a TREM2, se elimina el exceso de anticuerpo no unido y se mide la cantidad de marcador asociado a TREM2 inmovilizada o a las células que expresan TREM2. Si la cantidad de marcador asociado a TREM2 inmovilizada o a las células que expresan TREM2 se reduce sustancialmente en la muestra de prueba en comparación con la muestra de control, entonces eso indica que el segundo anticuerpo compite con el primer anticuerpo por la unión a TREM2. Véase Harlow y Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* cap. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Ácidos nucleicos, vectores y células huésped

Los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden producirse utilizando composiciones y métodos recombinantes, p. ej., como se describe en la patente estadounidense nº 4.816.567. En algunas realizaciones, se proporcionan ácidos nucleicos aislados que poseen una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción. Dichos ácidos nucleicos pueden codificar una secuencia de aminoácidos que contiene la VL y/o una secuencia de aminoácidos que contiene la VH del anticuerpo anti-TREM2 (p. ej., las cadenas ligera y/o pesada del anticuerpo). En algunas realizaciones, se proporcionan uno o más vectores (p. ej., vectores de expresión) que contienen dichos ácidos nucleicos. En algunas realizaciones, también se proporciona una célula huésped que contiene dicho ácido nucleico. En algunas realizaciones, la célula huésped contiene (p. ej., se ha transducido con): (1) un vector que contiene un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que contiene la VL del anticuerpo y una secuencia de aminoácidos que contiene la VH del anticuerpo o (2) un primer vector que contiene un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que contiene la VL del anticuerpo y un segundo vector que contiene un ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos que contiene la VH del anticuerpo. En algunas realizaciones, la célula huésped es eucariota, p. ej., una célula de ovario de hámster chino (CHO) o célula linfocítica (p. ej., una célula Y0, NS0, Sp20). Las células huésped de la presente descripción incluyen también, sin limitación, células aisladas, células cultivadas *in vitro* y células cultivadas *ex vivo*.

Se proporcionan métodos para producir un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, el método incluye el cultivo de una célula huésped de la presente descripción que contiene un ácido nucleico que codifica el anticuerpo anti-TREM2 en condiciones adecuadas para la expresión del anticuerpo. En algunas realizaciones, se el anticuerpo se recupera posteriormente de la célula huésped (o el medio de cultivo de célula huésped).

Para la producción recombinante de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, un ácido nucleico que codifica el anticuerpo anti-TREM2 se aísla y se inserta en uno o más vectores para una clonación y/o expresión adicional en una célula huésped. Dicho ácido nucleico puede aislarse y secuenciarse fácilmente utilizando procedimientos convencionales (p. ej., utilizando sondas de oligonucleótidos que pueden unirse específicamente a genes que codifican las cadenas ligeras y pesadas del anticuerpo).

Los vectores adecuados que contienen una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, o fragmentos de los mismos, los polipéptidos (que incluyen anticuerpos) descritos en la presente memoria incluyen, sin limitación, vectores de clonación y vectores de expresión. Es posible construir vectores de clonación adecuados según las técnicas estándar o pueden seleccionarse de una gran cantidad de vectores de clonación disponibles en la técnica. Si bien el vector de

clonación seleccionado puede variar según la célula huésped que se pretenda utilizar, los vectores de clonación útiles generalmente tienen la capacidad de autorreplicarse, pueden poseer un único objetivo para una endonucleasa de restricción particular y/o pueden portar genes para un marcador que puede utilizarse en la selección de clones que contienen el vector. Los ejemplos adecuados incluyen plásmidos y virus bacterianos, p. ej., pUC18, pUC19, Bluescript (p. ej., pBS SK+) y sus derivados, mpl8, mpl9, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, ADN de fagos y vectores transportadores, tales como pSA3 y pAT28. Estos y muchos otros vectores de clonación están disponibles de proveedores comerciales tales como BioRad, Strategene e Invitrogen.

En general, los vectores de expresión son construcciones de polinucleótidos replicables que contienen un ácido nucleico de la presente descripción. El vector de expresión puede replicarse en las células huésped, ya sea como episomas o como una parte integral del ADN cromosómico. Los vectores de expresión adecuados incluyen, pero no se limitan a, plásmidos, vectores virales, que incluyen adenovirus, virus adenoasociados, retrovirus, cósmidos y vector(es) de expresión descritos en la publicación PCT nº WO 87/04462. En general, los componentes de vectores pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, elementos de control de transcripción adecuados (tales como promotores, potenciadores y elementos de terminación). Generalmente, para la expresión (es decir, traducción) también son necesarios uno o más elementos de control de traducción, tales como sitios de unión al ribosoma, sitios de inicio de traducción y codones de terminación.

Los vectores que contienen los ácidos nucleicos de interés pueden introducirse en la célula huésped mediante cualquiera de una cantidad de medios adecuados, que incluyen electroporación, transfección que emplea cloruro de calcio, cloruro de rubidio, fosfato de calcio, DEAE-dextrano u otras sustancias; bombardeo con microproyectiles; lipofección e infección (p. ej., donde el vector es un agente infeccioso tal como el virus vaccinia). La decisión de introducir vectores o polinucleótidos dependerá a menudo de características de la célula huésped. En algunas realizaciones, el vector contiene un ácido nucleico que contiene una o más secuencias de aminoácidos que codifican un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

Las células huésped adecuadas para la clonación o expresión de vectores que codifican anticuerpos incluyen células procariotas o eucariotas. Por ejemplo, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden producirse en bacterias, en particular cuando no son necesarias la glicosilación y la función efectora de Fc. Para la expresión de fragmentos de anticuerpos y polipéptidos en bacterias (p. ej., patentes estadounidenses nº 5.648.237, 5.789.199 y 5.840.523, y Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254, que describe la expresión de fragmentos de anticuerpos en *E. coli*). Después de la expresión, el anticuerpo puede aislarse de la pasta de células bacterianas en una fracción soluble y puede purificarse adicionalmente.

Además de los procariotas, los microorganismos eucariotas, tales como hongos filamentosos o levadura, son huéspedes de clonación o de expresión adecuados para los vectores que codifican anticuerpos, que incluyen cepas de hongos y levadura cuyas vías de glicosilación se han "humanizado", dando lugar a la producción de un anticuerpo con un patrón de glicosilación parcial o completamente humano (p. ej., Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004); y Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)).

Las células huésped adecuadas para la expresión del anticuerpo glicosilado también pueden derivarse de organismos multicelulares (invertebrados y vertebrados). Los ejemplos de células de invertebrados incluyen las células de plantas e insectos. Se han identificado numerosas cepas de baculovirus que pueden utilizarse junto con células de insectos, particularmente para la transfección de células de *Spodoptera frugiperda*. También pueden utilizarse cultivos de células vegetales como huéspedes (p. ej., patentes estadounidenses nº 5.959.177, 6.040.498, 6.420.548, 7.125.978 y 6.417.429, que describen la tecnología PEANTIBODIES™ para producir anticuerpos en plantas transgénicas).

También pueden utilizarse como huéspedes las células de los vertebrados. Por ejemplo, pueden ser útiles las líneas celulares de mamíferos que se adaptan para crecer en suspensión. Otros ejemplos de líneas celulares huésped de mamíferos útiles son la línea CV1 de riñón de mono transformada por SV40 (COS-7); línea embrionaria humana de riñón (293 o células 293 como se describe, p. ej., en Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK); células de sertoli de ratón (células TM4 como se describe, p. ej., en Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251, 1980); células de riñón de mono (CV1), células de riñón de mono verde africano (VERO-76), células de carcinoma de cuello uterino humano (HELA, por sus siglas en inglés), células de riñón canino (MDCK); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A); células de pulmón humano (W138); células de hígado humano (Hep G2); tumor de mama de ratón (MMT 060562); células TRI, como se describe, p. ej., en Mather et al. *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982); células MRC 5 y células FS4. Otras líneas celulares huésped de mamífero útiles incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), que incluyen células DHFR-CHO (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); y líneas celulares de mieloma tales como Y0, NS0 y Sp2/0. Para un análisis de determinadas líneas celulares huésped de mamífero adecuadas para la producción de anticuerpos, véase, p. ej., Yazaki y Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003).

## Composiciones farmacéuticas

Es posible incorporar anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción en una variedad de formulaciones para administración terapéutica mediante la combinación de los anticuerpos con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen, sin limitación, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, disoluciones, supositorios, inyecciones, inhaladores, geles, microesferas y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, dependiendo de la formulación deseada, vehículos de diluyentes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son vehículos comúnmente utilizados para formular composiciones farmacéuticas para administración a animales o seres humanos. El diluyente se selecciona de forma que no afecte la actividad biológica de la combinación. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen, sin limitación, agua destilada, agua amortiguada, solución salina fisiológica, PBS, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y disolución de Hank. Una formulación o composición farmacéutica de la presente descripción puede incluir además otros vehículos, adyuvantes o estabilizantes no tóxicos, no terapéuticos, no inmunógenos, excipientes y similares. Las composiciones también pueden incluir sustancias adicionales para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y tampón, agentes de ajuste de la toxicidad, agentes humectantes y detergentes.

Una composición farmacéutica de la presente descripción también puede incluir cualquiera de una variedad de agentes estabilizantes, tales como por ejemplo un antioxidante. Cuando la composición farmacéutica incluye un polipéptido, este puede formar complejos con varios compuestos conocidos que mejoran la estabilidad *in vivo* del polipéptido o que mejoran de otra forma sus propiedades farmacológicas (p. ej., aumentan la semivida del polipéptido, reducen su toxicidad y mejoran su solubilidad o absorción). Los ejemplos de dichas modificaciones o agentes de formación de complejos incluyen, sin limitación, sulfato, gluconato, citrato y fosfato. Los polipéptidos de una composición también pueden formar complejos con moléculas que potencian sus atributos *in vivo*. Dichas moléculas incluyen, sin limitación, carbohidratos, poliaminas, aminoácidos, otros péptidos, iones (p. ej., sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso) y lípidos.

Es posible encontrar ejemplos adicionales de formulaciones adecuadas para diversos tipos de administración en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Filadelfia, PA, 17ª ed. (1985). Para una breve revisión de los métodos para la administración de fármacos, véase, Langer, Science 249:1527-1533 (1990).

Para la administración oral, es posible administrar el ingrediente activo en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquida, tales como elixires, jarabes y suspensiones. El (los) componente(s) activo(s) puede(n) encapsularse en cápsulas de gelatina junto con ingredientes inactivos y vehículos en polvo, tales como glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa o derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, sacarina sódica, talco, carbonato de magnesio. Los ejemplos de ingredientes inactivos adicionales que pueden añadirse para proporcionar un color, sabor, estabilidad, capacidad de tamponamiento, dispersión, deseables, u otras características deseables conocidas son óxido de hierro rojo, gel de sílice, laurilsulfato sódico, dióxido de titanio y tinta blanca comestible. Es posible utilizar diluyentes similares para producir comprimidos sometidos a compresión. Es posible producir tanto los comprimidos como las cápsulas como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de un medicamento durante un período de horas. Los comprimidos sometidos a compresión pueden estar recubiertos con azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y para proteger al comprimido de la atmósfera, o tener un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que, con la sangre del receptor deseado, convierten a la formulación en isotónica; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes.

Los componentes utilizados para formular las composiciones farmacéuticas son preferiblemente de pureza elevada y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (p. ej., al menos de grado del Instituto Nacional de Alimentos (NF), generalmente al menos de grado analítico, y más típicamente al menos de grado farmacéutico). Además, las composiciones destinadas para uso *in vivo* son normalmente estériles. En la medida en que un compuesto dado deba sintetizarse antes de utilizarse, el producto resultante está típicamente libre sustancialmente de cualquier agente potencialmente tóxico, particularmente cualquier endotoxina, que pueda estar presente durante el proceso de síntesis o purificación. Las composiciones para administración parenteral también son estériles, sustancialmente isotónicas y elaboradas en condiciones GMP (buenas prácticas de fabricación).

Es posible optimizar las formulaciones para la retención y estabilización en el cerebro o en el sistema nervioso

central. Cuando se administra el agente al compartimento craneal, es deseable que el agente se retenga en el compartimiento y que no se difunda ni atraviese la barrera hematoencefálica de otra forma. Las técnicas de estabilización incluyen reticulación, formación de multímeros o enlace a grupos tales como polietilenglicol, poliacrilamida, vehículos proteicos neutros, etc., para lograr un aumento del peso molecular.

5

Otras estrategias para aumentar la retención incluyen la captación del anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción, en un implante biodegradable o bioerosionable. La velocidad de transporte a través de la matriz polimérica y la biodegradación del implante controlan la velocidad de liberación del agente terapéuticamente activo. El transporte del fármaco a través de la barrera polimérica también se verá afectado por la solubilidad del compuesto, hidrofiliidad del polímero, grado de la reticulación polimérica, expansión del polímero tras la absorción de agua para hacer que la barrera polimérica sea más permeable al fármaco, geometría del implante y similares. Los implantes son de dimensiones comparables al tamaño y la forma de la región seleccionada como el sitio de implantación. Los implantes pueden ser partículas, láminas, parches, placas, fibras, microcápsulas y similares, y pueden ser de cualquier tamaño o forma compatible con el sitio de inserción seleccionado.

15

Los implantes pueden ser monolíticos, es decir, que tienen el agente activo distribuido de forma homogénea en la matriz polimérica, o encapsulados, donde la matriz polimérica encapsula un depósito de agente activo. La selección de la composición polimérica a emplear variará según el sitio de administración, el período de tratamiento deseado, la tolerancia del paciente, la naturaleza de la enfermedad a tratar y similares. Las características de los polímeros incluirán la capacidad de biodegradación en el sitio de implantación, compatibilidad con el agente de interés, facilidad de encapsulación, semivida en el entorno fisiológico.

20

Las composiciones poliméricas biodegradables que pueden emplearse pueden ser éteres o ésteres orgánicos que, al degradarse, dan por resultado productos de degradación fisiológicamente aceptables, que incluye los monómeros. También pueden resultar útiles anhídridos, amidas, ortoésteres o similares, solos o en combinación con otros monómeros. Los polímeros serán polímeros de condensación. Los polímeros pueden estar reticulados o no reticulados. Son de particular interés los polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, homo o copolímeros, y polisacáridos. Los poliésteres de interés incluyen polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, policaprolactona y combinaciones de los mismos. Empleando L-lactato o D-lactato, se obtiene un polímero de biodegradación lenta y se mejora sustancialmente la degradación con el racemato. Son de particular interés los copolímeros de ácido glicólico y láctico, donde la velocidad de biodegradación se controla mediante la relación de ácido glicólico a láctico. El copolímero degradado más rápidamente tiene cantidades aproximadamente iguales de ácido glicólico y ácido láctico, donde cada homopolímero es más resistente a la degradación. La relación de ácido glicólico a ácido láctico también afectará a la fragilidad del implante, donde es deseable un implante más flexible para geometrías mayores. Los polisacáridos de interés incluyen alginato de calcio y celulosas funcionalizadas, en particular, ésteres de carboximetilcelulosa caracterizados por ser insolubles en agua, un peso molecular de aproximadamente de 5 kD a 500 kD, etc. También pueden emplearse hidrogeles biodegradables en los implantes de la presente invención. Típicamente, los hidrogeles son un material copolimérico caracterizado por la capacidad de absorción de un líquido. Los hidrogeles biodegradables ejemplares que pueden emplearse se describen en Heller en: *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp. 137-149.

25

30

35

40

45

#### Dosificaciones farmacéuticas

Es posible administrar composiciones farmacéuticas de la presente descripción que contienen un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción a un individuo que requiera tratamiento con el anticuerpo anti-TREM2, preferiblemente un ser humano, de acuerdo con métodos conocidos, tales como la administración intravenosa como un bolo o mediante infusión continua durante un período de tiempo, mediante rutas intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, intracraneal, intraespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o por inhalación.

50

Las dosificaciones y la concentración del fármaco deseada de las composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden variar dependiendo del uso particular previsto. Una persona con experiencia ordinaria podrá determinar la dosificación o la vía de administración adecuadas. Los experimentos en animales proporcionan una guía fiable para determinar dosis eficaces para la terapia en seres humanos. Es posible escalar las dosis eficaces para otras especies siguiendo los principios descritos en Mordenti, J. y Chappell, W. "The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics" en *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, Nueva York, 1989, pp. 42-46.

55

60

Para la administración *in vivo* de cualquiera de los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción, las cantidades de dosificación normales pueden variar de aproximadamente 10 ng/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal de un individuo o más por día y, preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, dependiendo de la ruta de administración. Para las administraciones repetidas durante el transcurso de varios días o más, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, trastorno

65

o afección a tratar, el tratamiento se mantiene hasta lograr una supresión deseada de los síntomas.

Un régimen de dosificación ejemplar puede incluir la administración de una dosis inicial de un anticuerpo anti-TREM2 de aproximadamente 2 mg/kg, seguido por una dosis de mantenimiento semanal de aproximadamente 1 mg/kg cada dos semanas. Pueden ser útiles otros regímenes de dosificación, dependiendo del patrón de descomposición farmacocinética que desee lograr el médico. Por ejemplo, en la presente memoria se contempla dosificar a un individuo de una a veintiuna veces a la semana. En determinadas realizaciones, es posible utilizar una dosificación que oscila de aproximadamente 3 µg/kg a aproximadamente 2 mg/kg (tal como aproximadamente 3 µg/kg, aproximadamente 10 µg/kg, aproximadamente 30 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 300 µg/kg, aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 2 mg/kg). En determinadas realizaciones, la frecuencia de dosificación es tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada siete semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada nueve semanas, una vez cada diez semanas o una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses o más. Es posible controlar fácilmente el progreso de la terapia mediante ensayos y técnicas convencionales. El régimen de dosificación, que incluye el anticuerpo anti-TREM2 administrado, puede variar en el transcurso del tiempo independientemente de la dosis utilizada.

Es posible determinar de forma empírica las dosificaciones para un anticuerpo anti-TREM2 particular en individuos que recibieron una o más administraciones del anticuerpo anti-TREM2. Los individuos reciben dosis crecientes de un anticuerpo anti-TREM2. Para evaluar la eficacia de un anticuerpo anti-TREM2, puede monitorizarse un síntoma clínico de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones de la presente descripción (p. ej., demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Nasu-Hakola y esclerosis múltiple).

La administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede ser continua o intermitente, por ejemplo, dependiendo de la condición fisiológica del receptor, de si el fin de la administración es terapéutico o profiláctico, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. La administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede ser esencialmente continua durante un período de tiempo preseleccionado o puede producirse en una serie de dosis separadas.

Es posible encontrar en la bibliografía información de referencia con respecto a dosificaciones y métodos de administración particulares, véanse por ejemplo, las patentes estadounidenses nº 4.657.760; 5.206.344; o 5.225.212. El alcance de la presente descripción comprende que formulaciones diferentes serán eficaces para tratamientos diferentes y trastornos diferentes, y que la administración destinada a tratar un órgano o tejido específico puede requerir la administración de una forma diferente a la de otro órgano o tejido. Además, las dosificaciones pueden administrarse mediante una o más administraciones separadas, o mediante infusión continua. Para administraciones repetidas durante varios días o más, dependiendo de la afección, el tratamiento se sostiene hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. No obstante, pueden resultar útiles otros regímenes de dosificación. Es posible controlar el progreso de esta terapia mediante ensayos y técnicas convencionales.

#### Usos terapéuticos

Tal como se describe en la presente memoria, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse para prevenir, reducir el riesgo o tratar demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus*

grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y/o Haemophilus influenza. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 son anticuerpos agonistas.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que tiene demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hidrocefalia de presión normal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de taupatía, enfermedad de Nasu-Hakola, ictus, traumatismo agudo, traumatismo crónico, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lupus, colitis aguda y crónica, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa, obesidad, malaria, temblor esencial, lupus del sistema nervioso central, enfermedad de Behcet, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager, parálisis supranuclear progresiva, degeneración gangliónica corticobasal, encefalomiелitis aguda diseminada, trastornos granulomatosos, sarcoidosis, enfermedades relacionadas con el envejecimiento, convulsiones, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinitis pigmentosa, degeneración de retina, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección ocular, infección sistémica, lupus, artritis, esclerosis múltiple, baja densidad ósea, osteoporosis, osteogénesis, osteopetrosis, enfermedad de Paget de los huesos, cáncer, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer del recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mieloide crónica (CML), mieloma múltiple, policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis primaria o idiopática, mieloesclerosis primaria o idiopática, tumores derivados de células mieloides, tumores que expresan TREM2, cáncer de tiroides, infecciones, herpes del SNC, infecciones parasitarias, infección con tripanosomas, infección de Cruzi, infección con *Pseudomonas aeruginosa*, infección con *Leishmania donovani*, infección con *Streptococcus* grupo B, infección con *Campylobacter jejuni*, infección con *Neisseria meningitidis*, VIH de tipo I y Haemophilus influenza, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación y/u otra terapia contra el cáncer estándar o en investigación. En algunas realizaciones, el anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación se administra junto con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación se selecciona de un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-L2, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-B7-H4 y un anticuerpo anti-HVEM, un anticuerpo atenuador de anti-linfocitos B y T (BTLA), un anticuerpo anti-receptor inhibidor de células NK (KIR), un anticuerpo anti-GAL9, un anticuerpo anti-TIM3, un anticuerpo anti-A2AR, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo anti-fosfatidilserina, un anticuerpo anti-CD27 y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer estándar o de investigación es una o más terapias seleccionadas de radioterapia, quimioterapia citotóxica, terapia dirigida, terapia hormonal, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), crioterapia, ablación, ablación por radiofrecuencia, transferencia de células adoptivas (ACT, por sus siglas en inglés), transferencia de linfocitos T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T), terapia con vacunas y terapia con citoquinas. En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora se selecciona de un anticuerpo anti-CCL2, un anticuerpo anti-CSF-1, un anticuerpo anti-IL-2 y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación se selecciona de un anticuerpo agonista anti-CD40, un anticuerpo agonista anti-OX40, un anticuerpo agonista anti-ICOS, un anticuerpo agonista anti-CD28, un anticuerpo agonista anti-CD137/4-1BB, un anticuerpo agonista anti-CD27, un anticuerpo agonista anti-proteína relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides GITR y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos una citoquina estimuladora. En algunas realizaciones, la al menos una citoquina estimuladora se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, la al menos una citoquina estimuladora se selecciona de TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, miembros TGF-beta de las familias de proteína quimioquina, miembro de la familia IL20, IL-33, LIF, OSM, CNTF, TGF-beta, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, IL-23, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-18, GM-CSF, G-CSF y cualquier combinación de estos.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que tiene enfermedad de Alzheimer administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-

- TREM2 aumenta la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 disminuye la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 disminuye los niveles del péptido Abeta en el individuo (p. ej., en el cerebro del individuo). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 aumenta la cantidad de células microgliales CD11b<sup>+</sup> en el cerebro del individuo. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 aumenta la memoria del individuo. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 reduce el déficit cognitivo del individuo. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TREM2 aumenta la coordinación motora del individuo.
- En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para aumentar la memoria, reducir el déficit cognitivo, o ambos, en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para aumentar la coordinación motora en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para reducir los niveles de péptido Abeta en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para aumentar la cantidad de células microgliales CD11b<sup>+</sup> en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para aumentar los niveles de uno o más de FLT1, OPNCSF1, CD11c y AXL en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.
- En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede aumentar la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, y cualquier combinación de los mismos en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción aumenta la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , YM-1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.
- En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede disminuir la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción disminuye la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, y cualquier combinación de los mismos,



en una o más células de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más mediadores inflamatorios, tales como FLT1, OPN, CSF-1, CD11c, AXL, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede modular la expresión de uno o más marcadores de tipo microglía de estadio 2 asociados con enfermedades neurodegenerativas (DAM, por sus siglas en inglés), tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, C1ec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200%, por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más marcadores DAM, tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. Véase Keren-Shaul et al. Cell 169:1276-1290 (2017). En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción modula la expresión de uno o más marcadores DAM, tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la expresión de uno o más marcadores DAM, tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Cst7. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Ccl6. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Itgax. En algunas realizaciones, la modulación es un aumento de la expresión.

Se proporcionan además en la presente memoria métodos para determinar si un individuo es receptivo o no receptivo al tratamiento con un anticuerpo anti-TREM2, que comprende las etapas de: (a) medir los niveles de uno o más marcadores de tipo microglía de estadio 2 asociados con enfermedades neurodegenerativas (DAM), tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una muestra de un individuo obtenida de dicho individuo antes del tratamiento, (b) medir el nivel de uno o más marcadores de tipo microglía de estadio 2 asociados con enfermedades neurodegenerativas (DAM), tales como Trem2, Cst7, Ctstl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, y cualquier combinación de los mismos, en una muestra de un individuo obtenida de dicho individuo en un punto temporal después del primer tratamiento y (c) comparar los niveles medidos en la etapa ii) con los niveles medidos en la etapa i), en donde una diferencia entre dichos niveles es indicativo de que dicho individuo es receptivo o no receptivo. En algunas realizaciones, la diferencia entre estos niveles es un aumento y es indicativo de que dicho individuo es receptivo. En algunas realizaciones, la diferencia entre dichos niveles es una disminución o ningún cambio, y es indicativo de que dicho individuo es no receptivo. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Cst7. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Ccl6. En algunas realizaciones, el marcador DAM es Itgax.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede disminuir los niveles del péptido Abeta en una o más células de un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con los niveles de péptido Abeta en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción disminuye los niveles de péptido Abeta en una o más células de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos

4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con los niveles de péptido Abeta en una o más células de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

5

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede aumentar la memoria de un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la memoria de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción aumenta la memoria de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la memoria de un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

10

15

20

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede reducir el déficit cognitivo en un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con el déficit cognitivo en un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción reduce el déficit cognitivo de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación el déficit cognitivo en un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

25

30

35

40

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede aumentar la coordinación motora en un individuo al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 115%, al menos 120%, al menos 125%, al menos 130%, al menos 135%, al menos 140%, al menos 145%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% por ejemplo, en comparación con la coordinación motora en un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2. En otras realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción aumenta la coordinación motora de un individuo al menos 1,5 veces, al menos 1,6 veces, al menos 1,7 veces, al menos 1,8 veces, al menos 1,9 veces, al menos 2,0 veces, al menos 2,1 veces, al menos 2,15 veces, al menos 2,2 veces, al menos 2,25 veces, al menos 2,3 veces, al menos 2,35 veces, al menos 2,4 veces, al menos 2,45 veces, al menos 2,5 veces, al menos 2,55 veces, al menos 3,0 veces, al menos 3,5 veces, al menos 4,0 veces, al menos 4,5 veces, al menos 5,0 veces, al menos 5,5 veces, al menos 6,0 veces, al menos 6,5 veces, al menos 7,0 veces, al menos 7,5 veces, al menos 8,0 veces, al menos 8,5 veces, al menos 9,0 veces, al menos 9,5 veces o al menos 10 veces, por ejemplo, en comparación con la coordinación motora en un individuo correspondiente que no se trata con el anticuerpo anti-TREM2.

45

50

55

Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a métodos para potenciar una o más actividades de TREM2 inducidas mediante la unión de uno o más ligandos de TREM2 a una proteína TREM2 en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a métodos para inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. Puede utilizarse cualquier método adecuado para medir la actividad de TREM2, tal como los ensayos a base de células *in vitro* o modelos *in vivo* de la presente descripción. Las actividades ejemplares de TREM2 incluyen, sin limitación, la unión de TREM2 a DAP12; fosforilación de TREM2; fosforilación de DAP12; activación de una o más tirosina quinasas, opcionalmente donde la una o más tirosina quinasas comprenden una quinasa Syk, quinasa ZAP70,

60

65

o ambas; activación de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K); activación de la proteína quinasa B (Akt); reclutamiento de fosfolipasa C-gamma (PLC-gamma) a una membrana plasmática celular, activación de PLC-gamma, o ambos; reclutamiento de la quinasa de la familia TEC dVav a una membrana plasmática celular; activación del factor nuclear-rB (NF-rB); inhibición de señalización de MAPK; fosforilación del enlazador para la activación de linfocitos T (LAT), enlazador para la activación de linfocitos B (LAB), o ambos; activación de tirosina quinasa inducida por IL-2 (Itk); activación transitoria seguida por la inhibición de uno o más mediadores proinflamatorios seleccionados de IFN-a4, IFN-b, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, miembros TGF-beta de las familias de proteína quimioquina, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4 y MCP-1, opcionalmente, donde la activación transitoria seguida por la inhibición se producen en una o más células seleccionadas de macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, células dendríticas, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer y células microgliales; fosforilación de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK); aumento de la expresión del receptor de quimioquina C-C 7 (CCR7) en una o más células seleccionadas de macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, células dendríticas, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, y cualquier combinación de los mismos; inducción de la quimiotaxis de células microgliales hacia células que expresan CCL19 y CCL21; normalización de la expresión génica alterada dependiente de TREM2/DAP12; reclutamiento de Syk, ZAP70, o ambos, a un complejo DAP12/TREM2; aumento de la actividad de uno o más genes dependientes de TREM2, opcionalmente, donde el uno o más genes dependientes de TREM2 comprenden factores de transcripción del factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT); aumento de la maduración de células dendríticas, monocitos, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2 o cualquier combinación de los mismos; aumento de la capacidad de inducir la proliferación de linfocitos T de las células dendríticas, monocitos, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, o cualquier combinación de los mismos; potenciación de la capacidad, capacidad normalizada, o ambas, de las células dendríticas derivadas de la médula ósea para inducir la proliferación de linfocitos T específicos para el antígeno; inducción de producción de osteoclastos, aumento de la velocidad de osteoclastogénesis, o ambos; mayor supervivencia de células dendríticas, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, monocitos, osteoclastos, células de Langerhans de la piel, células de Kupffer, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, o cualquier combinación de los mismos; aumento de la función de células dendríticas, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, o cualquier combinación de los mismos; modulación de fagocitosis mediante células dendríticas, macrófagos, macrófagos M1, macrófagos M1 activados, macrófagos M2, monocitos, microglías, microglías M1, microglías M1 activadas y microglías M2, o cualquier combinación de los mismos; inducción de uno o más tipos de depuración seleccionados de depuración de neuronas apoptóticas, depuración de residuos de tejido nervioso, depuración de residuos de tejido no nervioso, depuración de bacterias u otros cuerpos externos, depuración de agentes que provocan enfermedades, depuración de células tumorales o cualquier combinación de los mismos, opcionalmente, donde el agente que provoca enfermedades se selecciona de beta amiloide o fragmentos del mismo, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM y productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN) que incluyen repeticiones dipeptídicas (péptidos DPR) compuestas por glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP), glicina-arginina (GR), prolina-alanina (PA) o prolina-arginina (PR), ARN de expansión de repeticiones GGCCCC (G2C4) antisentido; inducción de fagocitosis de una o más neuronas apoptóticas, residuos de tejido nervioso, residuos de tejido no nervioso, bacterias, otros cuerpos externos, agentes que provocan enfermedades, células tumorales o cualquier combinación de los mismos, opcionalmente, donde el agente que provoca enfermedades se selecciona de beta amiloide o fragmentos del mismo, Tau, IAPP, alfa-sinucleína, TDP-43, proteína FUS, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM y productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN) que incluyen repeticiones dipeptídicas (péptidos DPR) compuestas por glicina-alanina (GA), glicina-prolina (GP), glicina-arginina (GR), prolina-alanina (PA) o prolina-arginina (PR), ARN de expansión de repeticiones GGCCCC (G2C4) antisentido; mayor expresión de una o más moléculas estimuladoras que se seleccionan de CD83, CD86, MHC clase II, CD40 y cualquier combinación de las mismas, opcionalmente, donde CD40 se expresa en células dendríticas, monocitos, macrófagos o cualquier combinación de los mismos y, opcionalmente, donde las células dendríticas comprenden células dendríticas derivadas de médula ósea; menor secreción de uno o más mediadores inflamatorios, opcionalmente, donde el uno o más mediadores inflamatorios se seleccionan de CD86, IFN-a4, IFN-b, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, miembros TGF-beta de las familias de proteína quimioquina, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, GM-CSF, IL-11, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, CXCL10, VEGF, CCL4 y MCP-1, y cualquier combinación de los mismos; aumento de la memoria; y reducción del déficit cognitivo.

Tal como se describe en la presente memoria, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse para disminuir los niveles celulares de TREM2 en una o más células, que incluyen, sin limitación, células dendríticas, células dendríticas derivadas de la médula ósea, monocitos, microglías, macrófagos, neutrófilos, células NK, osteoclastos, células de Langerhans de la piel y líneas celulares y/o células de Kupffer. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para disminuir los niveles celulares de TREM2 en una o más células de un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción. En algunas realizaciones, la una o más células se seleccionan de células dendríticas, células dendríticas derivadas de la médula ósea, monocitos, microglías, macrófagos, neutrófilos, células NK, osteoclastos, células de Langerhans de la piel y células de Kupffer, y cualquier combinación de las mismas. Los niveles celulares de TREM2 pueden hacer referencia, sin limitación, a los niveles de TREM2 en la superficie celular, niveles intracelulares de TREM2 y niveles totales de TREM2. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles celulares de TREM2 comprende una reducción en los niveles de TREM2 en la superficie celular. Tal como se utiliza en la presente memoria, los niveles de TREM2 en la superficie celular pueden medirse a través de cualquier ensayo basado en células *in vitro* o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles celulares de TREM2 comprende una reducción de los niveles intracelulares de TREM2. Tal como se utiliza en la presente memoria, los niveles intracelulares de TREM2 pueden medirse a través de cualquier ensayo basado en células *in vitro* o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, una reducción de los niveles celulares de TREM2 comprende una reducción de los niveles totales de TREM2. Tal como se utiliza en la presente memoria, los niveles totales de TREM2 pueden medirse a través de cualquier ensayo basado en células *in vitro* o modelo *in vivo* adecuado descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 inducen la degradación de TREM2, escisión de TREM2, internalización de TREM2, liberación de TREM2 y/o regulación por disminución de la expresión de TREM2. En algunas realizaciones, los niveles celulares de TREM2 se miden en células primarias (p. ej., células dendríticas, células dendríticas derivadas de médula ósea, monocitos, microglías y macrófagos) o en líneas celulares que utilizan un ensayo celular *in vitro*.

Tal como se describe en la presente memoria, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse también para el aumento de la memoria y/o la reducción del déficit cognitivo. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para aumentar la memoria y/o reducir el déficit cognitivo en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de ácido glutámico por codón de terminación en la secuencia de ácido nucleico que codifica el residuo de aminoácido 14 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de glutamina por codón de terminación en la secuencia de ácido nucleico que codifica el residuo de aminoácido 33 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de triptófano por codón de terminación en la secuencia de ácido nucleico que codifica el residuo de aminoácido 44 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de aminoácido de arginina por histidina en el residuo de aminoácido 47 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de triptófano por codón de terminación en la secuencia de ácido nucleico que codifica el residuo de aminoácido 78 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de aminoácido de valina por glicina en un aminoácido que corresponde al residuo de aminoácido 126 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de aminoácido de ácido aspártico por glicina en un aminoácido que corresponde al residuo de aminoácido 134 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1). En determinadas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una sustitución de aminoácido de lisina por asparagina en un aminoácido que corresponde al residuo de aminoácido 186 de la proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1).

En algunas realizaciones, el individuo tiene un alelo variante de TREM2 heterocigoto que tiene una eliminación de nucleótido de guanina en un nucleótido que corresponde al residuo de nucleótido G313 de la secuencia de ácido nucleico que codifica la SEQ ID NO: 1; una eliminación de nucleótido de guanina en un nucleótido que corresponde al residuo de nucleótido G267 de la secuencia de ácido nucleico que codifica la SEQ ID NO: 1; una sustitución de aminoácido de treonina por metionina en un aminoácido que corresponde al residuo de aminoácido Thr66 de la SEQ ID NO: 1; y/o una sustitución de aminoácido de serina por cisteína en un aminoácido que corresponde al residuo de aminoácido Ser116 de la SEQ ID NO: 1.

Tal como se describe en la presente memoria, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden

utilizarse también para inducir y/o promover la supervivencia de células inmunitarias innatas. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para inducir o promover la supervivencia de células inmunitarias innatas en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

5 Tal como se describe en la presente memoria, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse también para inducir y/o promover la cicatrización de heridas, tal como después de una lesión. En algunas realizaciones, la cicatrización de heridas puede ser una reparación de heridas colónicas después de una lesión. En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para inducir o promover la  
10 cicatrización de heridas en un individuo que lo necesite, administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

En algunas realizaciones, los métodos de la presente descripción pueden implicar la coadministración de anticuerpos anti-TREM2 o anticuerpos biespecíficos con antagonistas de TLR o con agentes que neutralizan  
15 el agonista de TLR (p. ej., que neutralizan anticuerpos de interleucina o citoquina).

En algunas realizaciones, los métodos de la presente descripción pueden implicar la administración de construcciones quiméricas, que incluyen un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción junto con un  
20 ligando de TREM2, tal como HSP60.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción no inhiben el crecimiento de una o más células inmunitarias innatas. En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción se unen a una o más células inmunitarias primarias con una  $K_D$  menor que 50 nM, menor que 45  
25 nM, menor que 40 nM, menor que 35 nM, menor que 30 nM, menor que 25 nM, menor que 20 nM, menor que 15 nM, menor que 10 nM, menor que 9 nM, menor que 8 nM, menor que 7 nM, menor que 6 nM, menor que 5 nM, menor que 4 nM, menor que 3 nM, menor que 2 nM o menor que 1 nM. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción se acumula en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo (LCR), o ambos, en un grado que es 1% o mayor, 2% o mayor, 3% o mayor, 4% o mayor, 5% o mayor, 6% o mayor, 7% o mayor, 8% o mayor, 9% o mayor, 10% o mayor que la concentración del anticuerpo en la sangre.

30 En algunas realizaciones, un sujeto o individuo es un mamífero. Los mamíferos incluyen, sin limitación, animales domesticados (p. ej., vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (p. ej., seres humanos y primates no humanos, como monos), conejos y roedores (p. ej., ratones y ratas). En algunas realizaciones, el sujeto o individuo es un ser humano.

35 Demencia

La demencia es un síndrome no específico (es decir, un conjunto de signos y síntomas) que se presenta como una pérdida grave de la capacidad cognitiva global en una persona previamente no afectada, más allá de lo  
40 que se podría esperar del envejecimiento normal. La demencia puede permanecer estática como consecuencia de una única lesión cerebral global. De manera alternativa, la demencia puede ser progresiva, lo que genera un declive a largo plazo debido a daño o enfermedad en el cuerpo. Si bien la demencia es mucho más común en la población geriátrica, también puede presentarse antes de los 65 años de edad. Las áreas cognitivas afectadas por la demencia incluyen, sin limitación, memoria, lapso de atención, lenguaje y resolución de problemas. En general, los síntomas deben presentarse durante al menos seis meses antes de que se diagnostique que un individuo tiene demencia.

Las formas de demencia ejemplares incluyen, sin limitación, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia semántica y demencia con cuerpos de Lewy.

50 En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la demencia. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca demencia (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

Demencia frontotemporal

60 La demencia frontotemporal (FTD) es una afección que resulta del deterioro progresivo del lóbulo frontal del cerebro. Con el transcurso del tiempo, la degeneración puede progresar al lóbulo temporal. En segundo lugar de prevalencia, solo después de la enfermedad de Alzheimer (AD), la FTD representa el 20% de los casos de demencia presenil. Las características clínicas de la FTD incluyen déficits de memoria, anomalías de comportamiento, cambios en la personalidad e impedimentos en el lenguaje (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. y Hodges, J. R., Neurology 58:1615-1621 (2002)).

Una parte importante de los casos de FTD se heredan de forma dominante autosómica, pero incluso en una familia, los síntomas pueden abarcar un espectro de FTD con perturbaciones de comportamiento a afasia progresiva primaria y degeneración ganglionar corticobasal. Al igual que la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, la FTD puede caracterizarse por la presencia patológica de agregados proteicos específicos en el cerebro enfermo. Históricamente, las primeras descripciones de FTD reconocieron la presencia de acumulaciones intraneuronales de proteína Tau hiperfosforilada en ovillos neurofibrilares o cuerpos de Pick. La identificación de mutaciones en el gen que codifica la proteína Tau en varias familias apoya el papel causal de la proteína Tau asociada a microtúbulos (Hutton, M., et al., Nature 393:702-705 (1998). Sin embargo, la mayoría de los cerebros con FTD no presentan acumulación de Tau hiperfosforilada, pero presentan una inmunorreactividad a ubiquitina (Ub) y proteína de unión a ADN TAR (TDP43) (Neumann, M., et al., Arch. Neurol. 64:1388-1394 (2007)). Se demostró que una mayoría de esos casos de FTD con inclusiones de Ub (FTD-U) porta mutaciones en el gen de granulina.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la FTD. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca FTD (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia. No existe cura para la enfermedad, que empeora a medida que progresa y, eventualmente, lleva a la muerte. En la mayoría de los casos, la EA se diagnostica en individuos mayores de 65 años. Sin embargo, la enfermedad de Alzheimer de aparición temprana de menor prevalencia puede presentarse mucho antes.

Los síntomas comunes de la enfermedad de Alzheimer incluyen síntomas de comportamiento, tales como dificultad para recordar eventos recientes, síntomas cognitivos, confusión, irritabilidad y agresión, cambios de humor, problemas con el lenguaje y pérdida de memoria a largo plazo. A medida que la enfermedad progresa, se pierden funciones corporales, llevando en última instancia a la muerte. La enfermedad de Alzheimer se desarrolla durante una extensión de tiempo desconocida y variable antes de ser completamente evidente y puede progresar sin diagnóstico durante años.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca la enfermedad de Alzheimer (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Enfermedad de Nasu-Hakola

La enfermedad de Nasu-Hakola (NHD, por sus siglas en inglés), que puede denominarse de manera alternativa osteodisplasia lipomembranosa poliquística con leucoencefalopatía esclerosante (PLOS), es una leucodistrofia hereditaria rara caracterizada por una demencia presenil progresiva asociada con fracturas óseas recurrentes debido a lesiones óseas poliquísticas de las extremidades inferiores y superiores. La evolución de la enfermedad de NHD se divide generalmente en cuatro etapas: latente, óseo, neurológico temprano y neurológico tardío. Después de un desarrollo normal durante la niñez (etapa latente), la NHD comienza a manifestarse durante la adolescencia o adultez joven (edad típica de la aparición es 20-30 años) con dolor en las manos, muñecas, tobillos y pies. Los pacientes empiezan a padecer luego fracturas óseas recurrentes debido a lesiones osteoporóticas y óseas poliquísticas en los huesos de las extremidades (etapa ósea). Durante la tercera o cuarta década de vida (etapa neurológica temprana), los pacientes presentan cambios pronunciados de la personalidad (p. ej., euforia, falta de concentración, pérdida del juicio e inhibiciones sociales) característicos de un síndrome del lóbulo frontal. Típicamente, los pacientes también padecen alteraciones progresivas de la memoria. También se observan con frecuencia convulsiones epilépticas. Finalmente (etapa neurológica tardía), los pacientes progresan a una demencia profunda, son incapaces de hablar y moverse, y normalmente mueren antes de los 50 años.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la enfermedad de Nasu-Hakola (NHD). En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca NHD (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson, que puede denominarse parkinsonismo primario o idiopático, síndrome de rigidez

hipocinética (HRS, por sus siglas en inglés) o parálisis agitante, es un trastorno cerebral neurodegenerativo que afecta el control del sistema motor. La muerte progresiva de células que producen dopamina en el cerebro lleva a los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson. En la mayoría de los casos, la enfermedad de Parkinson se diagnostica en individuos de más de 50 años de edad. En la mayoría de las personas, la enfermedad de Parkinson es idiopática (no tiene causa conocida). Sin embargo, los factores genéticos también cumplen una función en la enfermedad.

Los síntomas de la enfermedad de Parkinson incluyen, sin limitación, temblor en las manos, brazos, piernas, mandíbula y rostro, rigidez muscular de las extremidades y el torso, lentitud de movimiento (bradiquinesia), inestabilidad postural, dificultad para caminar, problemas neuropsiquiátricos, cambios del habla o del comportamiento, depresión, ansiedad, dolor, psicosis, demencia, alucinaciones y problemas para dormir.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca la enfermedad de Parkinson (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Esclerosis lateral amiotrófica

Tal como se utiliza en la presente memoria, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de neuronas motoras o enfermedad de Lou Gehrig se utilizan de forma intercambiable y hacen referencia a una enfermedad debilitante con una etiología variada que se caracteriza por el debilitamiento progresivo rápido, atrofia muscular y fasciculaciones, espasticidad muscular, dificultad para hablar (disartria), dificultad para tragar (disfagia) y dificultad para respirar (disnea).

Se ha demostrado que la progranulina desempeña una función en la ELA (Schymick, JC et al., (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry; 78:754-6) y protege contra el daño provocado por proteínas que causan la ELA, tales como TDP-43 (Laird, AS et al., (2010). PLoS ONE 5: e13368). También se demostró que la pro-NGF induce la muerte de oligodendrocitos y neuronas corticoespinales mediada por p75 después de una lesión de médula espinal (Beatty et al., Neuron (2002), 36, págs. 375-386; Giehl et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp. 6226-30).

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la ELA. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca ELA (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (HD) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria provocada por una mutación dominante autosómica en el gen de la huntingtina (HTT). La expansión de una repetición del triplete citosina-adenina-guanina (CAG) dentro del gen de la huntingtina da como resultado la producción de una forma mutante de la proteína huntingtina (Htt) codificada por el gen. Esta proteína huntingtina mutante (mHtt) es tóxica y contribuye a la muerte neuronal. Los síntomas de la enfermedad de Huntington aparecen más comúnmente entre los 35 y los 44 años de edad, aunque pueden aparecer a cualquier edad.

Los síntomas de la enfermedad de Huntington incluyen, sin limitación, problemas de control motor, movimientos bruscos aleatorios (corea), movimientos oculares anormales, problemas de equilibrio, convulsiones, dificultad para masticar, dificultades para tragar, problemas cognitivos, alteraciones del habla, déficits de memoria, dificultades para razonar, insomnio, fatiga, demencia, cambios de la personalidad, depresión, ansiedad y comportamiento compulsivo.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la enfermedad de Huntington (HD). En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca HD (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Enfermedad de Taupatía

Las taupatías son una clase de enfermedades neurodegenerativas provocadas por agregación de la proteína tau asociada a microtúbulos en el cerebro. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la taupatía más conocida e implica una acumulación de proteína tau dentro de las neuronas en forma de ovillos neurofibrilares insolubles (NFT). Otras taupatías incluyen parálisis supranuclear progresiva, demencia pugilística (encefalopatía

traumática crónica), demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig (complejo de demencia y Parkinson de Guam), demencia predominante de ovillos, ganglioglioma y gangliocitoma, meningioangiomatosis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía principal, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, argirofilia granulosa (AGD), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal y degeneración lobular frontotemporal.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la taupatía. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca taupatía (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios o reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Esclerosis múltiple

También se puede hacer referencia a la esclerosis múltiple (EM) como esclerosis diseminada o encefalomiелitis diseminada. La EM es una enfermedad inflamatoria en la cual se dañan las vainas de mielina grasa alrededor de los axones del cerebro y la médula espinal, lo que lleva a la desmielinización y la cicatrización, así como a un amplio espectro de signos y síntomas. La EM afecta la capacidad de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal de comunicarse entre sí de forma eficaz. Las células nerviosas se comunican mediante el envío de señales eléctricas llamadas potenciales de acción a través de fibras largas denominadas axones, contenidas en una sustancia aislante llamada mielina. En la EM, el propio sistema inmunitario del cuerpo ataca y daña la mielina. Cuando se pierde la mielina, los axones pierden la capacidad de conducir las señales de forma eficaz. Normalmente, la aparición de la EM se produce en adultos jóvenes y es más común en mujeres.

Los síntomas de la EM incluyen, sin limitación, cambios en la percepción, tales como pérdida de sensibilidad o cosquilleo; picazón o entumecimiento, tal como hipoestesia y parestesia; debilidad muscular; clonus; espasmos musculares; dificultad de movimiento; dificultades de coordinación y equilibrio, tales como ataxia; problemas para hablar, tales como disartria, o para tragar, tales como disfagia; problemas visuales, tales como nistagmo, neuritis óptica que incluye fosfenos y diplopía; fatiga; dolor agudo o crónico; problemas de vejiga e intestino; deterioro cognitivo de varios grados; síntomas emocionales de depresión o humor inestable; fenómeno de Uhthoff, que es una exacerbación de los síntomas existentes debido a una exposición a temperaturas ambientales mayores que las normales y la señal de Lhermitte, que es una sensación eléctrica que corre por la espalda cuando se flexiona el cuello.

En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción puede prevenir, reducir el riesgo y/o tratar la esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la administración de un anticuerpo anti-TREM2 puede inducir una o más actividades de TREM2 en un individuo que padezca esclerosis múltiple (p. ej., fosforilación de DAP12, activación de PI3K, aumento de la expresión de uno o más mediadores antiinflamatorios y reducción de la expresión de uno o más mediadores proinflamatorios).

#### Cáncer

Otros aspectos adicionales de la presente descripción proporcionan métodos para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que tiene cáncer, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 aislado de la presente descripción. En estos métodos puede utilizarse cualquiera de los anticuerpos aislados de la presente descripción.

Tal como se describió anteriormente, se sabe que el microentorno del tumor contiene una infiltración inmunitaria heterogénea, que incluye linfocitos T, macrófagos y células de linaje mieloide/granulocítico. En particular, la presencia de macrófagos M2 en tumores se asocia con un pronóstico deficiente. Las terapias que reducen la cantidad de estas células en el tumor, tales como agentes de bloqueo de CSF-1R, muestran efectos beneficiosos en modelos preclínicos y estudios clínicos de etapas tempranas. Se ha demostrado que TREM2 se sinergiza con CSF-1 para promover la supervivencia de macrófagos *in vitro*, y que este efecto es particularmente prominente en macrófagos de tipo M2, en comparación con otros tipos de células fagocíticas. Un estudio preclínico seminal también ha demostrado sinergias entre fármacos que se dirigen a macrófagos asociados a tumores (p. ej., anticuerpos que bloquean CSF-1/CSF-1R) y anticuerpos que bloquean el punto de regulación que se dirigen a linfocitos T, lo que indica que la manipulación de ambos tipos celulares muestra una eficacia en modelos de tumores donde las terapias individuales son poco eficaces (Zhu Y; Cancer Res. 15 de septiembre de 2014; 74(18):5057-69). Por lo tanto, sin desear limitarse a la teoría, se considera que el bloqueo de la señalización de TREM2 en macrófagos asociados a tumores puede inhibir la supresión de la respuesta inmunitaria en el microentorno del tumor, dando por resultado una respuesta inmunitaria antitumoral terapéutica.

Debido a las sinergias entre TREM2 y CSF-1, y entre el direccionamiento a macrófagos asociados a tumores y direccionamiento a linfocitos T, en algunas realizaciones, los métodos para prevenir, reducir el riesgo o tratar



a un individuo que tiene cáncer incluyen además administrar al individuo al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación. Los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación incluyen, sin limitación, un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-L2, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-B7-H4 y un anticuerpo anti-HVEM, un anticuerpo anti-BTLA, un anticuerpo anti-GAL9, un anticuerpo anti-TIM3, un anticuerpo anti-A2AR, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo antifosfatidilserina y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación se administra en combinación un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

En algunas realizaciones, un cáncer a prevenir o tratar a través de los métodos de la presente descripción incluye, pero no se limita a, cáncer de células escamosas (p. ej., cáncer de células epiteliales escamosas), cáncer de pulmón que incluye cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma del pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal y cáncer de estroma gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer del tracto urinario, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma uterino o del endometrio, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, melanoma, melanoma de propagación superficial, melanoma lentigo maligno, melanomas lentiginosos acrales, melanomas nodulares, mieloma múltiple y linfoma de linfocitos B; leucemia linfocítica crónica (CLL); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia de las células pilosas; leucemia mieloblástica crónica y trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD), así como la proliferación vascular anormal asociada a facomatosis, edema (tal como el asociado con tumores cerebrales), síndrome de Meigs, cáncer de cerebro, así como de cabeza y cuello, y metástasis asociadas. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón de células no pequeñas, glioblastoma, neuroblastoma, carcinoma de células renales, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, melanoma, carcinoma de mama, cáncer gástrico y carcinoma hepatocelular. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma de mama triple negativo. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser cáncer de etapa temprana o cáncer de etapa tardía. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser un tumor primario. En algunas realizaciones, el cáncer puede ser un tumor metastásico en un segundo sitio derivado de cualquiera de los tipos anteriores de cáncer.

En algunas realizaciones, los anticuerpos anti-TREM2 de la presente descripción pueden utilizarse para prevenir, reducir el riesgo o tratar el cáncer, que incluye, sin limitación, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon y recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal, leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, fibrosarcoma y cáncer de tiroides.

En algunas realizaciones, la presente descripción proporciona métodos para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que tiene cáncer administrando al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-TREM2 de la presente descripción.

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación y/u otra terapia contra el cáncer estándar o en investigación. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación se selecciona de un anticuerpo anti-PD-L1, un anticuerpo anti-CTLA-4, un anticuerpo anti-PD-L2, un anticuerpo anti-PD-1, un anticuerpo anti-B7-H3, un anticuerpo anti-B7-H4 y un anticuerpo anti-HVEM, un anticuerpo atenuador de linfocitos B y T (BTLA), un anticuerpo anti-receptor inhibidor de células anti-NK (KIR), un anticuerpo anti-GAL9, un anticuerpo anti-TIM3, un anticuerpo anti-A2AR, un anticuerpo anti-LAG-3, un anticuerpo antifosfatidilserina, un anticuerpo anti-CD27 y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la terapia contra el cáncer estándar o en investigación es una o más terapias seleccionadas de radioterapia, quimioterapia citotóxica, terapia dirigida, imatinib (Gleevec®), trastuzumab (Herceptin®), transferencia de células adoptivas (ACT), transferencia de linfocitos T del receptor de antígeno quimérico (CAR-T), terapia con vacunas, terapia hormonal, bevacizumab (Avastin®), Ofatumumab (Arzerra®), Rituximab (Rituxan®, MabThera®, Zytux®), crioterapia, ablación, ablación por radiofrecuencia y terapia de citoquinas.

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora se selecciona de un anticuerpo anti-CCL2, un anticuerpo anti-CSF-1, un anticuerpo anti-IL-2 y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, el al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación se selecciona de un anticuerpo agonista anti-CD40, un anticuerpo agonista anti-OX40, un anticuerpo agonista anti-ICOS, un anticuerpo agonista anti-CD28, un anticuerpo agonista anti-CD137/4-1BB, un anticuerpo agonista anti-CD27, un anticuerpo agonista anti-proteína GITR relacionada con TNFR inducida por glucocorticoides y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el método incluye además administrar al individuo al menos una citoquina estimuladora. En algunas realizaciones, la al menos una citoquina estimuladora se administra en combinación con el anticuerpo aislado. En algunas realizaciones, la al menos una citoquina estimuladora se selecciona de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6, IL-8, CRP, miembros TGF-beta de las familias de proteína quimioquina, miembros de la familia IL-20, IL-33, LIF, IFN-gamma, OSM, CNTF, TGF-beta, IL-11, IL-12, IL-17, IL-8, CRP, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-2, IL-18, IL-23, CXCL10, CCL4, MCP-1, VEGF, GM-CSF, G-CSF y cualquier combinación de los mismos.

#### Kits/artículos de fabricación

La presente descripción también proporciona kits que contienen un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) o un fragmento funcional de los mismos. Los kits de la presente descripción pueden incluir uno o más recipientes que comprenden un anticuerpo purificado de la presente descripción. En algunas realizaciones, los kits incluyen además instrucciones para utilizar de acuerdo con los métodos de esta descripción. En algunas realizaciones, estas instrucciones comprenden una descripción de la administración del anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) para prevenir, reducir el riesgo o tratar a un individuo que tiene una enfermedad, trastorno o lesión seleccionada de demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Nasu-Hakola, esclerosis múltiple y cáncer, según cualquier método de esta descripción.

En algunas realizaciones, las instrucciones comprenden una descripción de cómo detectar TREM2, por ejemplo, en un individuo, en una muestra de tejido o en una célula. El kit puede comprender además una descripción de la selección de un individuo adecuado para el tratamiento en base a la identificación de si ese individuo padece de la enfermedad y la etapa de la enfermedad.

En algunas realizaciones, los kits pueden incluir además otro anticuerpo de la presente descripción (p. ej., al menos un anticuerpo que se une específicamente a una molécula inhibidora del punto de regulación, al menos un anticuerpo que se une específicamente a una citoquina inhibidora y/o al menos un anticuerpo agonista que se une específicamente a una proteína estimuladora del punto de regulación) y/o al menos una citoquina estimuladora. En algunas realizaciones, los kits pueden incluir además instrucciones para utilizar el anticuerpo y/o la citoquina estimuladora en combinación con un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria), instrucciones para utilizar el anticuerpo aislado de la presente descripción en combinación con un anticuerpo y/o una citoquina estimuladora, o instrucciones para utilizar un anticuerpo aislado de la presente descripción y un anticuerpo y/o citoquina estimuladora, según cualquiera de los métodos de esta descripción.

Las instrucciones generalmente incluyen información como la dosificación, el cronograma de dosificación y la vía de administración para el tratamiento previsto. Los recipientes pueden ser dosis unitarias, envases a granel (p. ej., envases de múltiples dosis) o dosis subunitarias. Las instrucciones suministradas en los kits de la presente descripción típicamente son instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (p. ej., una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina (p. ej., instrucciones cargadas en un disco de almacenamiento óptico o magnético).

La etiqueta o prospecto indica que la composición se utiliza para el tratamiento, p. ej., de una enfermedad de la presente descripción. Es posible proporcionar instrucciones para poner en práctica cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria.

Los kits de esta descripción están en un envase adecuado. Los envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, viales, botellas, frascos, envases flexibles (p. ej., bolsas de plástico o Mylar selladas) y similares. También se contemplan envases para utilizar en combinación con un dispositivo específico, tal como un inhalador, dispositivo de administración nasal (p. ej., un atomizador) o un dispositivo de infusión tal como una minibomba. Un kit puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección hipodérmica). El recipiente también puede tener un puerto de acceso estéril (p. ej., el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón que puede perforarse con una aguja de inyección

hipodérmica). Al menos un agente activo en la composición es un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria). El recipiente puede comprender además un segundo agente farmacéuticamente activo.

- 5 Opcionalmente, los kits pueden proporcionar componentes adicionales, tales como tampones e información interpretativa. Normalmente, el kit comprende un recipiente y una etiqueta o prospecto(s) en dicho recipiente o asociado con este.

#### Usos diagnósticos

10

Los anticuerpos aislados de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) también tienen utilidad diagnóstica. Por consiguiente, esta descripción proporciona métodos para utilizar los anticuerpos de esta descripción, o fragmentos funcionales de los mismos, con fines de diagnóstico, tales como la detección de TREM2 en un individuo o en muestras de tejido derivadas de un individuo.

15

En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es un paciente humano que padece o corre riesgo de desarrollar cáncer. En algunas realizaciones, los métodos diagnósticos implican la detección de TREM2 en una muestra biológica, tal como una muestra de biopsia, un tejido o una célula. Un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) se pone en contacto con la muestra biológica y se detecta un anticuerpo unido a antígeno. Por ejemplo, una muestra de tumor (p. ej., una muestra de biopsia) puede teñirse con un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria para detectar y/o cuantificar macrófagos asociados con el tumor (p. ej., macrófagos de tipo M2). El método de detección puede implicar la cuantificación del anticuerpo unido al antígeno. La detección de anticuerpos en muestras biológicas puede producirse con cualquier método conocido en la técnica, que incluye microscopía de inmunofluorescencia, inmunocitoquímica, inmunohistoquímica, ELISA, análisis FACS, inmunoprecipitación o tomografía por emisión de micropositrones. En determinadas realizaciones, el anticuerpo se radiomarca, por ejemplo, con  $^{18}\text{F}$ , y luego se detecta utilizando el análisis de tomografía por emisión de micropositrones. También es posible cuantificar la unión al anticuerpo en un paciente mediante técnicas no invasivas, tales como tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada con rayos X, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), tomografía computarizada (TC) y tomografía axial computarizada (TAC).

20

25

30

En otras realizaciones, es posible utilizar un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) para detectar y/o cuantificar, por ejemplo, microglías en una muestra de cerebro obtenida de un modelo de enfermedad preclínico (p. ej., un modelo de enfermedad no humana). En sí, un anticuerpo aislado de la presente descripción (p. ej., un anticuerpo anti-TREM2 descrito en la presente memoria) puede ser útil para evaluar la respuesta terapéutica después del tratamiento en un modelo para una lesión o enfermedad del sistema nervioso, tal como demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Nasu-Hakola o esclerosis múltiple, en comparación con un control.

35

40

#### Anticuerpos con regiones constantes modificadas

Otros aspectos de la presente descripción hacen referencia a anticuerpos que tienen regiones constantes modificadas (es decir, regiones Fc). En algunas realizaciones, las regiones Fc modificadas incluyen dos o más sustituciones de aminoácidos que aumentan la agrupación de anticuerpos sin activar el complemento en comparación con un anticuerpo correspondiente que tiene una región Fc que no incluye las dos o más sustituciones de aminoácidos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el anticuerpo es un anticuerpo que comprende una región Fc, donde el anticuerpo comprende una sustitución de aminoácidos en la posición E430G y una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc, en una posición de residuo seleccionada de: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S y cualquier combinación de los mismos, donde la numeración de los residuos es según la numeración de EU o Kabat. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A, A330S y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU. En algunas realizaciones, la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU.

45

50

55

60

65

En algunas realizaciones, la región Fc aumenta la acumulación sin activar el complemento en comparación

con un anticuerpo correspondiente que comprende una región Fc que no comprende las sustituciones de aminoácidos. En algunas realizaciones, el anticuerpo induce una o más actividades de un objetivo unido específicamente al anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo se une a TREM2.

- 5 Se comprenderá de forma más detallada la presente descripción por referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, no debería interpretarse que estos limiten el alcance de la presente descripción.

### Ejemplos

- 10 Ejemplo 1: Los anticuerpos AL2p humanizados conservan la afinidad y función

El anticuerpo anti-TREM2 de ratón AL2p también se conoce como 9F5 y 9F5a en la patente internacional WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828).

- 15 Métodos

Se generaron versiones humanizadas del anticuerpo anti-TREM2 de ratón AL2p combinando 21 versiones de IgG1 humana de VH con 6 versiones de IgG1 humana de VK, donde cada una contenía de 0 a 11 mutaciones de residuo en el marco. Estas variantes se evaluaron mediante ForteBio por la afinidad al antígeno TREM2 y se seleccionaron 94 variantes para un análisis *in vitro* adicional.

- 25 La afinidad de los anticuerpos de TREM2 se determinó midiendo sus  $K_D$ , así como las tasas de activación e inactivación mediante ForteBio OctetRed, tal como se describió anteriormente en Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270-278. En resumen, se cargaron las IgG en línea en sensores AHQ. Los sensores se equilibraron fuera de línea en tampón de ensayo durante 30 minutos y luego se controlaron en línea durante 60 segundos para el establecimiento de un valor de referencia. Para medidas de unión fuertes, los sensores cargados con IgG se expusieron a antígeno 100 nM (fusión de Fc de TREM2 humana utilizando la totalidad de la ECD de TREM2; solo un brazo de Fc se fusionó a TREM2) durante 3 minutos; luego, se transfirieron al tampón de ensayo durante 3 minutos para la medición de la tasa de desactivación. Las medidas de unión monovalente se obtuvieron mediante la carga de antígenos de fusión de Fc de TREM2 humana a un sensor AHQ y seguida por exposición a Fab de anticuerpo de TREM2 ~100 nM. Se ajustaron los datos cinéticos utilizando un modelo de unión 1:1 en el software de análisis de datos proporcionado por ForteBio. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente (25°C).

- 35 Para examinar la unión celular de los anticuerpos anti-TREM2, se establecieron células recombinantes BW5147.G.1.4 que expresan TREM2 humana (ATCC® TIB48™) expresando de forma estable ya sea TREM2 de ratón o TREM2 humana junto con Dap12 utilizando la infección viral. Las células se cosecharon mediante raspado, se lavaron en PBS, se contaron y se colocaron en placas de 96 pocillos con fondo en U a  $1 \times 10^5$  células/pocillo. Las placas se hicieron girar a 1400 rpm durante 3 minutos y se añadieron anticuerpos anti-TREM2 primarios o de control en tampón FACS (PBS + 2% de FBS) y se incubaron en hielo durante una hora. Luego, las células se centrifugaron como antes, y se lavaron tres veces con tampón FACS. Luego se incubaron las células con anticuerpo secundario conjugado con PE antihumano (BD Biosciences) en tampón FACS durante 30 minutos en hielo. Se lavaron nuevamente las células tres veces con tampón FACS y se analizaron en un BD FACS Canto. La unión se midió como intensidad de fluorescencia media en el canal APC.

- 45 Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 de longitud completa unidos a la placa para activar los genes dependientes de TREM2 humana utilizando un gen indicador de luciferasa bajo el control de un promotor de NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados). La línea celular BW5147.G.1.4, derivada de linfocitos T de linfoma del timo de ratón, se infectó con una proteína de fusión TREM2/DAP12 humana y con virus de NFAT-Luciferasa Signal Lenti (Qiagen). Para evaluar los anticuerpos en disolución, se añadieron a las placas de cultivo junto con las células y se incubaron de 4 a 6 horas a 37°C. Se midió la actividad de luciferasa añadiendo reactivo OneGlo (Promega) a cada pocillo e incubarlo durante 3 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas. La señal de luciferasa se midió mediante el uso de un lector de placas BioTek.

- 55 Resultados

Se generaron versiones humanizadas del anticuerpo anti-TREM2 AL2p combinando 21 versiones de IgG1 humana de VH con 6 versiones de IgG1 humana de VK, donde cada una contenía de 0 a 11 mutaciones de residuo en el marco. Las secuencias de región variable de cadena pesada y cadena ligera de 26 anticuerpos anti-TREM2 humanizados se representan en las Tablas 6 y 7.

- 65 Se evaluaron los clones por la afinidad a la TREM2 humana mediante ForteBio Octet Red (Tabla 1). La mayoría de las variantes de AL2p humanizadas conservaron una afinidad similar a la del anticuerpo parental quimérico AL2p de ratón humano (que tiene una región variable de anticuerpo de ratón y una región Fc humana). Además, las variantes humanizadas conservaron la capacidad de unirse a TREM2 humana expresada en células BW, donde algunas incluso mostraron una mayor afinidad con respecto al anticuerpo parental (Tabla 1). Además,

- las variantes humanizadas conservaron la capacidad de inducir la señalización de TREM2 en un ensayo de señalización heterólogo de NFAT:luciferasa (Tabla 1). Se seleccionaron dos variantes (AL2p-h50 y AL2p-h77) para moverlas hacia la maduración por afinidad, dado que ambas conservaron la afinidad y función del anticuerpo parental, mientras que contenían pocos cambios con respecto a la línea germinal humana, lo que indica una inmunogenicidad baja.

Tabla 1: Caracterización de las versiones humanizadas del anticuerpo anti-TREM2 AL2p

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de Fab de TREM2 humana-Fc (M) Monovalente	Unión celular de TREM2 humana /DAP12 BWZ (FOB)	Activación de luciferasa soluble a 10 µg/ml, múltiplo respecto al control
AL2p	1,02E-07	79	3,55
AL2p-h19	1,93E-07	87	4,97
AL2p-h21	1,37E-07	76	6,28
AL2p-h22	3,25E-07	61	5,00
AL2p-h23	3,34E-07	76	5,38
AL2p-h24	1,15E-06	69	4,36
AL2p-h25	1,53E-07	90	7,45
AL2p-h26	9,53E-08	78	7,25
AL2p-h27	1,20E-07	78	7,23
AL2p-h28	N.B.	79	5,59
AL2p-h29	N.B.	82	5,80
AL2p-h30	1,81E-07	88	6,01
AL2p-h31	1,16E-07	83	5,04
AL2p-h32	1,44E-07	81	5,60
AL2p-h33	2,25E-07	74	6,21
AL2p-h34	1,42E-07	84	6,92
AL2p-h35	1,27E-07	69	6,81
AL2p-h36	N.B.	85	4,13
AL2p-h42	1,41E-07	79	9,29
AL2p-h43	1,34E-07	91	8,65
AL2p-h44	1,80E-07	80	7,29
AL2p-h47	1,61E-07	93	9,28
AL2p-h50	1,80E-07	78	6,36
AL2p-h59	1,30E-07	69	7,06
AL2p-h76	8,30E-08	86	6,52
AL2p-h77	9,39E-08	83	7,14
AL2p-h90	6,12E-08	126	4,35

- En la Tabla 1, "N.B." hace referencia a sin unión y "FOB" hace referencia a múltiplo respecto al fondo.

Ejemplo 2: Los anticuerpos AL2p madurados por afinidad muestran una afinidad mucho mayor.

#### Métodos

- Se llevó a cabo la maduración por afinidad de las variantes de AL2p humanizadas AL2p-h50 y AL2p-h77. En resumen, los residuos de aminoácidos clave en la cadena pesada o ligera se sometieron a mutagénesis de forma selectiva y los mutantes con unión mejorada se seleccionaron a través de rondas adicionales de cribado. Este proceso mejora simultáneamente la especificidad, reactividad cruzada de especies y perfiles de capacidad de desarrollo, lo que permite un ajuste preciso de propiedades críticas para el mecanismo de acción deseado, la potencia en ensayos biológicos y el modelado preclínico. Las caracterizaciones de administración incluyeron mediciones de afinidad MSD y Forte Bio, unión celular y varios ensayos de capacidad de desarrollo. Luego de la primera ronda de maduración por afinidad, los anticuerpos con afinidad elevada también presentaron una reactividad poliespecífica (PSR) elevada, que se utiliza para determinar la unión no específica del anticuerpo. Por lo tanto, se llevó a cabo una segunda ronda de maduración por afinidad para mejorar la afinidad sin elevar la PSR.

- La afinidad de los anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad se determinó midiendo sus K<sub>D</sub>, así como tasas de activación e inactivación mediante ForteBio OctetRed, tal como se describió anteriormente en Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270-278. En resumen, se cargaron las IgG en línea en sensores AHQ. Los sensores se equilibraron fuera de línea en tampón de ensayo durante 30 minutos y luego se controlaron en línea durante 60 segundos para el establecimiento de un valor de referencia. Para medidas de unión fuertes, los sensores cargados con IgG se expusieron a antígeno 100 nM (fusión de Fc de TREM2 humana o de mono cynomolgus utilizando la totalidad de la ECD de TREM2; solo un brazo de Fc se fusionó a TREM2) durante 3 minutos;

luego, se transfirieron al tampón de ensayo durante 3 minutos para la medición de la tasa de desactivación. Las medidas de unión monovalente se obtuvieron mediante la carga de antígenos de fusión de Fc de TREM2 humana a un sensor AHQ y seguida por exposición a Fab de anticuerpo de TREM2 ~100 nM. Se ajustaron los datos cinéticos utilizando un modelo de unión 1:1 en el software de análisis de datos proporcionado por ForteBio. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente (25°C).

Para examinar la unión celular de anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad, se utilizaron tanto células dendríticas derivadas de monocitos humanos primarios como células que expresan TREM2 humana recombinante. Para esto último, se establecieron células BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) y HEK293T que expresaban establemente TREM2 humana junto con Dap12 utilizando la infección viral. Para las células dendríticas derivadas de monocitos humanos primarios, se aislaron monocitos humanos de sangre completa utilizando el cóctel de enriquecimiento de monocitos humanos RosetteSep (Stemcell technologies) y centrifugación Ficoll por los protocolos del fabricante. Después de lisar los glóbulos rojos con tampón de lisado ACK, se resuspendieron los monocitos en medio completo (RPMI, 10% de FBS, Pen/Strep, L-glutamina, HEPES, aminoácido no esencial, piruvato de sodio) con 100 ng/ml de GM-CSF humana (hu-GMCSF) y IL-4 humana (hu-IL-4) para diferenciar las células dendríticas durante 6 días.

Las células se cosecharon mediante tripsinización (Hek293T) o raspado (BW y células dendríticas), se lavaron en PBS, se contaron y se colocaron en placas de 96 pocillos con fondo en U a  $1 \times 10^5$  células/pocillo. Las placas se hicieron girar a 1400 rpm durante 3 minutos y se añadieron anticuerpos de TREM2 primarios o de control en tampón FACS (PBS + 2% de FBS) y se incubaron en hielo durante una hora. Luego, las células se centrifugaron como antes, y se lavaron tres veces con el tampón FACS. Luego se incubaron las células con anticuerpo secundario conjugado PE antihumano (BD Biosciences) en tampón FACS durante 30 minutos en hielo. Se lavaron nuevamente las células tres veces con tampón FACS y se analizaron en un BD FACS Canto o un citómetro de flujo Intellicyt. La unión se midió como intensidad de fluorescencia media en el canal APC.

#### Resultados

Se llevaron a cabo dos rondas de maduración por afinidad en las variantes de AL2p AL2p-h50 y AL2p-h77. En total, se seleccionaron 57 clones madurados por afinidad del linaje de AL2p-h50 y 4 clones del linaje de AL2p-h77. Las secuencias de HVR de región variable de cadena pesada de los anticuerpos se representan en las Tablas 2A a 2C. Las secuencias de HVR de región variable de cadena ligera de los anticuerpos se representan en las Tablas 3A a 3C. Las regiones marco de cadena pesada de los anticuerpos se representan en las Tablas 4A a 4D. Las regiones marco de cadena ligera de los anticuerpos se representan en las Tablas 5A a 5D. Las secuencias de región variable de cadena pesada de los anticuerpos se representan en la Tabla 6A. Las secuencias de cadena pesada de los anticuerpos de variante AL2p se representan en la Tabla 6B. Las secuencias de región variable de cadena ligera de los anticuerpos se representan en la Tabla 7A. Las secuencias de cadena ligera de anticuerpos de variante AL2p se representan en la Tabla 7B.

Tabla 2A: Secuencias HVR H1 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR H1	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-5, AL2p-6, AL2p-33, AL2p-h77 y AL2p-36	YAFSSSWMN	124
AL2p-29, AL2p-30, AL2p-31, AL2p-37, AL2p-58, AL2p-60, AL2p-61 y AL2p-62	YAFSSQWMN	132
AL2p-10, AL2p-11, AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48 y AL2p-49	YAFSSDWMN	136
AL2p-7 y 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 y AL2p-59	YAFSSHWMN	159
AL2p-32	YAFSSEWMN	160
AL2p-35	YAFWSSWMN	161
Fórmula I	YAFX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> WMN X <sub>1</sub> es S o W X <sub>2</sub> es S, L o R X <sub>3</sub> es S, D, H, Q o E	121

Tabla 2B: Secuencias HVR H2 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR H2	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 y AL2p-35	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125
AL2p-31 y AL2p-60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p-37 y AL2p-58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p-45, AL2p-46 y AL2p-61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p-62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p-2 y AL2p-24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p-3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p-4 y AL2p-27	RIYPGQGDNTNYAQKFQG	164
AL2p-7 y AL2p-16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p-8, AL2p-11, AL2p-19, AL2p-20 y AL2p-36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p-12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p-13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p-17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p-18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p-21 y AL2p-30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p-22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p-23	RIYPGDGDTNYAQKROG	173
AL2p-25, AL2p-38, AL2p-39 y AL2p-40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p-26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p-28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p-41 y AL2p-42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p-43 y AL2p-44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p-50, AL2p-51, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 y AL2p-57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p-59	RIYPGEGDTNYAQKRQG	180
Fórmula II	RIYPGX <sub>1</sub> GX <sub>2</sub> TNYAX <sub>3</sub> KX <sub>4</sub> X <sub>5</sub> G X <sub>1</sub> es D, G, E, Q o V X <sub>2</sub> es D o Q X <sub>3</sub> es Q, R, H, W, Y o G X <sub>4</sub> es F, R o W X <sub>5</sub> es Q, R, K o H	122

Tabla 2C: Secuencias HVR H3 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR H3	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 y AL2p-62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p-45, AL2p-46, AL2p-47, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-54, AL2p-55, AL2p-56 y AL2p-57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p-8 y AL2p-18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-36, AL2p-38, AL2p-39, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-42, AL2p-43 y AL2p-44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p-35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
Fórmula III	ARLLRNX <sub>1</sub> PGX <sub>2</sub> SYAX <sub>3</sub> DY X <sub>1</sub> es Q o K X <sub>2</sub> es E, S o A X <sub>3</sub> es M o H	123

5

Tabla 3A: Secuencias HVR L1 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR L1	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 y AL2p-37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55 y AL2p-56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p-61 y AL2p-62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142

Ab	HVR L1	SEQ ID NO:
AL2p-5, AL2p-58 y AL2p-60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p-6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 y AL2p-26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25, AL2p-28 y AL2p-33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p-11, AL2p-14, AL2p-17, AL2p-19, AL2p-22, AL2p-24, AL2p-27 y AL2p-29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p-15, AL2p-21 y AL2p-30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p-38 y AL2p-43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p-39 y AL2p-41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p-40, AL2p-42 y AL2p-44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54, AL2p-57 y AL2p-59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
Fórmula IV	RX <sub>1</sub> SX <sub>2</sub> SLX <sub>3</sub> HSNX <sub>4</sub> YTYLH X <sub>1</sub> es S o T X <sub>2</sub> es Q, R o S X <sub>3</sub> es V o I X <sub>4</sub> es G, R, W, Q o A	127

Tabla 3B: Secuencias HVR L2 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR L2	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 y 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 y 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 y AL2p-59	KVSNRVS	140
AL2p-15, AL2p-21 y AL2p-30	KVSNRKS	193
Fórmula V	KVSNRX <sub>1</sub> S X <sub>1</sub> es F, R, V o K	128

5

Tabla 3C: Secuencias HVR L3 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HVR L3	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 y AL2p-62	SQSTRVPYT	129

Tabla 4A: Secuencias marco 1 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

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 y AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG	9



Ab	VH FR1	SEQ ID NO:
AL2p-33, AL2p-49, AL2p-52, AL2p-53, AL2p-55, AL2p-56 y AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG	10
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 y AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASG	11

Tabla 4B: Secuencias marco 2 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VH FR2	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 y AL2p-61	WVRQAPGQGLEWMG	12
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 y AL2p-62	WVRQAPGQRLEWIG	13

5

Tabla 4C: Secuencias marco 3 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VH FR3	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 y AL2p-61	RVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYC	14
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 y AL2p-62	RVTITADTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYC	15

Tabla 4D: Secuencias marco 4 de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VH FR4	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 y AL2p-62	WGQGTLLTVSS	16

10

Tabla 5A: Secuencias marco 1 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VL FR1	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 y AL2p-57	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISC	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 y AL2p-61	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISC	18

Ab	VL FR1	SEQ ID NO:
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASIS C	19
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 y AL2p-62	DVVMQTQSPDSLAVSLGERATIN C	20

Tabla 5B: Secuencias marco 2 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VL FR2	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 y AL2p-61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37, AL2p-58 y AL2p-62	WYQQKPGQSPKLLIY	22

5

Tabla 5C: Secuencias marco 3 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VL FR3	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 y AL2p-61	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYC	23
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 y AL2p-62	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYC	24

Tabla 5D: Secuencias marco 4 de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	VL FR4	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 y AL2p-61	FGQGTKLEIK	25
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 y AL2p-62	FGGGTKVEIK	26

10

Tabla 6A: Secuencias de región variable de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-5 y AL2p-6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	27
AL2p-2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGDDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	28
AL2p-3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	29
AL2p-4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGDDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	30

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSLWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	31
AL2p-8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSLWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGLTVTVSS	32
AL2p-9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSRWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSS	33
AL2p-10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	34
AL2p-11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	35
AL2p-12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	36
AL2p-13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	37
AL2p-14 y AL2p-15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	38
AL2p-16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGLTVTVSS	39
AL2p-17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	40
AL2p-18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGLTVTVSS	41
AL2p-19 y AL2p-20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	42
AL2p-21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	43
AL2p-22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	44
AL2p-23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	45
AL2p-24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	46
AL2p-25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	47
AL2p-26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	48
AL2p-27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	49
AL2p-28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	50
AL2p-29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	51

ES 2 952 982 T3

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	52
AL2p-31, AL2p-60 y AL2p-h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	53
AL2p-32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	54
AL2p-33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	55
AL2p-h77, AL2p- h26 y AL2p-h90	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	56
AL2p-35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	57
AL2p-36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	58
AL2p-37 y AL2p-58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP PGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	59
AL2p-38, AL2p-39 y AL2p-40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	60
AL2p-41 y AL2p-42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	61
AL2p-43 y AL2p-44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	62
AL2p-45 y AL2p-46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	63
AL2p-47 y AL2p-48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	64
AL2p-49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	65
AL2p-50 y AL2p-51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	66
AL2p-52 y AL2p-53	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	67
AL2p-54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	68
AL2p-55, AL2p-56 y AL2p-57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	69
AL2p-61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	70
AL2p-62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	71
AL2p-h19 y AL2p- h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	72

ES 2 952 982 T3

Ab	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	73
AL2p-h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	74
AL2p-h23	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMEL LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	75
AL2p-h24	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRATLTADTSTSTAYMEL LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	76
AL2p-h25	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELS LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	77
AL2p-h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	78
AL2p-h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMEL LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	79
AL2p-h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTADTSTSTAYMEL LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	80
AL2p-h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	81
AL2p-h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTTTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	82
AL2p-h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTTTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	83
AL2p-h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	84
AL2p-h36	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAP GKGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	85
AL2p-h42 y AL2p-h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRDTASTAYMEL LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	86
AL2p-h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLVCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSASTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	87
AL2p-h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLVCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSASTAYMEL LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	88
AL2p-h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGEFRVRVTMTTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	89
AL2p-h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSASTAYMELS LSSLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	90
AL2p-59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGQDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGLTVTVSS	91

# ES 2 952 982 T3

Tabla 6B: Secuencias de cadena pesada de anticuerpos anti-TREM2

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-58 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS SPGK	198
AL2p-58 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS SPG	199
AL2p-58 hulgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHGALHNHYTQKSLS LSPGK	200
AL2p-58 hulgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHGALHNHYTQKSLS LSPG	201
AL2p-47 hulgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS SPGK	202

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-47 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	203
AL2p-47 hulG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHGALHNHYTQKSLS LSPGK	204
AL2p-47 hulG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSDWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHGALHNHYTQKSLS LSPG	205
AL2p-61 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	206
AL2p-61 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSQWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	207

Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-40 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	208
AL2p-40 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	209
AL2p-44 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	210
AL2p-44 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG	211
AL2p-41 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK	212



Ab	HC	SEQ ID NO:
AL2p-41 hulG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYAFSSHWMNWVRQ APGQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTAY MELSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	213

Tabla 7A: Secuencias de región variable de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-h50, AL2p-2, AL2p-3, AL2p-4, AL2p-h42, AL2p-h43, AL2p-h44 y AL2p-h47	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	92
AL2p-5	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	93
AL2p-6	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYTYLH HWYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT TLKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	94
AL2p-7, AL2p-8, AL2p-13 y AL2p-26	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p-9, AL2p-16, AL2p-18, AL2p-20, AL2p-23, AL2p-25 y AL2p-28	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	96
AL2p-10, AL2p-12, AL2p-31 y AL2p-32	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p-11, AL2p-17 y AL2p-19	DVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p-14, AL2p-24 y AL2p-29	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p-15, AL2p-21 y AL2p-30	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p-22	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p-27	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p-33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	103
AL2p-h77, AL2p-35, AL2p-36, AL2p-37 y AL2p-h76	DVVMQTSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLH WYQQKPGQSPKLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	104
AL2p-38 y AL2p-43	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	105
AL2p-39 y AL2p-41	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	106
AL2p-40, AL2p-42 y AL2p-44	GVVMQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	107

Ab	LCVR	SEQ ID NO:
AL2p-45, AL2p-47, AL2p-50, AL2p-52, AL2p-55 y AL2p-56	DVVMQTQPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	108
AL2p-46, AL2p-48, AL2p-49, AL2p-51, AL2p-53, AL2p-54 y AL2p-57	DVVMQTQPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	109
AL2p-61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	110
AL2p-62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLH WYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	111
AL2p-58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLH WYQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	112
AL2p-60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	113
AL2p-h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	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	DVVMQTQPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDLGVIYFCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	115
AL2p-h59	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLVHSNGYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	116
AL2p-h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSLVHSNGYTYLH HWYQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	117
AL2p-59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLH WYLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK	118

Tabla 7B: Secuencias de cadena ligera de anticuerpos anti-TREM2

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-58 hulG1 y AL2p-58 hulG1 PSEG	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWY QQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	214
AL2p-47 hulG1 y AL2p-47 hulG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	215
AL2p-61 hulG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	216

Ab	LC	SEQ ID NO:
AL2p-41 hulgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	217
AL2p-40 hulgG1 y AL2p-44 hulgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC	218

Se evaluaron los clones por su afinidad utilizando OctetRed y se observó un fuerte aumento en la afinidad monovalente (Tabla 8). Además, se evaluaron los clones por la unión a TREM2 de mono cynomolgus y todos los clones pudieron unirse de forma monovalente (Tabla 8). Se evaluaron los clones por su unión a células BW que expresan TREM2 humana y también se observó una mayor afinidad en este contexto (Tabla 8). Además, los anticuerpos mostraron una mayor unión a células dendríticas humanas primarias que expresan TREM2 humana de forma endógena (Tabla 8).

El anticuerpo AL2p parental contiene dos residuos que se someten a desamidación, un DG en VH-CDR2 y un NG en VL-CDR1. Evaluando los anticuerpos de la variante AL2p madurados por afinidad, se produjeron cinco clones con sustituciones de aminoácido en estas posiciones: AL2p-2 (DG a GG), AL2p-3 (DG a EG), AL2p-4 (DG a QG), AL2p-5 (NG a NR), AL2p-6 (NG a NW). Se confirmó que estas variantes conservaron la misma afinidad que el anticuerpo AL2p-h50 parental (Tabla 8). De manera adicional, las variantes AL2p-38 a AL2p-57 ya incluyeron sustituciones de aminoácidos en estas posiciones, que son DG a GG o EG en VH-CDR2, junto con NG a NR o NQ o NA en VL-CDR1. Estos clones muestran mejor afinidad y función en comparación con el clon parental, lo que sugiere que la combinación de sustituciones de aminoácidos en estas posiciones no afecta la función.

Tabla 8: Resumen de experimentos de unión de anticuerpos de variante AL2p

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de Fab de huTREM2-Fc ForteBio (M) monovalente	K <sub>D</sub> de IgG de huTREM2-Fc ForteBio (M) fuerte	K <sub>D</sub> de Fab de TREM2-Fc de cyno ForteBio (M) monovalente	K <sub>D</sub> de BW de huT2 (nM) de unión celular	Unión de MFI a 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	
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

Anticuerpo	K <sub>D</sub> de Fab de huTREM2-Fc ForteBio (M) monovalente	K <sub>D</sub> de IgG de huTREM2-Fc ForteBio (M) fuerte	K <sub>D</sub> de Fab de TREM2-Fc de cyno ForteBio (M) monovalente	K <sub>D</sub> de BW de huT2 (nM) de unión celular	Unión de MFI a huDC
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	

En la Tabla 8, se llevaron a cabo experimentos para los clones AL2p-2 a AL2p-37 de forma separada de los experimentos que caracterizan AL2p-38 a AL2p-57. La unión a células dendríticas (DC) humanas se llevó a cabo en distintos donantes para estos dos conjuntos de anticuerpos y, debido a que hay una gran variabilidad de donante a donante en la expresión de TREM2, los valores de MFI no pueden compararse directamente entre donantes. P.F.= ajuste deficiente; MFI= intensidad de fluorescencia media.

Ejemplo 3: Los anticuerpos AL2p madurados por afinidad muestran una función mucho mayor.

## 10 Métodos

Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 de longitud completa unidos a la placa para activar los genes dependientes de TREM2 humana utilizando un gen indicador de luciferasa bajo el control de un promotor de NFAT (factor nuclear de linfocitos T activados). La línea celular BW5147.G.1.4, derivada de linfocitos T de linfoma del timo de ratón, se infectó con una proteína de fusión TREM2/DAP12 humana y con virus de NFAT-Luciferasa Signal Lenti (Qiagen). Para evaluar los anticuerpos, se disolvieron en PBS anticuerpos anti-TREM2 y de control del isotipo, unidos en placa, se colocaron en placas de cultivo tisular con una concentración de 10 µg/ml y se incubaron durante la noche a 4°C para permitir que los anticuerpos se absorbieran en la placa. Después de lavar las placas, las células se colocaron en placas en anticuerpos unidos a la placa y se incubaron durante 4 a 6 horas a 37°C. Para evaluar los anticuerpos en disolución, se añadieron a las placas de cultivo junto con las células y se incubaron durante 4 a 6 horas a 37°C. Se midió la actividad de luciferasa añadiendo reactivo OneGlo (Promega) a cada pocillo e incubar durante 3 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas. La señal de luciferasa se midió utilizando un lector de placas BioTek.

La capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 solubles de longitud completa para cambiar la actividad de ligandos naturales de TREM2 humana se evaluó también utilizando un ensayo de gen indicador de luciferasa.

Las células se incubaron durante 4 a 6 horas, junto con anticuerpos anti-TREM2 solubles y de control de isotipo, en placas que se recubrieron previamente con fosfatidilserina (el lípido se disolvió y se tituló en metanol, se añadió a las placas y se dejó evaporar al metanol durante la noche). Se lisaron las células y se midió la actividad de luciferasa añadiendo reactivo OneGlo (Promega) a cada pocillo e incubando durante 3 minutos a temperatura ambiente en un agitador de placas. La señal de luciferasa se midió utilizando un lector de placas BioTek.

Para evaluar la viabilidad de células dendríticas humanas y monocitos humanos de macrófagos, se aislaron monocitos humanos de sangre completa utilizando el cóctel de enriquecimiento de monocitos humanos RosetteSep (Stemcell technologies) y la centrifugación Ficoll de conformidad con los protocolos del fabricante. Después de lisar los glóbulos rojos con tampón de lisado ACK, se resuspendieron los monocitos en medio completo (RPMI, 10% de FBS, Pen/Strep, L-glutamina, HEPES, aminoácido no esencial, piruvato de sodio) con 100 ng/ml de GM-CSF humana (hu-GMCSF) y IL-4 humana (hu-IL-4) para diferenciar las células dendríticas durante 6 días. Se diferenciaron los macrófagos durante 5-6 días en medio completo (RPMI, 10% de FBS, Pen/Strep, L-glutamina, HEPES, aminoácido no esencial, piruvato de sodio) con 100 ng/ml de hu-MCSF humana.

Se añadieron los anticuerpos anti-TREM2 o anticuerpo de control en una placa de 96 pocillos y se dejaron a 4°C durante la noche. Al día siguiente, la placa se lavó dos veces con PBS. Las células se colocaron en placas a 25000 células/pocillo y se cultivaron durante 2 días. Luego se cuantificaron las células utilizando el kit de viabilidad celular CellTiter-Glo Luminescent (Promega) según el protocolo del fabricante y se determinó la luminiscencia como una medida de la viabilidad celular.

## Resultados

Para evaluar si una mayor afinidad se correlaciona con una función mayor, se evaluaron primero los anticuerpos anti-TREM2 madurados por afinidad por su capacidad para desencadenar la señalización de TREM2 al añadirse de forma soluble o unidos a la placa a células BW que expresan TREM2/Dap12 humana y el indicador NFAT:luciferasa. El anticuerpo AL2p parental puede agruparse y activar la señalización de TREM2 al añadirse en una disolución soluble a las células o cuando se une a la placa. En línea con su aumento de afinidad, los anticuerpos de variante AL2p madurados por afinidad presentaron una mayor capacidad para agruparse y activar TREM2, tanto unidos a la placa como en formato soluble (Tabla 9A). Particularmente, en el formato unido a la placa, los anticuerpos madurados por afinidad potenciaron en gran medida la señalización de NFAT:luciferasa en comparación con los clones humanizados parentales (Tabla 9A).

La FIG. 3A y la FIG. 3B muestran los resultados del análisis funcional de los anticuerpos de AL2p madurados por afinidad AL2p-58, AL2p-59, AL2p-60, AL2p-62, AL2p-47, y anticuerpo IgG de control del isotipo. Al igual que en la Tabla 10A, los anticuerpos se evaluaron por su capacidad de inducir la señalización de TREM2 en células BW que expresan NFAT:luciferasa, añadidas de forma soluble o unidas a la placa. El anticuerpo AL2p-58 es un anticuerpo madurado por afinidad derivado del clon de AL2p-62, pero que incluye regiones marco de cadena ligera de dos líneas germinales distintas (es decir, clones de anticuerpo anti-TREM2 humanizado parental). En particular, el anticuerpo AL2p-58 tiene las regiones marco de cadena ligera 1 y 2 (FR1 y FR2) de la línea germinal AL2p-h77 y tiene las regiones marco de cadena ligera 3 y 4 (FR3 y FR4) de la línea germinal AL2p-h50. Por el contrario, las cuatro regiones marco de cadena ligera del anticuerpo AL2p-62 son de la línea germinal AL2p-h77. Los resultados muestran que el anticuerpo AL2p-58 tiene una actividad de inducción de señalización de TREM2 sorprendentemente buena, particularmente en comparación con el anticuerpo AL2p-62, a pesar de que ambos anticuerpos comparten las mismas CDR variables, a excepción de CDR-H2 y CDR-L1 (FIG. 3A y la FIG. 3B). No obstante, las diferencias con las secuencias de CDR-H2 y CDR-L1 de AL2p-58 y AL2p-62 se deben a distintas revisiones, que no demostraron afectar de forma positiva o negativa a la afinidad o función del anticuerpo (Tabla 9A). Los resultados también indican que, si bien AL2p-58 tiene la misma secuencia de región variable de cadena pesada que AL2p-37, AL2p-58 muestra una mejora inesperadamente elevada en cuanto a sus propiedades funcionales en comparación con AL2p-37.

Los resultados de la Tabla 10A indican también que AL2p-47 muestra propiedades funcionales sorprendentemente mejores, así como una mayor afinidad a TREM2 expresada en las células, en comparación con los anticuerpos AL2p-45, AL2p-55 y AL2p-56, donde todos comparten el mismo dominio variable de cadena ligera y secuencias muy similares del dominio variable de cadena pesada. En particular, la única diferencia en cuanto a la secuencia entre AL2p-47 y AL2p-45 está en la HVR-H2, donde AL2p-47 tiene una H en la posición 16 y AL2p-45 tiene una Q (Tabla 2B). Las diferencias de secuencia entre AL2p-47 y AL2p-55 y AL2p-56 son una diferencia de un único aminoácido en HVR-H1 (Tabla 2A), una diferencia de un único aminoácido en la FR1 de cadena pesada (Tabla 4A), y una diferencia de un único aminoácido en HVR-H2, donde AL2p-47 tiene una R en la posición 13 y tanto AL2p-55 como AL2p-56 tienen una Q (Tabla 2B). En base a estos resultados, parecería que la combinación de la R en la posición 13 de la secuencia de HVR-H2 y la H en la posición 16 de la secuencia de HVR-H2 del anticuerpo AL2p-47 muestra un efecto sorprendente en comparación con la R en la posición 13 solo (como es el caso para AL2p-45) o la H en la posición 16 solo (como es el caso para AL2p-55 y AL2p-56), especialmente dado que AL2p-47 tiene una afinidad similar a la proteína TREM2 humana que AL2p-45, AL2p-55 y AL2p-56.

La FIG. 3C muestra la capacidad de las variantes de anticuerpo maduras por afinidad unidas a la placa para inducir la señalización de TREM2 según se mide a través del ensayo indicador de NFAT: luciferasa. Los resultados indican un aumento drástico (de hasta 4 veces) de la eficacia de los anticuerpos madurados por afinidad en comparación con el anticuerpo AL2p humanizado parental correspondiente (h50 o h77) o el anticuerpo de IgG1 murino parental (AL2p).

Se demostró que TREM2 afecta la supervivencia de macrófagos murinos primarios y microglías *in vitro*, donde las células con inactivación de TREM2 muestran una viabilidad reducida (Wang et al., Cell 2015, 160(6):1061-1071). Para verificar la funcionalidad de los anticuerpos de variante AL2p en células primarias, se estimuló a los macrófagos derivados de monocitos humanos o células dendríticas con anticuerpos de variante AL2p unidos a la placa y se midió la viabilidad de las células 2 días después. Se halló que el anticuerpo parental de AL2p unido a la placa aumenta la viabilidad de una forma dependiente de la dosis. En comparación con el clon parental, los anticuerpos de variante AL2p madurados por afinidad aumentan aún más la viabilidad (Tablas 9A y 10A).

Los clones AL2p-23, AL2p-31 y AL2p-37 se produjeron en células CHO que contenían las siguientes variantes: DG a EG y NG a NQ. Estos clones conservan la afinidad de los clones parentales (Tabla 9B).

Tabla 9A: Análisis funcional de anticuerpos madurados por afinidad

Anticuerpo	Activación de luciferasa, IgG 10 nM soluble, FOC	Activación de luciferasa, IgG 33 nM unida a la placa, FOC	Supervivencia de huDC, IgG unida a la placa, AUC
AL2p-h50	1,26	6,83	337353
AL2p-h77	1,47	6,77	380527
AL2p-2	1,70	7,36	461171
AL2p-3	129	6,03	363252
AL2p-4	1,45	7,42	495712
AL2p-5	1,27	9,99	709979
AL2p-6	1,20	5,39	546995
AL2p-7	2,35	18,87	n.d.
AL2p-8	2,78	n.d.	1088000
AL2p-9	2,62	15,21	976481
AL2p-10	1,60	4,63	n.d.
AL2p-11	1,71	23,64	n.d.
AL2p-12	1,96	15,80	n.d.
AL2p-13	2,17	16,53	n.d.
AL2p-14	1,79	22,07	n.d.
AL2p-15	1,80	7,54	487849
AL2p-16	2,60	16,87	880480
AL2p-17	2,13	23,83	n.d.
AL2p-18	2,06	8,46	n.d.
AL2p-19	2,06	25,85	n.d.
AL2p-20	2,12	22,45	n.d.
AL2p-21	1,83	13,05	n.d.
AL2p-22	1,75	24,86	n.d.
AL2p-23	2,53	29,75	1108000
AL2p-24	2,12	24,13	n.d.
AL2p-25	2,35	22,28	n.d.
AL2p-26	2,59	25,91	1113000
AL2p-27	2,06	24,39	n.d.
AL2p-28	2,14	9,27	n.d.
AL2p-29	2,17	26,64	1113000
AL2p-30	2,31	15,78	n.d.
AL2p-31	2,83	28,25	1209000
AL2p-32	1,47	4,90	n.d.
AL2p-33	1,72	3,21	n.d.
AL2p-35	2,05	5,15	453094
AL2p-36	2,64	22,70	1143000
AL2p-37	2,16	9,42	679678

La Tabla 9A muestra un análisis funcional de un conjunto de anticuerpos AL2p madurados por afinidad, en comparación con los anticuerpos parentales AL2p-h50 y AL2p-h77. En la Tabla, n.d. = no determinado; AUC = área debajo de la curva; FOC = múltiplo del control, donde el control es un anticuerpo de control de isotipo.

Los clones AL2p-2 a AL2p-6 son variantes del anticuerpo parental AL2p-h50 que incluyen revisiones para eliminar un sitio de desamidación.

Tabla 9B: Evaluación de variantes de HVR para anticuerpos anti-TREM2

Anticuerpo	Variantes de VH-HVR2	Variantes de VL-HVR1	K <sub>D</sub> de BW de huT2 (M) de unión celular	Activación de luciferasa, IgG soluble, EC <sub>50</sub> (M)
AL2p-h50	ninguna	ninguna	3,7E-01	6,31E-08
AL2p-h77	ninguna	ninguna	3,90E-01	2,01E-08
AL2p-2	DG a GG	ninguna	2,2E-01	2,30E-08
AL2p-3	DG a EG	ninguna	2,3E-09	5,00E-08
AL2p-4	DG a QG	ninguna	2,1E-09	6,62E-08

Anticuerpo	Variantes de VH-HVR2	Variantes de VL-HVR1	K <sub>D</sub> de BW de huT2 (M) de unión celular	Activación de luciferasa, IgG soluble, EC <sub>50</sub> (M)
AL2p-5	ninguna	NG a NR	2,0E-09	3,81E-08
AL2p-6	ninguna	NG a NW	4,2E-09	3,86E-08
AL2p-59	DG a EG	NG a NQ	1,24E-09	1,12E-08
AL2p-60	GG a EG	NG a NQ	1,12E-09	1,03E-08
AL2p-62	DG a EG	NG a NQ	2,63E-09	2,51E-08
AL2p-31	DG a GG	ninguna	1,23E-09	6,92E-09

En la Tabla 9B, los valores en recuadros grises se obtuvieron en un experimento distinto que los otros valores de la misma columna.

- 10 Tabla 10A: Análisis funcional de anticuerpos AL2p madurados por afinidad que incluyen sustituciones de aminoácidos en posiciones susceptibles a la desamidación

Anticuerpo	Ensayo de Luc BW, IgG 7,3 nM unida a la placa, FOC	Ensayo de Luc BW, IgG 7,3 nM soluble, FOC	Viabilidad de DC (AUC)	Viabilidad de Mac (AUC)
AL2p-31	7,49	4,48	860213	83712
AL2p-38	4,47	4,98	785505	39036
AL2p-39	8,12	3,81	850801	66855
AL2p-40	8,49	9,92	824725	63235
AL2p-41	7,61	2,92	859989	80670
AL2p-42	6,52	5,95	780879	57916
AL2p-43	5,41	8,84	n.d.	n.d.
AL2p-44	7,17	11,50	750071	74651
AL2p-45	2,29	2,38	543378	3676
AL2p-46	1,64	2,98	596898	6044
AL2p-47	3,54	3,48	771393	22055
AL2p-48	3,25	3,65	769717	23589
AL2p-49	3,12	3,28	753554	15109
AL2p-50	1,19	2,07	286306	-10420
AL2p-51	1,22	2,30	259485	-11153
AL2p-52	1,30	1,75	283169	-13548
AL2p-53	1,45	2,32	234316	-10245
AL2p-54	1,53	2,17	569761	-7639
AL2p-55	1,49	2,08	630883	-5284
AL2p-56	1,51	2,02	643293	-7621
AL2p-57	1,41	2,03	505964	-3564

- 15 La Tabla 10A muestra un análisis funcional de anticuerpos AL2p madurados por afinidad de la segunda ronda de maduración por afinidad. Se evaluó a los anticuerpos por su capacidad de inducir la señalización de TREM2 en células BW que expresan NFAT:luciferasa, añadidas de forma soluble o unidas a la placa, así como su capacidad de aumentar la viabilidad de los macrófagos o células dendríticas en un formato unido a la placa. En la Tabla 10A, n.d.= no determinado; AUC = área debajo de la curva. DC = células dendríticas humanas primarias; Mac = macrófagos humanos primarios; FOC = múltiplo del control.

20

Tabla 10B: Análisis funcional de variantes de anticuerpos AL2p madurados por afinidad

Anticuerpo	Activación de luciferasa, IgG soluble, EC <sub>50</sub> (nM)	Activación de luciferasa, IgG unida a la placa, EC <sub>50</sub> (nM)
AL2p	19,3	n.d.
AL2p-31	1,14	10,1
AL2p-47	104	206
AL2p-58	14	36

La Tabla 10B, la FIG. 4A y la FIG. 4B muestran los resultados del análisis funcional de los anticuerpos de ratón parentales de AL2p madurados por afinidad AL2p-31, AL2p-47, AL2p-58, y un anticuerpo de control. Para los anticuerpos AL2p-31 y AL2p-58, los anticuerpos se generaron utilizando tanto una región constante de IgG humana (huFc) como una región constante de IgG de ratón (msFc). Se evaluó a los anticuerpos por su capacidad de inducir la señalización de TREM2 en células BW que expresan NFAT:luciferasa, añadidas de forma soluble o unidas a la placa, así como su capacidad de aumentar la viabilidad de los macrófagos o células dendríticas en un formato unido a la placa. En la Tabla 10B, n.d. = no determinado. Los resultados indican que los anticuerpos madurados por afinidad tuvieron una mejor actividad de inducción de la señalización de TREM2 y una EC<sub>50</sub> menor que el anticuerpo de ratón parental AL2p (Tabla 10B, FIG. 4A y FIG. 4B).

La Tabla 10C muestra una comparación de características de anticuerpos entre los anticuerpos madurados por afinidad AL2p-31, AL2p-47 y AL2p-58, y el anticuerpo de ratón parental AL2p.

Tabla 10C: Comparación de anticuerpos madurados por afinidad al anticuerpo murino parental

Característica	AL2p	AL2p-47	AL2p-31	AL2p-58
Línea germinal	Murina	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; CK2D-29	VH1-69; VK4-1/VK2D-29
K <sub>D</sub> de Fab (nM) a hTREM2 recombinante	1,12 x 10 <sup>-7</sup>	1,27 x 10 <sup>-8</sup>	3,73 x 10 <sup>-9</sup>	1,33 x 10 <sup>-8</sup>
k <sub>on</sub> de Fab (M) a hTREM2 recombinante	1,94 x 10 <sup>5</sup>	2,67 x 10 <sup>5</sup>	3,35 x 10 <sup>5</sup>	3,26 x 10 <sup>5</sup>
k <sub>off</sub> de Fab (M) a hTREM2 recombinante	3,4 x 10 <sup>-3</sup>	3,40 x 10 <sup>-3</sup>	1,26 x 10 <sup>-3</sup>	4,33 x 10 <sup>-3</sup>
K <sub>D</sub> de unión a hTREM2 que expresa la línea celular (nM)	3,04	1,22	0,56	0,51
Ensayo indicador, IgG unida a la placa, (EC <sub>50</sub> , nM)	Baja	206,3	10,1	36,1
Ensayo indicador, IgG soluble, (EC <sub>50</sub> , nM)	19	104,7	11,4	14,0
Viabilidad de células dendríticas	- (1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

Ejemplo 4: Análisis PK/PD de los anticuerpos AL2p madurados por afinidad

## Métodos

Se utilizaron ratones transgénicos (Tg) con TREM2 humana, así como controles de tipo silvestre (WT) de la misma camada que solo expresan TREM2 murina en un estudio PK/PD para evaluar tanto la semivida de distintos anticuerpos de variantes AL2p maduras por afinidad en presencia o ausencia de acoplamiento con el objetivo, como el efecto del anticuerpo AL2p sobre TREM2 soluble en el plasma de ratones Tg con TREM2.

Los ratones Tg con TREM2 humana recibieron inyecciones intraperitoneales al día 0 con 15 mg/kg de variantes de AL2p producidas con HEK o CHO AL2p-31-HF como WT y PSEG hulG1, AL2p-23-HF, AL2p-37-HF, AL2p-58-HF, AL2p-40, AL2p-41, AL2p-47, todos en una estructura principal de hulG1, así como hulG1 de control (n = 2-3 ratones/grupo). Los ratones Tg con TREM2 humana recibieron inyecciones intraperitoneales al día 0 con 15 mg/kg de variantes de AL2p producidas con HEK o CHO AL2p-60 como PSEG hulG1, AL2p-47 como hulG1, AL2p-58 como hulG1, así como hulG1 de control (n = 2-3 ratones/grupo). Se recogió sangre mediante punción de la vena de la cola en los siguientes momentos: 4 h después de la inyección, los días 1, 3, 6, 10 y 14. Para el aislamiento de plasma, se recogió sangre en tubos heparinizados y se centrifugó a 10.000xg durante 10 minutos a 4°C. Se recogió el sobrenadante de plasma y se almacenó a -80°C.

Se determinaron los niveles de anticuerpos de IgG1 humana en el plasma mediante el uso de un ensayo MSD a medida (MesoScale Discovery). En resumen, se recubrieron placas de micromatriz de 96 pocillos (MesoScale Discovery) durante la noche a 4°C con 50 µl de 1 pg/ml de fragmento Fab antihumano de cabra específico para IgG (Jackson Immuno Research) a 500 rpm en un agitador de placas. Las placas se lavaron tres veces en



150 µl de tampón de lavado (PBS + Tween al 0,05%) y se bloquearon en tampón de unión (PBS + 1% de BSA) durante 1 h a TA a 500 rpm en un agitador de placas. Se diluyó plasma en tampón de unión a 1:200 y 1:10.000, se añadió a las placas bloqueadas y se incubó durante 1 h a 37°C. Se utilizó como estándar hulG1 de control. Posteriormente se lavaron las placas tres veces en 150 µl de tampón de lavado y se incubaron con un anticuerpo secundario antihumano de cabra conjugado con sulfo-etiqueta (MesoScale Discovery) a 1 µg/ml en tampón de unión durante 1 h a TA. Posteriormente se lavaron las placas tres veces en 150 µl de tampón de lavado y se añadieron 150 µl 1x de tampón de lectura a cada pocillo, y las placas se capturaron como imagen en una Sector Imager (MesoScale Discovery). Se analizaron los datos utilizando GraphPad Prism.

Para el ELISA de TREM2 específica para humano, el anticuerpo de captura T2KO8F11 se colocó en placas a 2 µg/ml en PBS durante la noche a 4°C (100 µL por pocillo en placas de Elisa de unión elevada). Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 300 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Como estándar se añadió a las placas 156-10.000 pg/ml de TREM2-Fc humana (R&D Systems), así como muestras de plasma diluidas en tampón de unión (PBS + 1% de BSA). Las placas que contenían muestras y estándar se incubaron a TA durante 1 hora. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 300 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadió el anticuerpo policlonal TREM2 antihumano de cabra biotinilado (R&D Systems) con una dilución de 1:2.000 en tampón de unión y se incubó durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 300 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadió estreptavidina-HRP (1:200 en tampón de unión, R&D Systems) a las placas y se incubaron durante 20–30 minutos a TA. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 300 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadieron 100 µL de disolución de sustrato TMB y se incubó hasta que se desarrolló el color. Se detuvo la reacción añadiendo 50 µL de ácido sulfúrico 2 N y se leyó la placa en un lector de placas Synergy H1 a 450 y 630 nm. Se analizaron los datos utilizando GraphPad Prism.

## Resultados

Se midió la semivida de los anticuerpos de variante AL2p en ratones Tg de TREM2 humana (Tabla 11). Después de la inyección del anticuerpo de variante AL2p, los niveles de sTREM2 disminuyeron de forma significativa hasta 65% de los niveles de control se mantuvieron bajos durante al menos 6 días (Tabla 11). No está claro qué provoca esta disminución. Podría estar provocado porque el bloqueo de AL2p libera sTREM2 o porque AL2p provoca la internalización de TREM2 después de inducir la agrupación. Y estos datos sugieren que los niveles de sTREM2 en plasma o CSF pueden utilizarse como indicadores para la captación del objetivo en el cerebro o periférico in vivo en pacientes.

Tabla 11: Parámetros medidos in vivo en ratones Tg con TREM2 humana para hulG1 de control y anticuerpos de variante AL2p madurados por afinidad

Anticuerpo	Semivida estimada (días)	sTREM2 plasma como % del valor de referencia al día 6
hulG1 de control	14,6	99,97
AL2p-60 hulG1 PSEG	1,5	51,75
AL2p-47 hulG1	2,8	73,37
AL2p-58 hulG1	4,6	43,70

Ejemplo 5: Producción y evaluación de variantes mutantes de Fc de anticuerpos agonistas de TREM-2

## Materiales y métodos

### Producción de anticuerpos mutantes de Fc

Se produjeron anticuerpos mutantes de Fc de manera recombinante a través de transfección transitoria de células HEK, y purificación mediante captura por afinidad de Proteína A y pulido por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC).

### Ensayo indicador BWZ

Además de los ensayos indicadores BWZ descritos en los Ejemplos 2 y 3, también se llevaron a cabo ensayos de células indicadoras para mutantes de Fc en cocultivo con diversas líneas celulares que expresan FcγR, tales como THP-1 o Raji. En este caso, se modificó el ensayo para que incluyera 10<sup>5</sup> de cada una de las líneas celulares indicadoras, así como de la línea que expresa FcγR, en el mismo volumen final de medio (100 µL por pocillo). Los dos tipos celulares se contaron en un Vi-CELL XR (Beckman Coulter) y se mezclaron en medio de células indicadoras (DMEM + 10% de FBS) inmediatamente antes de dividir en alícuotas en placas de 96 pocillos y de la adición del anticuerpo. Luego se llevó a cabo el ensayo de la misma forma que se describió anteriormente (6 horas de incubación con anticuerpo a 37°C, seguido por la detección de luciferasa con el reactivo ONE-GLO (Promega) y un lector de placas BioTek).

## Ensayo de deposición del complemento (C3b)

- Se midió la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 para conducir la deposición del complemento en una línea de células HEK que sobreexpresa TREM2 y DAP12 humana, así como células primarias (DC derivadas de monocitos). Las células que expresaban TREM2 se diluyeron a  $10^5$  células por 70  $\mu$ L en medio (DMEM + 10% de FBS para HEK, RPMI para DC) y 70  $\mu$ L de células se dividieron en alícuotas por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo (Falcon nº 351177). A estas células se añadieron 10  $\mu$ L de anticuerpo 10x diluido en el mismo medio. Se incubaron las células + anticuerpo a 37°C durante 30 min, luego se añadieron 20  $\mu$ L de suero humano de complemento agrupado (Innovative Research, IPLA-CSER) por pocillo como fuente de complemento, y las placas se incubaron durante 2 horas más a 37°C. Después, las células se lavaron 2x con tampón FACS (PBS + 2% de FBS + EDTA 1 mM), y se añadieron 100  $\mu$ L de anticuerpo anti-C3b-APC diluido 1:50 (Biolegend 846106) por pocillo y se incubó en hielo durante 30 minutos. Las células se lavaron luego 2x con tampón FACS y se resuspendieron en 50  $\mu$ L/pocillo de tampón FACS + 0,25  $\mu$ L/pocillo de yoduro de propidio (Fischer Scientific, BD 556463 antes de análisis en un citómetro de flujo iQue (IntelliCyt)).

## Producción de reactivos de detección del receptor Fc-gamma

- Los reactivos de detección de Fc $\gamma$ R de ratón y humana se diseñaron fusionando el dominio extracelular de cada Fc $\gamma$ R con la adición en el extremo C de una etiqueta AVI/His para facilitar la purificación y biotilación específica del sitio (Boesch et al., 2014). Las Fc $\gamma$ R de AVI/His se produjeron mediante transfección transitoria de células HEK y se purificaron mediante captura de cromatografía de afinidad por metales inmovilizados (IMAC, por sus siglas en inglés) seguida por cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) para pulido. Las Fc $\gamma$ R purificadas se biotinilaron según las condiciones del kit de reacción en bruto de biotina-proteína ligasa BirA (Avidity). Se prepararon reactivos de Fc $\gamma$ R tetraméricos inmediatamente antes del uso mezclando 1  $\mu$ g/mL de Fc $\gamma$ R con una relación molar de 1/4 de estreptavidina-APC (eBioscience 17-4317-82) en tampón FACS e incubación durante 10 minutos con rotación.

## Ensayo de unión al receptor Fc-gamma

- La capacidad del anticuerpo unido al antígeno de acoplarse a los receptores Fc se midió en la línea de células HEK que expresa TREM2/DAP12 estable. En resumen, las células que expresaban TREM2 se diluyeron a 100k células por 90  $\mu$ L en medio (DMEM + 10% de FBS para HEK) y 90  $\mu$ L de células se dividieron en alícuotas por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo (Falcon). A estas células se añadieron 10  $\mu$ L de anticuerpo 10x diluido en el mismo medio. Se incubaron las células + anticuerpo a 37°C durante 1 h para opsonizar las células objetivo; luego, las células se lavaron 2x en tampón FACS, y se añadieron por pocillo 100  $\mu$ L del reactivo de detección de Fc $\gamma$ R tetramérico de tampón FACS. Las células opsonizadas se incubaron con tetrámeros de Fc $\gamma$ R durante 1 h a 4°C, y las células se lavaron 2x con tampón FACS y se resuspendieron en tampón FACS antes del análisis en un citómetro de flujo iQue (IntelliCyt).

## Resultados

- En el siguiente ejemplo, la secuencia FC1 (IgG1 humana G1m 17,1) se utilizó como la Fc de IgG1 humana parental y la secuencia FC10 se utilizó como la Fc de IgG2 humana parental para todas las modificaciones posteriores.

- Los mutantes de Fc autoagrupantes que inducen respuestas potentes del complemento pueden dirigir también una respuesta agonista induciendo el agrupamiento (p. ej., induciendo la multimerización del anticuerpo), que puede activar los receptores; no obstante, estos mutantes también pueden dirigir al sistema del complemento hacia las mismas células objetivo de las cuales se obtiene la actividad beneficiosa. Por lo tanto, las combinaciones de mutantes de Fc se evaluaron por su capacidad de conservar los efectos favorables del agrupamiento (p. ej., mutantes que forman hexámeros) mientras reducen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), por ejemplo, reduciendo la afinidad monomérica a C1q.

- Se evaluaron en el contexto de la unión a un anticuerpo anti-TREM2 las combinaciones de E430G con mutantes de Fc (p. ej., K322A, A330S y P331S), que pueden reducir la activación del complemento, así como con otros mutantes de Fc (p. ej., combinaciones de L234A, L234F, L235A, L235E y A330L) que reducen la unión a los receptores de activación de Fc-gamma (Armour et al., 2003; Idusogie et al., 2001).

## Ensayo indicador BWZ

- Utilizando el ensayo de células indicadoras se evaluó la capacidad agonista de los anticuerpos resultantes, así como su capacidad de dirigir la activación del complemento a través de ensayos de deposición de CDC y C3b. Las variantes de Fc E430G de un anticuerpo anti-TREM2 potencian de gran forma la actividad agonista, incluso en presencia de mutaciones compensadoras para eliminar la unión a C1q, tal como P331S (FIG. 1A). Para sondear adicionalmente estos resultados, se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 para activar

TREM2 en presencia de tipos celulares con receptores Fc gamma. La agrupación dependiente del receptor de Fc-gamma puede ser un mecanismo importante para la actividad de estos anticuerpos in vivo y, como tal, debería conservarse de ser posible. En un sistema de cocultivo con células THP-1 (ATCC® TIB-202™), una línea celular de leucemia monocítica que expresaba varios receptores de Fc gamma, se observó una actividad aumentada de señalización de TREM2 en la variante IgG1 humanizada (FIG. 1B). La adición de la mutación E430G aumentó adicionalmente la actividad, mostrando un posible efecto aditivo o sinérgico de estos dos mecanismos. No obstante, la adición de mutaciones compensadoras para eliminar completamente la unión al receptor de Fc, tal como LALAPS (L234A, L235A, P331S), también eliminó gran parte del beneficio de utilizar E430G en este sistema.

#### Ensayo de deposición del complemento (C3b)

El mutante E430G puede provocar un fuerte aumento en la deposición de C3b y CDC, sobre la IgG1 parental. Este aumento podría mejorarse después de la adición de mutaciones compensadoras tales como LALAPS (FIG. 2A). Se evaluaron diversas combinaciones mutantes de Fc de K322A, A330S y P331S junto con E430G por su capacidad de conservar una funcionalidad agonista (incluso a través de mecanismos a base de FcγR) mientras reduce la activación del complemento. La inclusión de P331S solo con E430G (PSEG) fue suficiente para reducir la activación del complemento por debajo del nivel de la inducida por la IgG1 parental en un variante de AL2p madurada por afinidad (FIG. 2B), mientras que K322A y A330S tuvieron un efecto limitado incluso en combinación con P331S.

#### Ensayo de unión al receptor Fc-gamma

Las variantes de Fc mutante de los principales AL2p también se evaluaron por su capacidad de acoplarse a los receptores de Fc-gamma. En este ensayo, las células que expresan TREM-2 se opsonizan con anticuerpos anti-TREM2 y luego se utiliza una sonda de FcγR tetramerizado/estreptavidina-APC para evaluar su capacidad de unirse a los FcγR. Se evaluaron FcγR tanto de humano como de ratón.

Ejemplo 6: Unión mejorada de los anticuerpos TREM2 madurados por afinidad a células BW que expresan TREM2 humana

#### Materiales y métodos

Ensayo de unión. La unión celular a base de FACS se llevó a cabo tal como se describe en el Ejemplo 2.

#### Resultados

Se llevó a cabo una comparación lado a lado de la unión del anticuerpo AL2p parental quimérico como hulG1 y diversas variantes maduras por afinidad y humanizadas del mismo en Fc de hulG1 PSEG o hulG1. AL2p-58 y AL2p-61 muestran un aumento de 2 a 3,6 veces de afinidad aparente, mientras que no hay una gran mejora de afinidad con AL2p-37 y AL2p-47 en TREM2 expresada en la célula, a pesar de que ambos anticuerpos mostraron una mayor afinidad por TREM2 recombinante (Tabla 12).

Tabla 12: Ensayo de unión a base de células de unión con afinidad elevada de variantes 9F5 maduras por afinidad

ID de anticuerpo	Isotipo de Fc	Kd (nM)	Bmax (MFI)
AL2p	hulG1	1,32	199026
AL2p-58	hulG1	0,63	196455
AL2p-58	hulG1 PSEG	0,36	140225
AL2p-37	hulG1	1,17	216292
AL2p-47	hulG1	1,20	226371
AL2p-61	hulG1	0,42	210636

Ejemplo 7: Mayor activación de señalización de TREM2 soluble y unida a la placa tras la maduración por afinidad de AL2p

#### Materiales y métodos

Ensayo de luciferasa - Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-TREM2 de longitud completa, unidos a la placa o solubles, para activar genes dependientes de TREM2 humana, utilizando el ensayo de indicador de luciferasa, tal como se describe en el Ejemplo 3.

## Resultados

La capacidad de los anticuerpos de variante AL2p para activar la señalización mediada por TREM2 se evaluó en un sistema heterólogo de NFAT:luciferasa. Las células BW expresan quimeras humanas de TREM2/DAP12, así como un gen indicador de NFAT:luciferasa que se activa tras la agrupación de TREM2 ya sea mediante ligandos naturales o anticuerpos de TREM2. En comparación con AL2p, que tuvo muy poca actividad estimuladora al unirse a la placa, todos los descendientes de AL2p madurados por afinidad, a excepción de AL2p-37, mostraron una mejora drástica de la activación de la señal unida a la placa, hasta 10 veces más que AL2p para AL2p-58 hulgG1 PSEG (Tabla 13). Se observó una mejora similar para la activación de la señalización mediante IgG soluble, donde todos los anticuerpos madurados por afinidad evaluados activaron la señalización con una menor EC50 y aumentaron los niveles de señalización en comparación con AL2p.

Tabla 13: Activación de la señalización de TREM2 en células BW que expresan NFAT:luciferasa

ID de anticuerpo	Isotipo de Fc	IgG unida a la placa, múltiplo con respecto al control no estimulado (IgG 25 nM)	IgG soluble, EC50 (nM)	IgG soluble, múltiplo del control de IgG (IgG 17 nM)
AL2p	hulgG1	1,29	14,59	4,51
AL2p-58	hulgG1	9,88	4,83	9,97
AL2p-58	hulgG1 PSEG	12,91	2,99	12,11
AL2p-37	hulgG1	1,56	9,41	7,63
AL2p-47	hulgG1	3,94	6,50	8,77
AL2p-61	hulgG1	8,97	5,24	10,75

Ejemplo 8: Las variantes de AL2p bloquean la producción de sTREM2 por parte de células dendríticas humanas primarias *in vitro*

## Materiales y métodos

Generación de células dendríticas humanas y tratamiento con anticuerpos de TREM2 - Se aislaron monocitos humanos de sangre completa utilizando cóctel de enriquecimiento de monocitos humanos RosetteSep (Stemcell technologies) y centrifugación Ficoll de conformidad con los protocolos del fabricante. Luego de lisar los glóbulos rojos con tampón de lisado ACK, se resuspendieron los monocitos en medio completo (RPMI, 10% de FBS, Pen/Strep, L-glutamina, HEPES, aminoácido no esencial, piruvato de sodio) con 100 ng/ml de GM-CSF humana (hu-GMCSF) e IL-4 humana (hu-IL-4) para diferenciar las células dendríticas durante 6 días.

Todas las células dendríticas suspendidas se cosecharon y evaluaron para determinar la expresión de CD11c mediante tinción FACS. En resumen, las células se lavaron en tampón FACS (PBS + 2% de FBS) y se incubaron con una dilución 1:5 de CD11c antihumano-FITC o control de isotipo-FITC (BD Biosciences) durante 1 h en hielo. Las células se lavaron con 2 ml de tampón FACS, se granularon mediante centrifugación y se añadieron 250 µl de tampón FACS y las células se analizaron con un BD FACS Canto. Para ambos donantes evaluados, >90% de las células fueron positivas para CD11c y, por lo tanto, se diferenciaron en células dendríticas humanas.

Las DC cosechadas se lavaron con PBS para eliminar las citoquinas, se contaron y se colocaron en placas a 100.000 células/pocillo en medio de RPMI completo en placas de 96 pocillos a 50 µl. Las células se incubaron a 37°C durante una hora para dejarlas asentarse y para bloquear la placa con albúmina sérica. Luego, se añadieron a las placas 50 µl de titulaciones de anticuerpo 2x en RPMI. Las células se incubaron durante 48 h.

Se cosechó el sobrenadante celular para medir sTREM2. Se añadió a las placas PBS + EDTA 3 mM. Las placas se incubaron a 37°C durante 5-10 minutos, hasta que las células se suspendieran tras el uso de una pipeta. Las células se transfirieron a placas de 96 pocillos con fondo en U, se granularon mediante centrifugación y se resuspendieron en 45 µl de tampón FACS y se analizaron en iQE. Se midió la cantidad de células relativas contando la cantidad de células en un volumen fijo de tampón FACS. Se analizaron los datos utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism.

Ensayo MSD de TREM2 - Se desarrolló un ensayo MSD específico para TREM2 humana. El anticuerpo anti-TREM2 de captura T2K0811 se colocó en placas a 1 µg/ml en PBS durante la noche a 4°C (25 µL por pocillo en placas de MSD de puntos únicos, Meso Scale Discovery). Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 150 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadió a las placas como un estándar 100-0,02 ng/ml de TREM2-Fc humana (R&D Systems), así como sobrenadante celular diluido en tampón de unión (PBS + 1% de BSA), todo a 50 µl por pocillo. Las placas que contenían muestras y estándar se incubaron a TA durante 1 hora. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 150 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadió el anticuerpo policlonal TREM2 antihumano de cabra biotinilado (R&D Systems) con una dilución de 1:2000 en tampón de unión y se incubó durante 1 hora a TA. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 150 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadieron a las placas

25 µl de estreptavidina conjugada con sulfo-etiqueta (0,2 µg/ml en tampón de unión, MesoScale Discovery) y se incubaron durante 20 minutos a TA. Las placas se lavaron tres veces con una lavadora de placas y 150 µL de PBS + 0,05% de Triton por pocillo. Se añadieron a cada pocillo 150 µl de tampón de lectura 1x (MesoScale Discovery) y las placas se leyeron en un Sector Imager (MesoScale Discovery). Los datos se analizaron en Excel y Graph Pad Prism. Se evaluó si los anticuerpos del linaje AL2p interferían con el ensayo añadiendo al ensayo MSD distintas concentraciones de anticuerpos de variante AL2p. Esto no tuvo ningún efecto sobre los niveles de la señal medida, lo que sugiere que no hay una interferencia del ensayo por parte de los anticuerpos de variante AL2p.

## 10 Resultados

TREM2 se produce como un receptor de la superficie celular que puede escindir-se para liberar el dominio extracelular. Una mutación de TREM2 rara en seres humanos (H157Y) provoca una mayor producción de sTREM2 y aumenta el riesgo del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (Thornton et al., EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366-78).

Para evaluar si los anticuerpos de TREM2 bloquean la liberación del receptor, se midió a través de ELISA la secreción de sTREM2 al medio por parte de células dendríticas humanas primarias durante el transcurso de 48 h. Se evaluaron las células dendríticas derivadas de monocitos de dos donantes de sangre humana, los donantes 534 y 535. La concentración promedio de sTREM2 para el donante 534 era de 97,0 ng/ml y para el donante 535 72,5 ng/ml. Tras la adición de anticuerpos de TREM2, la secreción de sTREM2 disminuyó con concentraciones crecientes de anticuerpos (FIG. 5A y FIG. 5B). El efecto más débil se observó en el anticuerpo AL2p parental como una quimera de hulG1, aunque redujo de forma significativa el nivel de sTREM2 con concentraciones de anticuerpo mayores en ambos donantes. La variante AL20-58 humanizada y madurada por afinidad, ya sea como hulG1 WT o PSEG, mostró la disminución más fuerte y la menor concentración de anticuerpo. Los resultados fueron similares para ambos donantes.

Para evaluar si la reducción de sTREM2 se debió a la muerte celular y, por lo tanto, la reducción de la cantidad de células, se midió la densidad celular después de la incubación del anticuerpo utilizando el análisis FACS iQE. No hubo ningún cambio en la cantidad de células tras el tratamiento de células dendríticas con anticuerpos de TREM2 en ninguno de los dos donantes (FIG. 6A y FIG. 6B).

Ejemplo 9: Los anticuerpos agonistas de TREM2 aumentan la viabilidad de células dendríticas y macrófagos humanos primarios

## 35 Métodos

Se aislaron monocitos humanos de sangre completa de tres donantes distintos, utilizando cóctel de enriquecimiento de monocitos humanos RosetteSep (Stemcell technologies) y centrifugación Ficoll de conformidad con los protocolos del fabricante. Después de lisar los glóbulos rojos con tampón de lisado ACK, se resuspendieron los monocitos en medio completo (RPMI, 10% de FBS, Pen/Strep, L-glutamina, HEPES, aminoácido no esencial, piruvato de sodio). Para la diferenciación de células dendríticas, se añadieron al cultivo de monocitos 100 ng/ml de GM-CSF humano (hu-GMCSF) e IL-4 humana (hu-IL-4) durante seis días. Para la diferenciación de macrófagos, se utilizaron, en cambio, 100 ng/ml de M-CSF humano (huM-CSF).

Para los anticuerpos unidos a la placa, un día antes, se añadieron 10 µg/ml de anticuerpos anti-TREM2 o de control en una placa de 96 pocillos, y se dejó a 4°C durante la noche. Al día siguiente, la placa se lavó dos veces con PBS. Las células se colocaron en placas a 25000 células/pocillo sin citoquinas adicionales para macrófagos y DC humanas, y se cultivaron durante 2 días. Para condiciones de anticuerpo soluble, se añadieron anticuerpos al medio cuando se colocaron las células en placas. Se cuantificó la viabilidad celular utilizando el kit de viabilidad celular CellTiter-Glo Luminescent (Promega) según el protocolo del fabricante y se midió la luminiscencia utilizando un lector de placas Biotek Synergy H1. Se analizaron los datos utilizando Microsoft Excel y GraphPad Prism.

## 55 Resultados

Tanto el anticuerpo parental AL2p como sus descendientes madurados por afinidad se evaluaron por su capacidad para promover la supervivencia de macrófagos y células dendríticas humanas primarias. Se añadieron las células a placas que contenían una titulación de anticuerpos unidos a la placa, se incubaron durante 48 horas y se evaluó la midiendo el contenido de ATP de las células utilizando CellTiterGlo (Promega).

En comparación con el anticuerpo de control del isotipo, la estimulación de células con anticuerpos de TREM2 aumentó la viabilidad tanto en macrófagos como en células dendríticas humanas primarias de una forma dependiente de la dosis (FIG. 8A y FIG. 8B). En comparación con el anticuerpo AL2p parental, todas las variantes maduradas por afinidad mostraron un aumento de la eficacia de hasta varios cientos, según se observa mediante una reducción de la actividad máxima media (véanse los valores de EC50 en la Tabla 14

(valores de EC50 (nM) para distintos anticuerpos de TREM2 en la promoción de la viabilidad de las células dendríticas o macrófagos humanos primarios de tres donantes distintos (D558- 560). P.F. denota un ajuste de la curva deficiente. Todos los anticuerpos se evaluaron como hulgG1, y AL1p-58 también se evaluó como hulgG1 PSEG)). El anticuerpo AL2p parental muestra un aumento de la viabilidad dependiente de la dosis; no obstante, las versiones maduras por afinidad del anticuerpo, especialmente AL2p-58 (tanto hulgG1 como hulgG1 PSEG), AL2p-47 y AL2p-60, muestran una EC50 varios cientos de veces menor, sugiriendo una potencia mucho mayor. AL2p-37 aún mostró una EC50 reducida en comparación con la IgG parental, pero tiene una potencia menor que los otros anticuerpos.

Además, se evaluó la capacidad del anticuerpo AL2p-58 para aumentar la viabilidad en formato soluble en un ensayo similar, pero el anticuerpo se añadió al medio cuando las células se colocaron en placas. En comparación con el anticuerpo de control del isotipo, AL2p-58 pudo aumentar la viabilidad tanto de las células dendríticas como de los macrófagos humanos primarios (FIG. 8C-8F). Estos resultados sugieren que el anticuerpo AL2p-58 será funcionalmente activo *in vivo*.

Tabla 14

Anticuerpo	Macrófagos			Células dendríticas		
	D558	D559	D560	D558	D559	D560
AL2p	12,267	146,067	128,667	95,733	41,180	55,120
AL2p-58	0,005	0,359	0,469	0,288	0,341	0,271
AL2p-58 PSEG	0,001	0,322	0,426	0,206	0,276	0,206
AL2p-47	0,013	1,557	1,247	1,017	1,131	0,672
AL2p-60	P.F.	0,194	0,154	0,152	0,244	0,178
AL2p-37	1,235	18,313	31,827	4,187	6,155	4,472

Ejemplo 10: Las variantes de AL2p reducen los niveles de sTREM2 en plasma *in vivo*

#### Métodos

Procedimientos *in vivo* - Los ratones Tg con TREM2 BAC humanos se alojaron en grupos en jaulas de policarbonato y se aclimataron durante al menos 5 días antes del comienzo de los estudios. Los animales se mantuvieron en un ciclo de 12 h de luz/oscuridad con temperatura ambiente mantenida a 22±2°C y una humedad de aproximadamente 50%, y recibieron comida y agua a voluntad. Para los Experimentos I-III, se inyectó a los animales I.P. o I.V. con AL2p-47 hulgG1, AL2p-47 hulgG1 ASPSEG, AL2p-58 hulgG1, AL2p-58 hulgG1 PSEG, AL2p-61 hulgG1 PSEG o hulgG1 de control al día 0 y se recogió sangre para plasma en tubos heparinizados 2-4 días antes del inicio del estudio y a los Días 0 (4 h después de las inyecciones), 1, 3, 6, 10 y 14. Para el Experimento IV, se inyectó a AL2p mslgG1, T-21-9 mslgG1 o mslgG1 de control a 20 mg/kg I.P. al día 0 y se recogió plasma a los días 0 (4 h después de la inyección), 2, 5, 8 y 14. Se aisló el plasma haciendo girar las muestras de sangre durante 5 minutos a 5.000 rpm y luego recogiendo el sobrenadante. Se llevó a cabo un total de cuatro experimentos *in vivo*: experimento I: n=3 animales/grupo; experimento II: n=10 animales/grupo; experimento III: n=4 animales/grupo; experimento IV: n=4 animales/grupo.

Ensayo MSD de TREM2 humana - Se midió sTREM2 en plasma mediante MSD como se indica en el Ejemplo 8.

#### Resultados

Las variantes de AL2p maduras por afinidad se evaluaron por su capacidad de reducir los niveles de sTREM2, en base a experimentos *in vitro* mostrados en el Ejemplo 8 que sugieren que los anticuerpos AL2p bloquean la liberación de TREM2 ya sea directamente bloqueando la unión de la convertasa ADAM o de manera indirecta induciendo la activación de la señal de TREM2 y endocitosis. Los ratones Tg BAC que expresan TREM2 humana se inyectaron con 15 mg/kg de IgG el día 0, se monitorizaron los niveles de sTREM2 durante el transcurso de 14 días y se normalizaron hasta el valor de referencia previo al tratamiento. La Tabla 15 delinea el % de reducción de sTREM2 en plasma observado luego del tratamiento con las distintas variantes de AL2p y las FIG. 7A-C muestran gráficas que representan una reducción de sTREM2 después del tratamiento de ratones Tg con BAC humana con versiones de AL2p maduras por afinidad. Por el contrario, el AL2p parental no tuvo un efecto significativo sobre los niveles de sTREM2 en plasma (FIG. 7D), mientras que otro anticuerpo de TREM2 que se une al dominio de Ig de la proteína (T21-9) provoca un aumento de varias veces de sTREM2 en plasma, probablemente porque estabiliza la proteína. Todas las variantes indujeron la reducción de sTREM2 durante varios días después del tratamiento. AL2p-58 hulgG1 PSEG indujo la regulación por disminución de sTREM2 más potente y más larga. Los datos sugieren que sTREM2 tanto en plasma como CSF puede utilizarse como marcador para la captación del objetivo *in vivo* en pacientes humanos.

Tabla 15: Reducción de sTREM2 en plasma después del tratamiento con anticuerpos de variante de AL2p

Anticuerpo	hulG1	Exp. nº	4 h, día 0	Día 1	Día 3	Día 6	Día 10	Día 14
AL2p-47	WT	I	102,9	88,3	74,6*	73,4**	87,7**	82,3
		III	89,7	92,9	83,6*	91,5**	111,5	133,0
AL2p-47	ASPSEG	III	103,1	107,5	93,5	97,5*	127,7	150,8
AL2p-58	WT	I	86,3	62,3****	45,0****	43,7****	67,7****	93,2
		II		85,0*	56,7****	54,0****	94,8	100,9
		III	98,5	85,8*	58,0****	59,4****	79,9****	131,9
AL2p-58	PSEG	II		62,8****	46,2****	46,2****	90,2*	113,2
AL2p-61	PSEG	I	74,2	57,8****	47,4****	51,8****	98,2	88,2

Se muestra el % de sTREM2 hallado en plasma de ratones Tg BAC TREM2 humana tratados con distintas variantes del anticuerpo de TREM2 como hulG1 WT, hulG1 PSEG o hulG1 ASPSEG. Las estrellas indican valores que son significativamente menores en comparación con los ratones inyectados con hulG1 de control (\*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001, \*\*\*\*p<0,0001) utilizando ANOVA bidireccional y evaluaciones post hoc para comparaciones en pares.

Ejemplo 11: Variantes de AL2p *in vivo*

## 5 Métodos

A ratones Bac-TG-hTREM2 o C57BL/6 (WT) de 8 semanas de edad se les inyectó i.p. 3 ml de tioglicolato al 3%. Después de 3 días, cuando la cavidad peritoneal se enriqueció con macrófagos peritoneales (CD11b<sup>+</sup>F4/80<sup>+</sup> que expresan TREM2, se inyectó a los ratones hulG1 o anticuerpos específicos para TREM2 AL2p-58 hulG1 o AL2p-58 hulG1 (40 mg/kg). Se recuperaron células peritoneales después de una hora e inmediatamente se lisaron en tampón de lisis (1% de n-dodecil-b-maltósido, Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, 10% de glicerol, más inhibidores de fosfatasa y proteasa), se separaron después de la lisis y se inmunoprecipitaron con TREM2 de rata anti-h/m (RD, clon 237920) o control de isotipo. Se dividieron las proteínas precipitadas mediante SDS-PAGE (condiciones no reductoras), se transfirieron a membranas de nitrocelulosa y se sondearon con anticuerpo antifosfotirosina (Millipore, 4G10). Para confirmar que cada lisado celular utilizado para inmunoprecipitaciones de TREM2 contenía una cantidad igual de proteínas, se recogieron cantidades iguales de lisados antes de la inmunoprecipitación y se fraccionaron mediante SDS-PAGE (condiciones reductoras). Se sondearon las inmunotransferencias con anticuerpos dirigidos contra TREM2 humana (R&D n° AF1828).

## Resultados

La unión al ligando de TREM2 induce la agrupación de receptores, que desencadena la fosforilación de su proteína adaptadora Dap12 y una cascada de señalización intracelular. Para evaluar si los anticuerpos de variante de AL2p inducen la activación de la señal de TREM2 *in vivo*, los ratones WT o Bac-Tg que expresaban TREM2 humana se trataron con tioglicolato para reclutar macrófagos al peritoneo. Después de tres días, se inyectó a los ratones con anticuerpos anti-TREM2 o hulG1 de control, y posteriormente se cosecharon macrófagos peritoneales, se lisaron y la fosforilación de Dap12 asociada con TREM2 se sondeó como una medida de la activación de la señalización de TREM2.

El tratamiento de ratones Bac-Tg con AL2p-58 hulG1 o AL2p hulG1 PSEG provocó un fuerte aumento de la fosforilación de Dap12 en comparación con hulG1 de control (FIG. 9). Por el contrario, los anticuerpos de TREM2 no mostraron ningún efecto sobre Dap12 en ratones WT, dado que estos anticuerpos no son de reactividad cruzada con murinos. Estos resultados demuestran que los anticuerpos AL2p-58 pueden agruparse y activar el receptor de TREM2 *in vivo*.

Ejemplo 12: Reactividad no específica de las variantes de AL2p

## Métodos

Se llevó a cabo un ensayo a base de FACS para medir la reactividad poliespecífica (PSR) tal como se describe en Xu et al., Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663-70.

## Resultados

Si bien las versiones humanizadas parentales de AL2p (AL2p-h50, AL2p-h77) tuvieron una PSR baja, indicando que no se unen de forma no específica a objetivos que no son TREM2, al aumentar la afinidad a TREM2 mediante maduración por afinidad, las variantes del anticuerpo AL2p mostraron valores elevados de PSR (Tabla 16). La PSR se correlaciona de manera positiva con la afinidad y unión no específica mayor, que puede tener como resultado una eliminación más rápida de anticuerpo circulante del cuerpo y, por lo tanto, una semivida más corta. Los resultados de la Tabla 16, cuando se combinan con los de las Tablas 9A-9C, 10A-

- 10C, 11, 13 y 14 indican que las variantes del anticuerpo AL2p con PSR elevada tienen una semivida demasiado corta y las variantes del anticuerpo AL2p con PSR baja no presentan una funcionalidad suficiente. No obstante, las variantes del anticuerpo AL2p con PSR media presentan tanto una baja unión no específica como una mejor funcionalidad que las variantes del anticuerpo AL2p con PSR baja (Tablas 9A-9C, 10A-10C, 13 y 14).

Tabla 16: Resumen de la reactividad de PSR de los anticuerpos de variante AL2p

Anticuerpo	Valor de PSR	Intervalo de PSR
AL2p-h50	0,01	Bajo
AL2p-h77	0,09	Bajo
AL2p-2	0,10	Bajo
AL2p-3	0,05	Bajo
AL2p-4	0,10	Bajo
AL2p-5	0,15	Bajo
AL2p-6	0,10	Bajo
AL2p-7	0,74	Alto
AL2p-8	0,82	Alto
AL2p-9	0,80	Alto
AL2p-10	0,14	Bajo
AL2p-11	0,68	Alto
AL2p-12	0,57	Medio
AL2p-13	0,71	Alto
AL2p-14	0,80	Alto
AL2p-15	0,34	Medio
AL2p-16	0,84	Alto
AL2p-17	0,77	Alto
AL2p-18	0,72	Alto
AL2p-19	0,84	Alto
AL2p-20	0,74	Alto
AL2p-21	0,75	Alto
AL2p-22	0,88	Alto
AL2p-23	0,70	Alto
AL2p-24	0,85	Alto
AL2p-25	0,80	Alto
AL2p-26	0,80	Alto
AL2p-27	0,87	Alto
AL2p-28	0,52	Medio
AL2p-29	0,72	Alto
AL2p-30	0,70	Alto
AL2p-31	0,85	Alto
AL2p-32	0,10	Bajo
AL2p-33	0,05	Bajo
AL2p-35	0,10	Bajo
AL2p-36	0,82	Alto
AL2p-37	0,15	Bajo
AL2p-38	0,73	Alto
AL2p-39	0,66	Alto
AL2p-40	0,69	Alto
AL2p-41	0,77	Alto
AL2p-42	0,76	Alto
AL2p-43	0,70	Alto
AL2p-44	0,67	Alto
AL2p-45	0,33	Medio
AL2p-46	0,44	Medio
AL2p-47	0,48	Medio
AL2p-48	0,55	Medio
AL2p-49	0,54	Medio
AL2p-50	0,16	Bajo
AL2p-51	0,20	Bajo
AL2p-52	0,14	Bajo
AL2p-53	0,22	Bajo
AL2p-54	0,38	Medio



Anticuerpo	Valor de PSR	Intervalo de PSR
AL2p-55	0,37	Medio
AL2p-56	0,37	Medio
AL2p-57	0,42	Medio
AL2p-59	n.d.	
AL2p-61	0,74	Alto
AL2p-62	0,19	Bajo
AL2p-58	0,59	Medio

## SECUENCIAS

Proteína TREM2 humana (SEQ ID NO: 1)

5 MEPLRLLILLFVTELSGAHNNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRRVVSTHNLWL  
LSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFP  
GESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGY  
10 QLQTLPLGLRDT

Proteína TREM2 de ratón (SEQ ID NO: 2)

MGPLHQFLLLLITALSQALNNTTVLQGMAGQSLRVSCYDALKHWGRRKAWCRQLGEEGPCQRRVVSTHGVWL  
15 LAFLKRRNGSTVIADDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVLVEVLEDDQDAGDLWVP  
EESSEFEGAQVEHSTSRNQETSFPPTSILLLLACVLLSKFLAASILWAVARGRQKPGTPVVRGLDCGQDAGHQ  
LQILTGPGGT

Proteína TREM2 de rata (SEQ ID NO: 3)

20 MEPLHVFVLLLVTELSQALNNTTVLQGVAGQSLRVSCYDALRHWGRRKAWCRQLAEEGPCQRRVVSTHGVWL  
LAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQCQSLRGREAEVLQKVVEVLEDDQDAGDLWV  
PEESESFEQAQVEHSTSSQVSSCGSPLTYHLPKPIRKDLLPTHFSSPPGLCPPEQASYSQHPLGCGQGQ  
AEAGDTCGQWARL

25 Proteína TREM2 de mono rhesus (SEQ ID NO: 4)

MPDPLFSAVQGGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLLILLFATELSGAHNNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKH  
WGRRKAWCRQLGEKGPCQRRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLH  
30 GSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAA  
SALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPLGLRDT

Proteína TREM2 de mono cynomolgus (SEQ ID NO: 5)

35 MEPLRLLILLFATELSGAHNNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRRVVSTHNLWL  
LSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVP  
GESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPG  
HQLQTLPLGLRDT

Proteína TREM2 de equino (SEQ ID NO: 6)

40 MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSLKVSCPYNSLMHWGRRKAWCRQLGEDGPCQQVVSTHSLWL  
LSFLKRRNGSTVITDDALGGTLTITLRNLQAHDAGFYQCQSLHGGEADTLRKVLVEVLADPLDHQEPGDLWIPK  
ESESFEQAQVEHSISRSLVEEIPSLPTSILLLLACIFLSKLLAASAIWAAAWHGQKQETPPASEPDRGHDPGYQ  
45 LHTLTGERDT

Proteína TREM2 de cerdo (SEQ ID NO: 7)

METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHGRRKAWCRQLSEEGLCQHVVSTHPTW  
50 LLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAHDAGFYQCQSLHGSEADTLKKVLVEVLADPLESQSKSFQDVQ  
MEHSISRNLSEESLFPPTSTLFLACVFLSKLLVASALWAAAWHGQKQRTSPAGGLDCGRDPGDQDQTLTDE  
LGESSDQDQTLTELRT

Proteína TREM2 de perro (SEQ ID NO: 8)

55 MEPLWLLILLAVTELSGAHNNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNSLKHGRRKAWCRQVDKEGPCQRRVVSTHRSW  
LLSFLKRWNGSTAVDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQSLYGDEADTLRKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIP  
EESKGFEDAHVEPSVSRSLSEEEIPFPPTSILFLLACIFLSKFLAASALWAAAWRGQKLGTPQASELDCSCDPG

YQLQTLTEPRDM

Región variable de cadena pesada de AL2p de ratón parental (SEQ ID NO: 119)

- 5 QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGKLEWIGRIYPGDGDTNNGEFRVRATLT  
ADTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGASVTVSS

Región variable de cadena ligera de AL2p de ratón parental (SEQ ID NO: 120)

- 10 DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLVKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDPDRFSGSGS  
GTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGGTGLEIK

FC1 (IgG1 humana de tipo silvestre) (SEQ ID NO: 146)

- 15 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

- 20 FC2 (IgG1 E430G) (SEQ ID NO: 147)

- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
25 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC3 (IgG1 L234A, L235A, P331S: LALAPS) (SEQ ID NO: 148)

- 30 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
35 YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FC4 (IgG1 L234A, L235A, P331S, E430G: LALAPSEG) (SEQ ID NO: 149)

- 40 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

- 45 FC5 (IgG1 K322A, E430G: KAEG) (SEQ ID NO: 150)

- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIE  
50 KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC6 (IgG1 P331S, E430G: PSEG) (SEQ ID NO: 151)

- 55 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL

- 60 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQ  
KSLSLSPGK

FC7 (IgG1 A330S, P331S, E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 152)

- 65 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

5 FC8 (IgG1 K322A, P331S, E430G: KAPSEG) (SEQ ID NO: 153)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP  
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
10 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPASIE  
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC9 (IgG2 humana de tipo silvestre) (SEQ ID NO: 154)

15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS  
SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV  
SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK  
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKL  
20 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

FC10 (IgG2 E430G) (SEQ ID NO: 155)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS  
SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV  
25 SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK  
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC11 (IgG2 A330S P331S E430G: ASPSEG) (SEQ ID NO: 156)

30 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS  
SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV  
SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK  
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKL  
35 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une a una proteína TREM2, en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera, en donde:
  - (a) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108; o
  - (b) la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 59; y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112.
2. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64; y la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108.
3. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59 y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112.
4. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo es de la clase IgG, la clase IgM o la clase IgA.
5. El anticuerpo según la reivindicación 4, en donde el anticuerpo es de la clase IgG y tiene un isotipo de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
6. El anticuerpo según la reivindicación 5, en donde el anticuerpo comprende una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc en una posición de residuo seleccionada del grupo que consiste en: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y y cualquier combinación de las mismas, en donde la numeración de los residuos es según la numeración de EU o Kabat.
7. El anticuerpo según la reivindicación 6, en donde:
  - (a) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, L234A, L235A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (b) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (c) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G y K322A, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (d) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, A330S y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (e) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y A330S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (f) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E430G, K322A y P331S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (g) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones S267E y L328F, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (h) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en la posición C127S, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU;
  - (i) la región Fc comprende una sustitución de aminoácidos en las posiciones E345R, E430G y S440Y, en donde la numeración de la posición del residuo es según la numeración de EU; o
  - (j) la región Fc comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 146-156.
8. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la proteína TREM2 es una proteína

humana.

9. El anticuerpo según la reivindicación 8, en donde la proteína TREM2 es una proteína de tipo silvestre.

5 10. El anticuerpo según la reivindicación 8, en donde la proteína TREM2 es una variante que existe de manera natural.

11. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el anticuerpo es un fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas seleccionadas del grupo que consiste en TREM2 humana, una variante que existe de manera natural de TREM2 humana y una variante de enfermedad de la TREM2 humana, y opcionalmente, en donde el fragmento de anticuerpo se reticula a un segundo fragmento de anticuerpo que se une a una o más proteínas humanas seleccionadas del grupo que consiste en TREM2 humana, una variante que existe de manera natural de TREM2 humana y una variante de enfermedad de la TREM2 humana.

15 12. El anticuerpo según la reivindicación 11, en donde el fragmento es un fragmento Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, Fv o scFv.

20 13. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico que reconoce un primer antígeno y un segundo antígeno, en donde el primer antígeno es TREM2 humana o una variante que existe de manera natural del mismo, y el segundo antígeno es:

(a) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica;

25 (b) un antígeno que facilita el transporte a través de la barrera hematoencefálica seleccionado del grupo que consiste en receptor de transferrina (TR), receptor de insulina (HIR), receptor del factor de crecimiento de tipo insulina (IGFR), proteínas relacionadas con el receptor de lipoproteína de baja densidad 1 y 2 (LPR-1 y -2), receptor de la toxina de difteria, CRM197, un anticuerpo de dominio sencillo de llama, TMEM 30(A), un dominio de transducción de proteína, TAT, Syn-B, penetratina, un péptido de poliarginina, un angiopéptido y ANG1005;

30 (c) un agente que provoca enfermedades seleccionado del grupo que consiste en proteínas o péptidos que provocan enfermedades y ácidos nucleicos que provocan enfermedades, en donde los ácidos nucleicos que provocan enfermedades son ARN de expansión de repeticiones GGCCCC (G2C4) antisentido, y los péptidos o proteínas que provocan enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en beta amiloide, beta amiloide oligomérica, placas beta amiloides, proteína precursora amiloide o fragmentos de la misma, Tau, IAPP, sinucleína alfa, TDP-43, proteína FUS, C9orf72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), proteína c9RAN, proteína priónica, PrPSc, huntingtina, calcitonina, superóxido dismutasa, ataxina, ataxina 1, ataxina 2, ataxina 3, ataxina 7, ataxina 8, ataxina 10, cuerpos de Lewy, factor natriurético atrial, polipéptido amiloide de islotes, insulina, apolipoproteína AI, amiloide A en suero, medina, prolactina, transtirretina, lisozima, microglobulina beta 2, gelsolina, queratoepitelina, cistatina, cadena ligera de inmunoglobulina AL, proteína S-IBM, productos de traducción no ATG asociados a la repetición (RAN), péptidos de repetición dipeptídica (DPR), péptidos de repetición de glicina-alanina (GA), péptidos de repetición de glicina-prolina (GP), péptidos de repetición de glicina-arginina (GR), péptidos de repetición de prolina-alanina (PA), ubiquitina y péptidos de repetición de prolina-arginina (PR);

45 (d) un ligando y/o proteína expresado en células inmunitarias, en donde el ligando y/o proteína se selecciona del grupo que consiste en 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 y fosfatidilserina; o

50 (e) una proteína, lípido, polisacárido o glicolípido expresado en una o más células tumorales.

14. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo se une específicamente tanto a TREM2 humana como TREM2 de mono cynomolgus.

55 15. El anticuerpo según la reivindicación 14, en donde el anticuerpo tiene una constante de disociación ( $K_D$ ) para TREM2 de mono cynomolgus que oscila entre 50 nM y 100 pM, o menos de 100 pM, en donde la  $K_D$  se determina a una temperatura de 25°C.

60 16. El anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo disminuye los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* en al menos 20%.

17. El anticuerpo según la reivindicación 16, en donde el anticuerpo disminuye los niveles en plasma de TREM2 soluble *in vivo* bloqueando la escisión y/o induciendo la internalización.

65 18. El anticuerpo según la reivindicación 1, que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, en donde:

- (a) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 198, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214;
- 5 (b) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 199, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214;
- (c) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 200, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214;
- 10 (d) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 201, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214;
- (e) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 202, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215;
- 15 (f) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 203, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215;
- (g) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 204, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215; o
- 20 (h) la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 205, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215.
- 25 19. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde:
- la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214; o
- 30 la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 199, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214.
20. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde:
- 35 la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214; o
- la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 201, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214.
- 40 21. El anticuerpo según la reivindicación 1, en donde:
- la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 204, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215; o
- 45 la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 205, y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 215.
- 50 22. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
23. Un vector que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 22.
- 55 24. Una célula huésped aislada que comprende el vector según la reivindicación 23.
25. Un método para producir un anticuerpo que se une a TREM2, que comprende cultivar la célula según la reivindicación 24 de forma que se produzca el anticuerpo, que comprende además opcionalmente la recuperación del anticuerpo producido por la célula.
- 60 26. Un anticuerpo aislado que se une a TREM2 producido a través del método según la reivindicación 25.
27. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65 28. Un anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso en un método para prevenir,

reducir el riesgo o tratar a un individuo que padezca una enfermedad, trastorno o lesión seleccionado del grupo que consiste en demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo, pérdida de la memoria, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple, colitis crónica, colitis ulcerosa y cáncer.

5

29. El anticuerpo para el uso según la reivindicación 28, en donde la enfermedad, trastorno o lesión se selecciona del grupo que consiste en demencia, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, déficit cognitivo, pérdida de memoria, lesión de la médula espinal, lesión cerebral traumática y esclerosis múltiple.

10

30. El anticuerpo para uso según la reivindicación 28, en donde la enfermedad, trastorno o lesión es la enfermedad de Alzheimer.

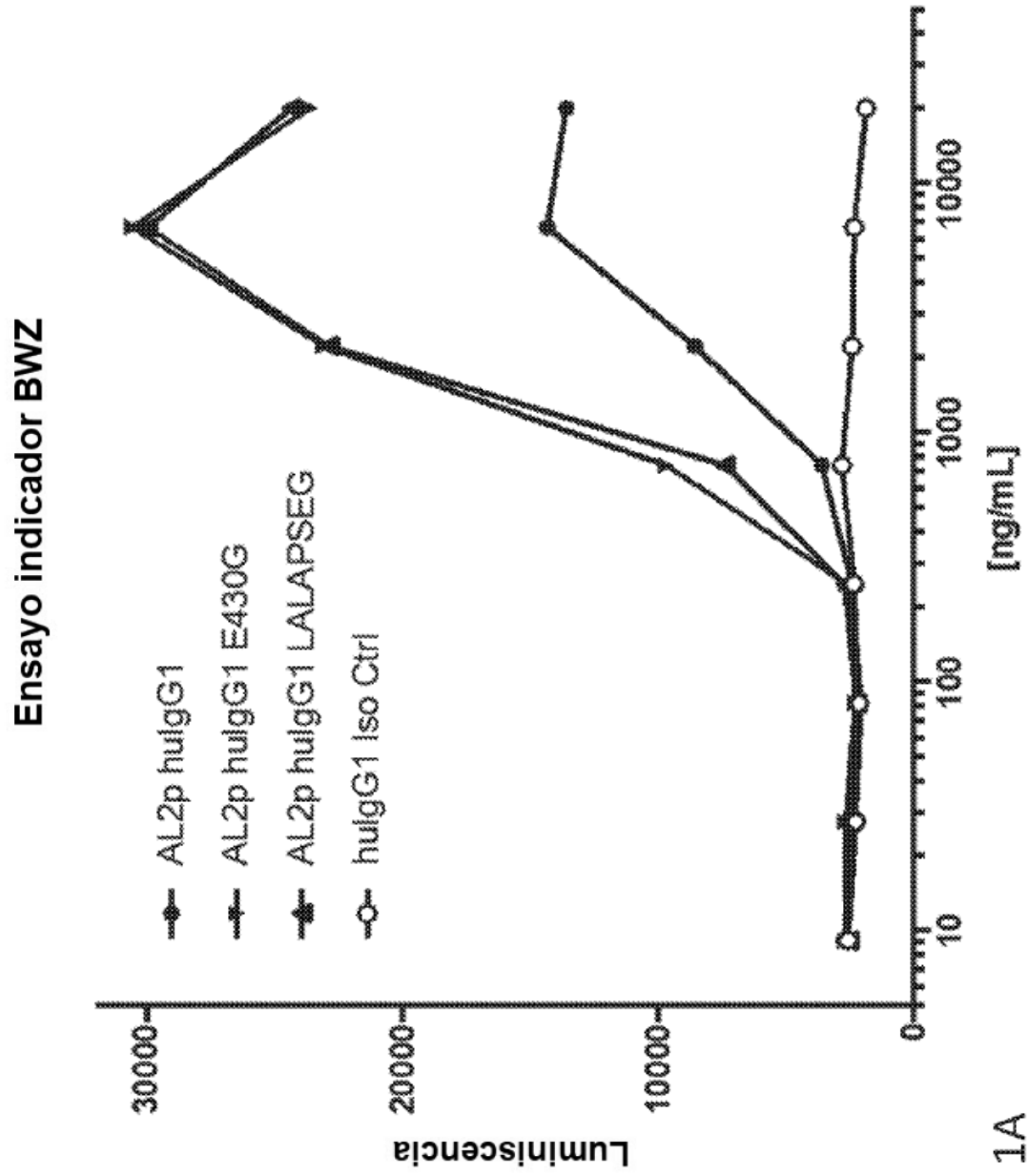


FIG. 1A



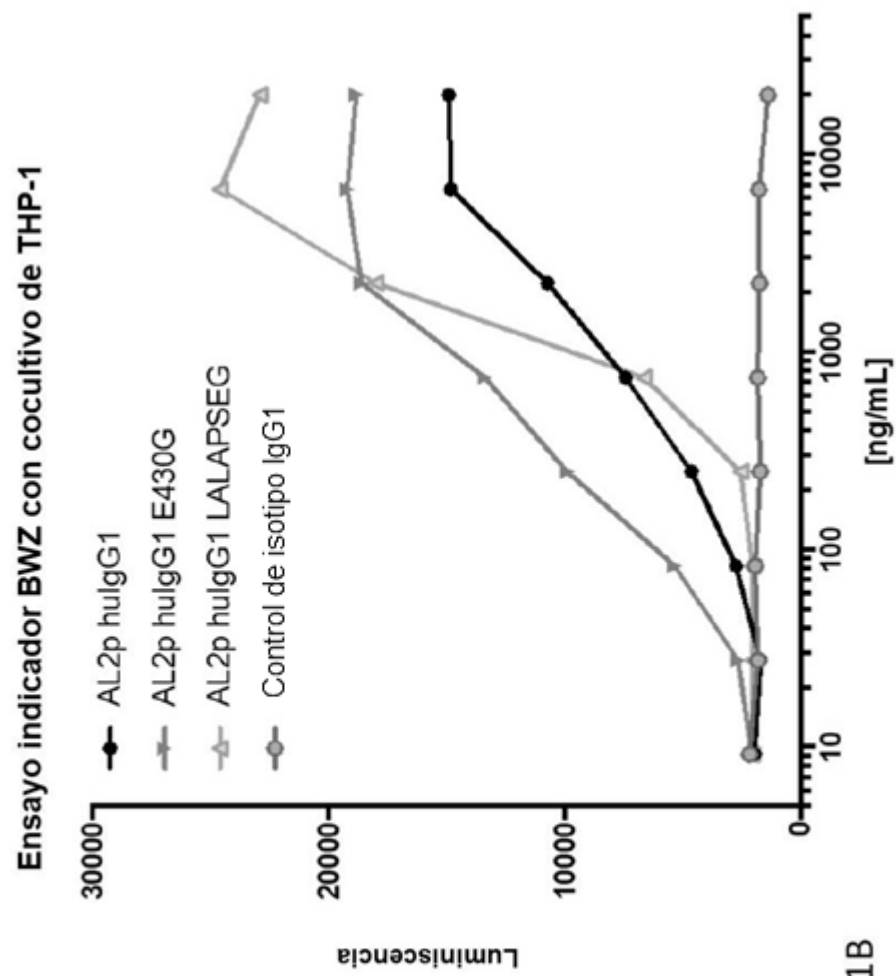


FIG. 1B

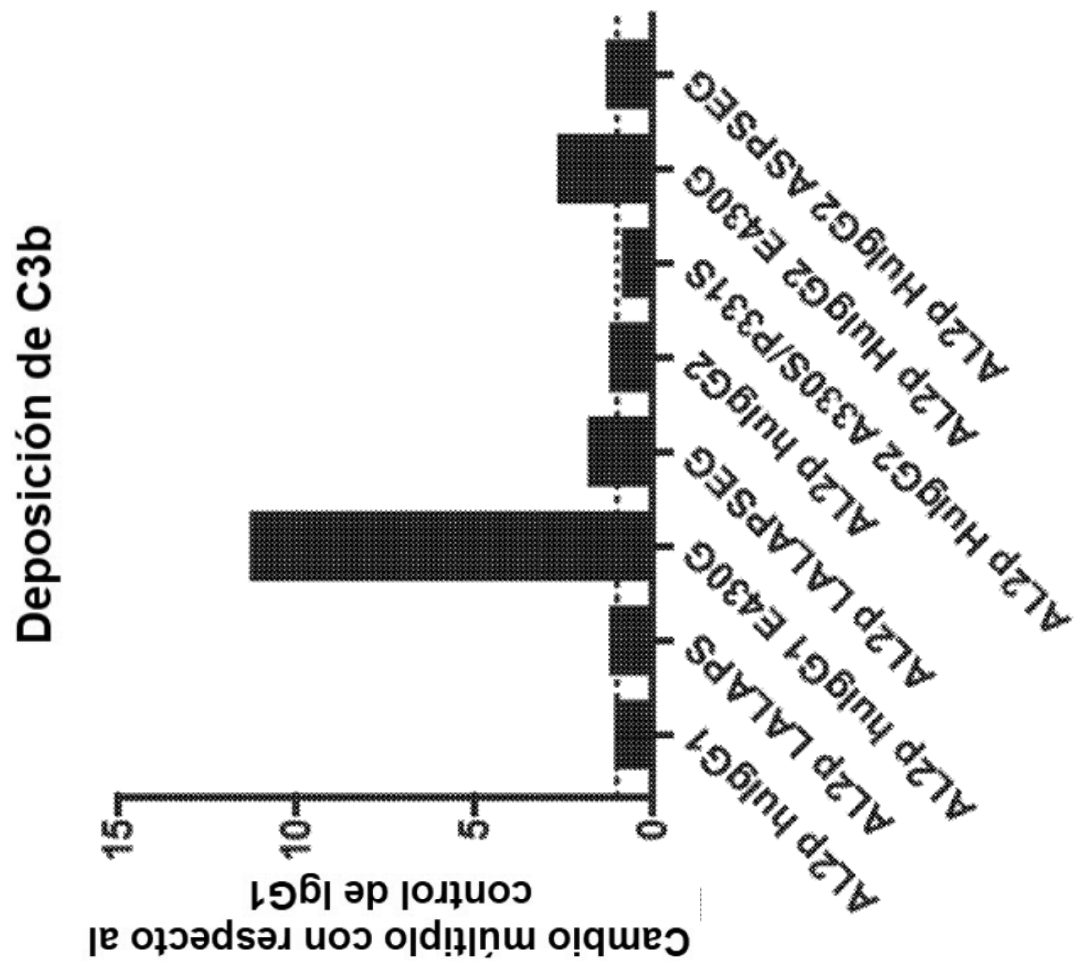


FIG. 2A

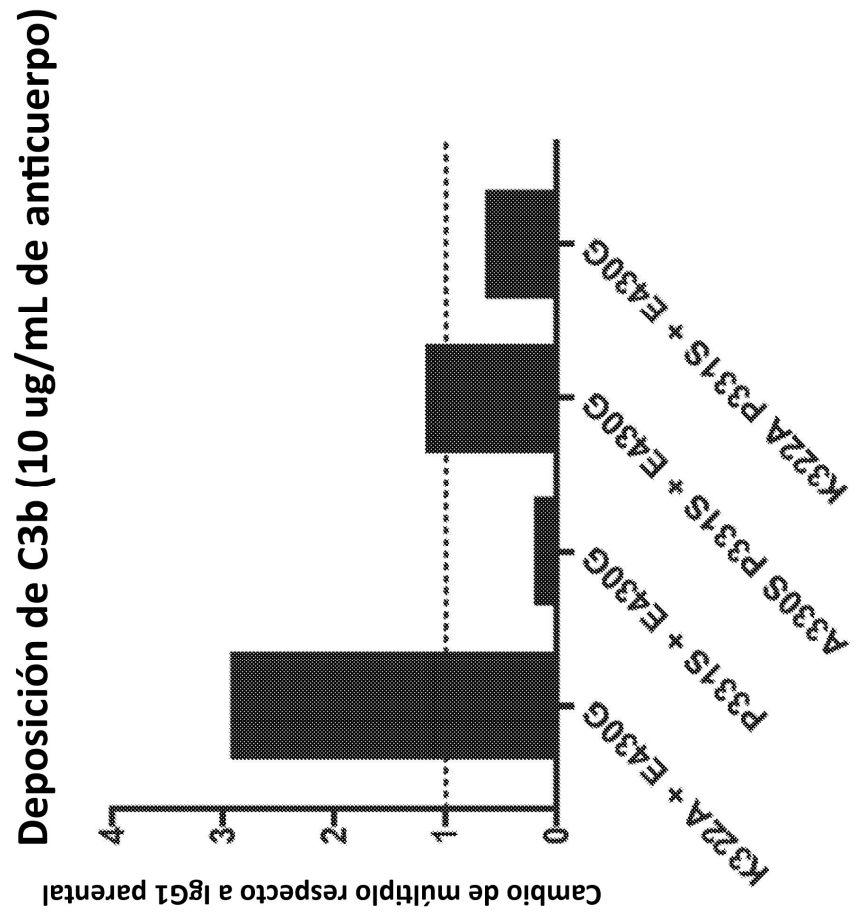


FIG. 2B

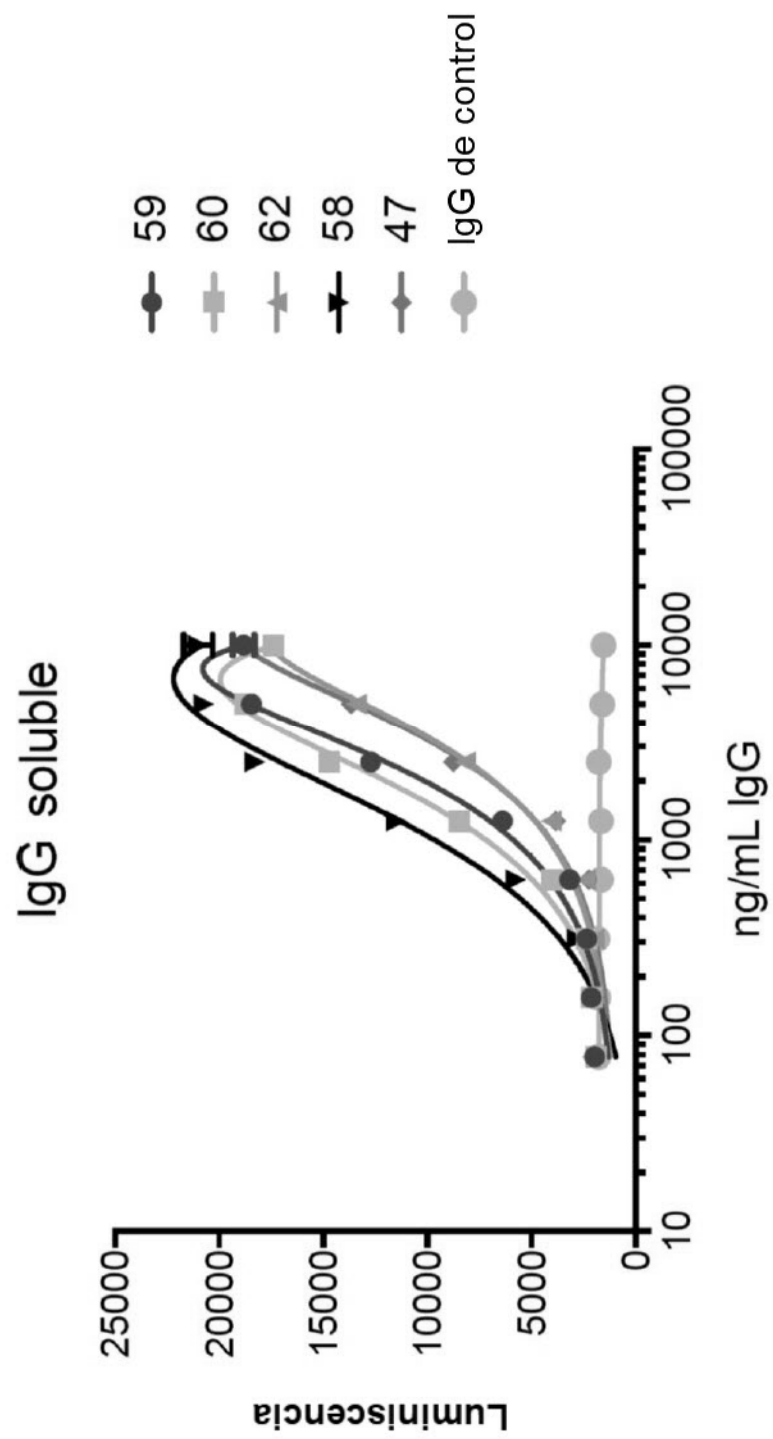


FIG. 3A

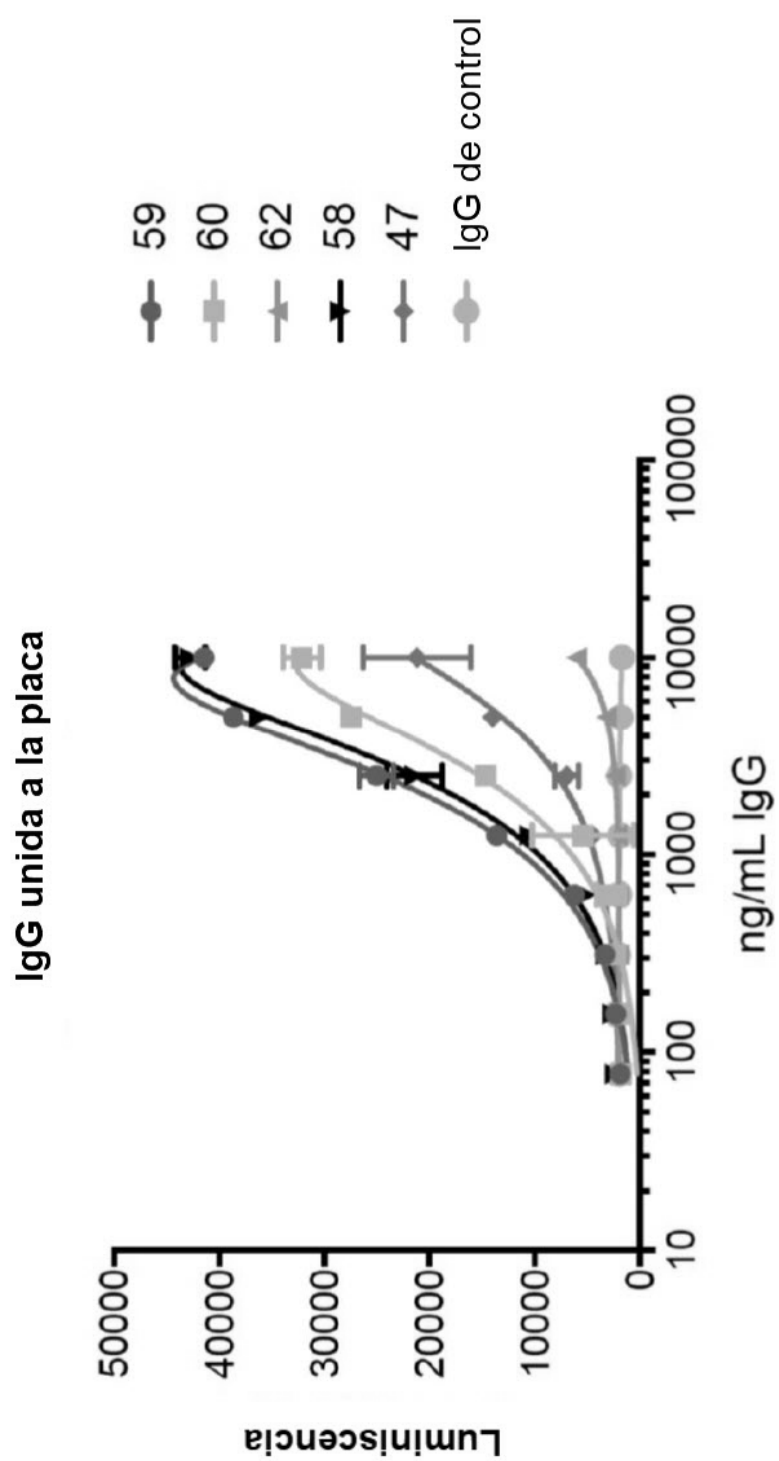


FIG. 3B

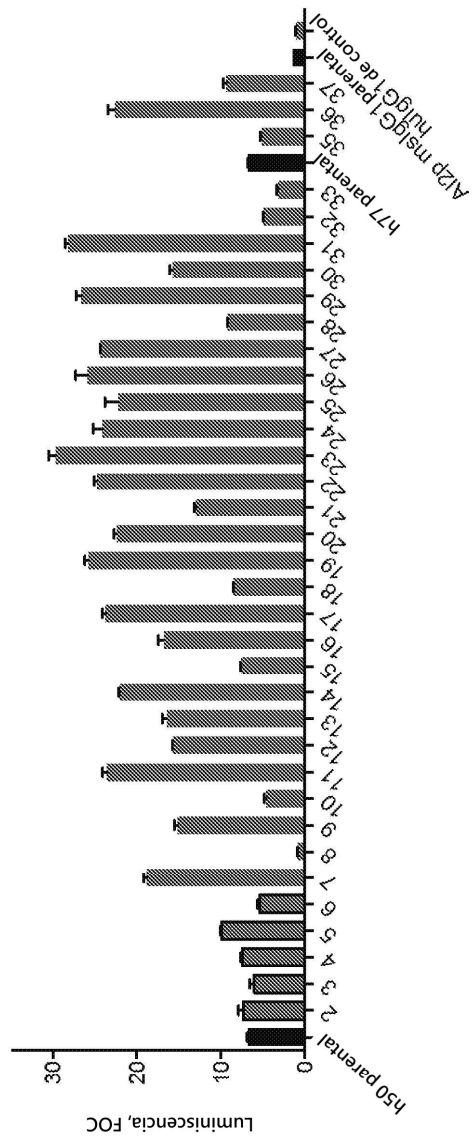


FIG. 3C

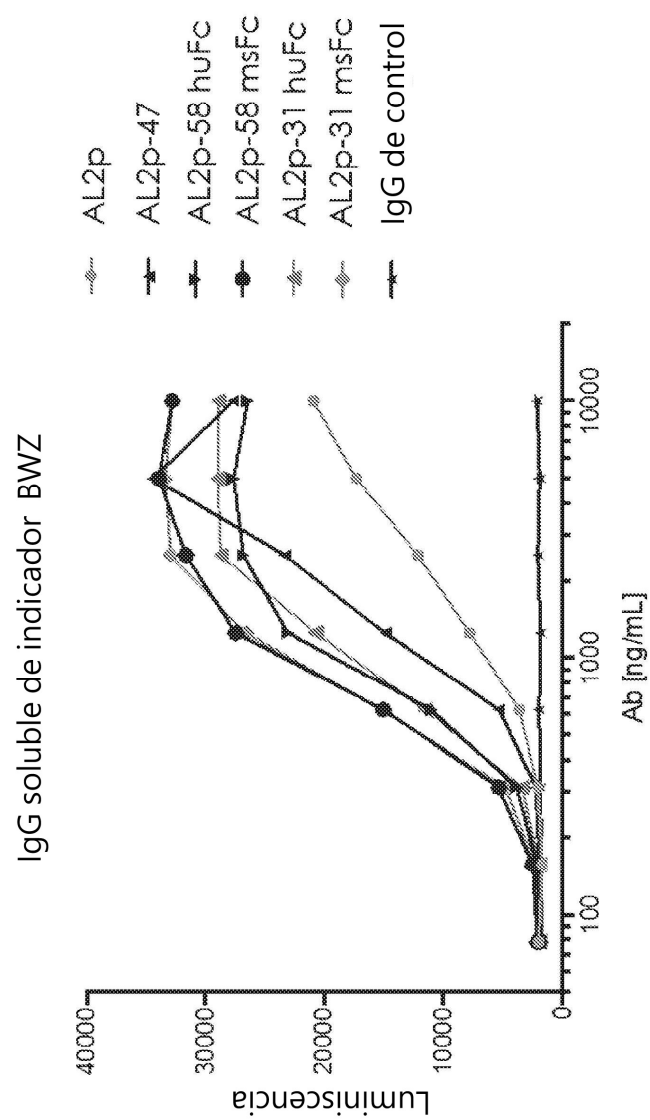


FIG. 4A

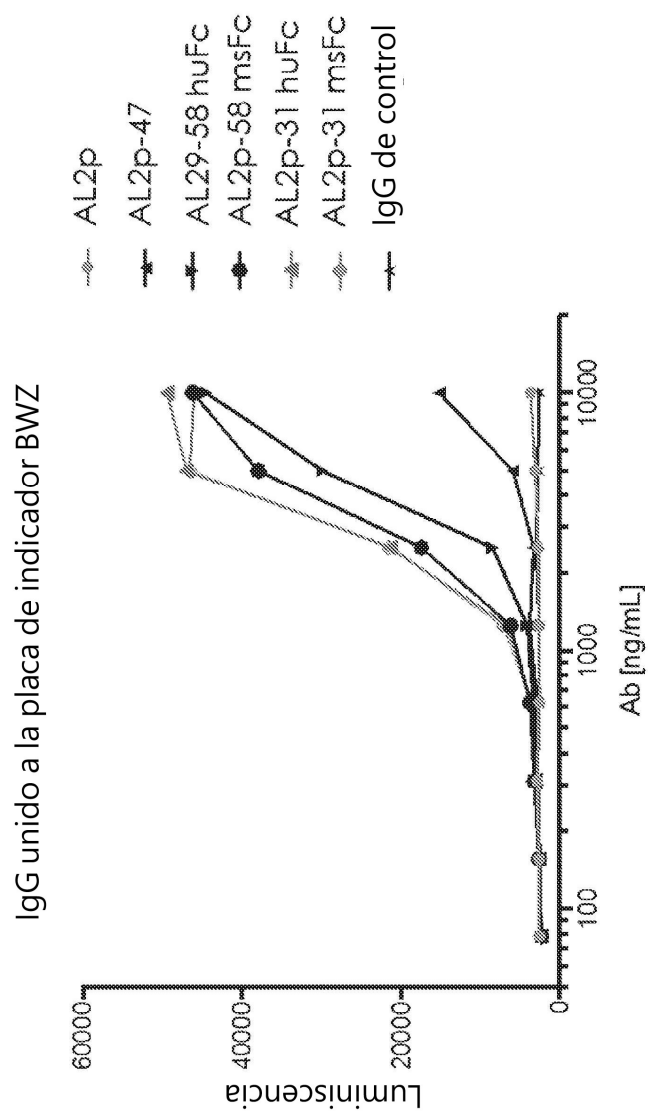


FIG. 4B



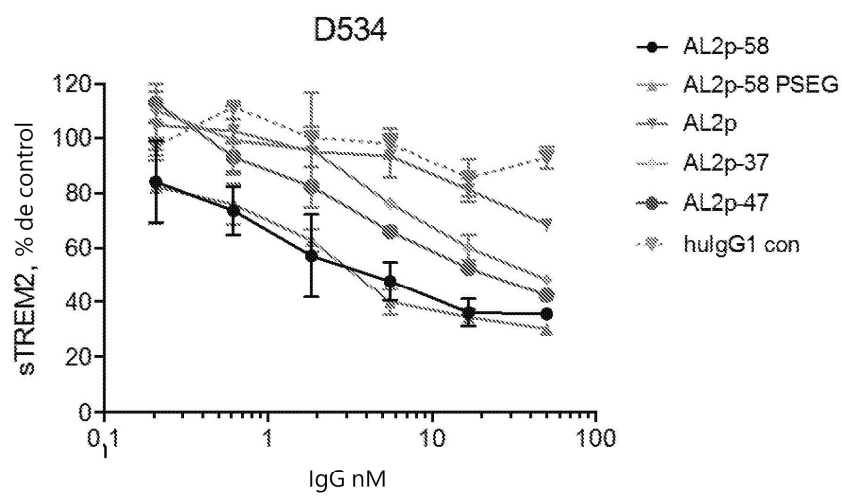


FIG. 5A

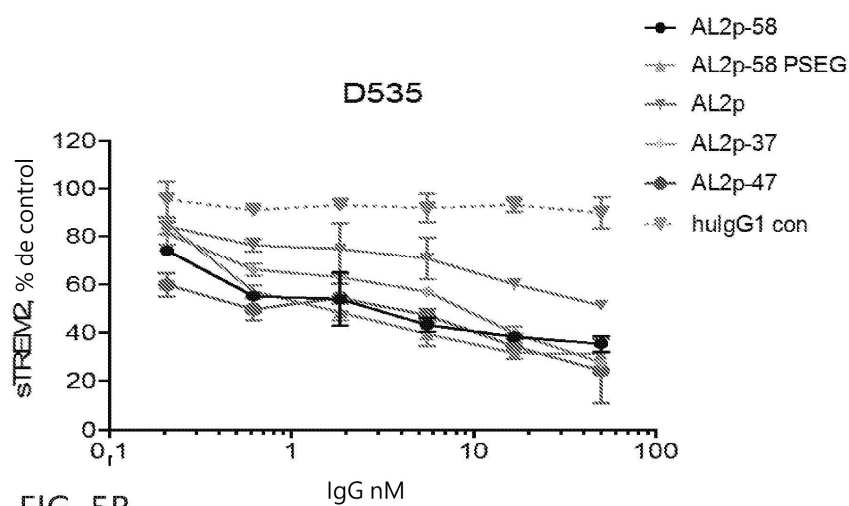


FIG. 5B

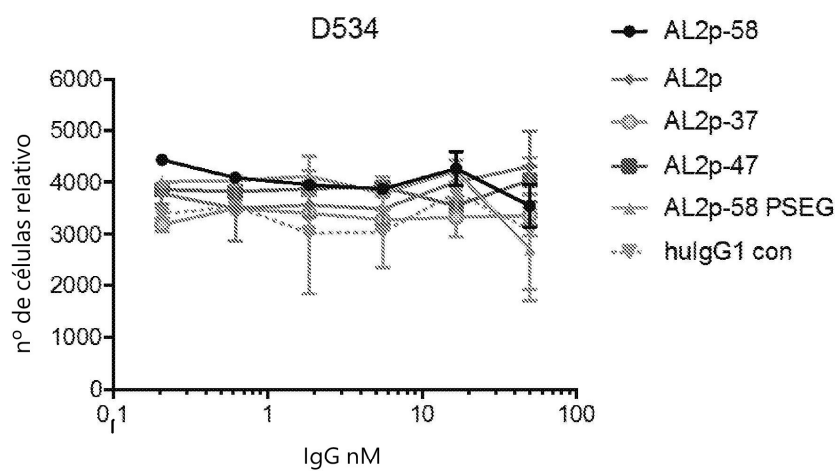


FIG. 6A

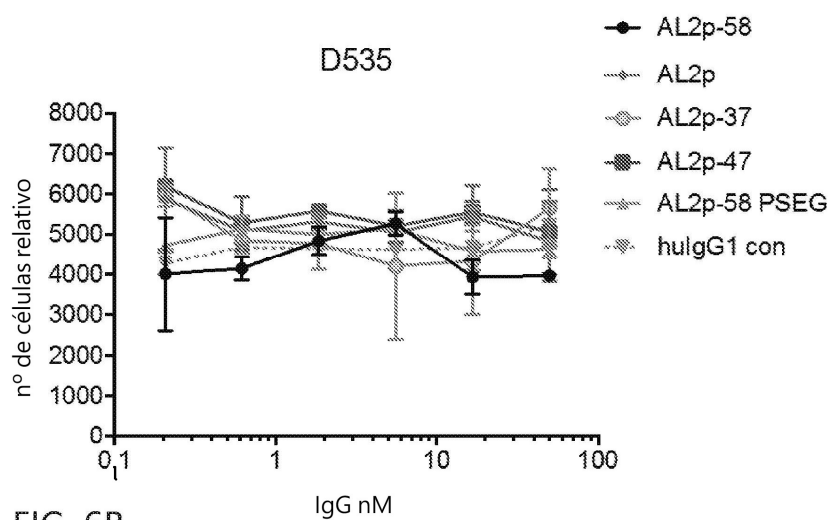


FIG. 6B

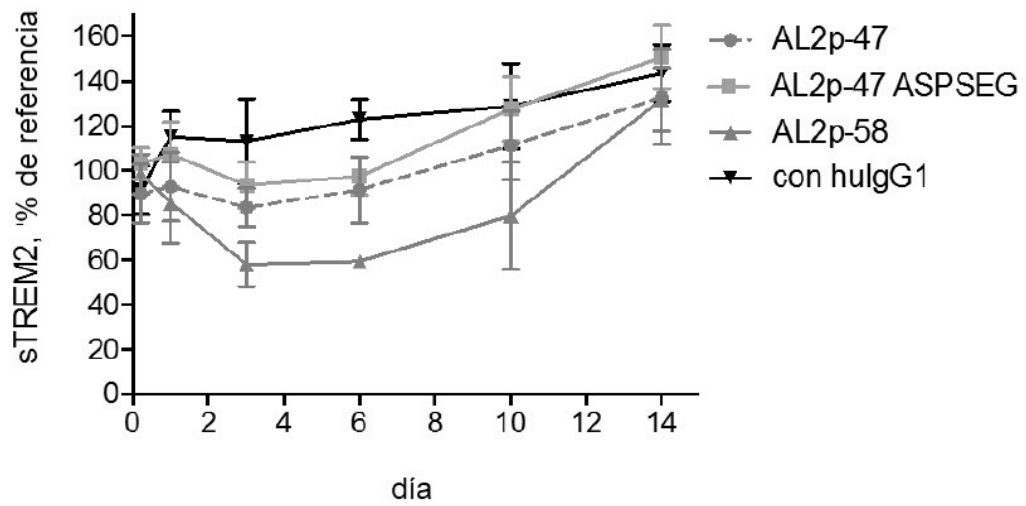


FIG. 7A

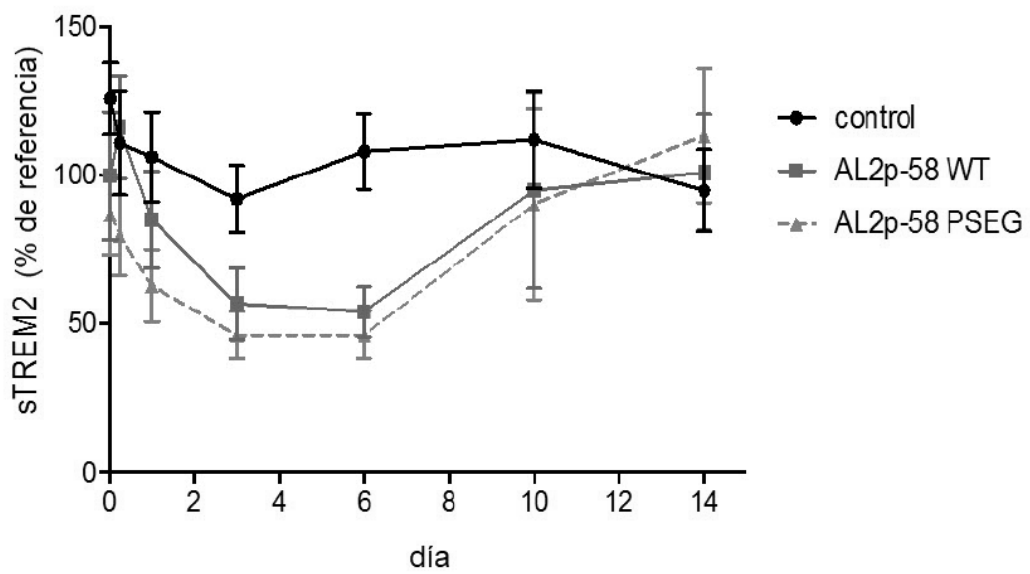


FIG. 7B

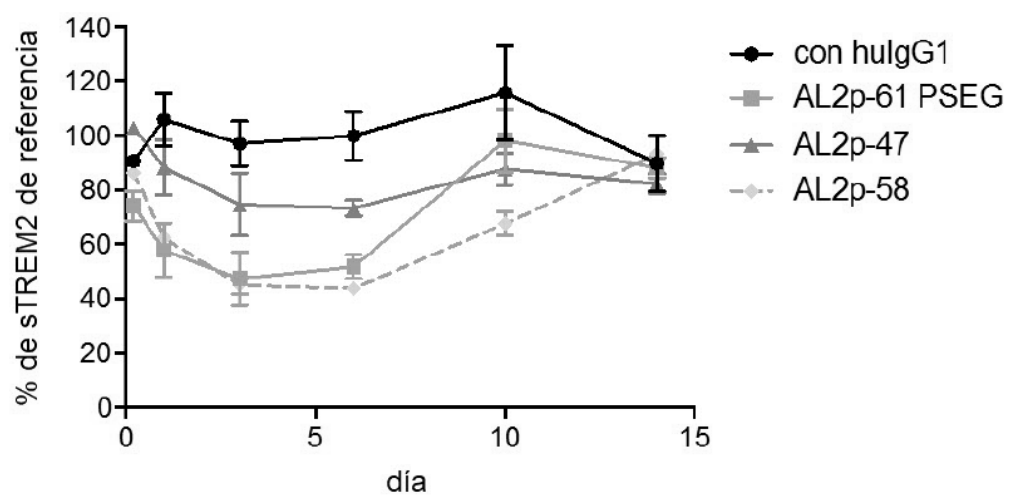


FIG. 7C

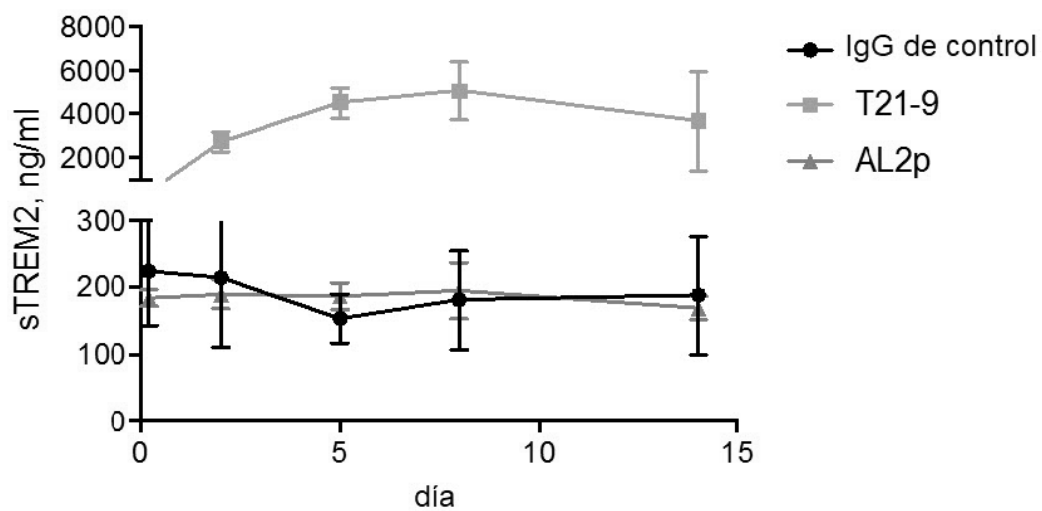


FIG. 7D

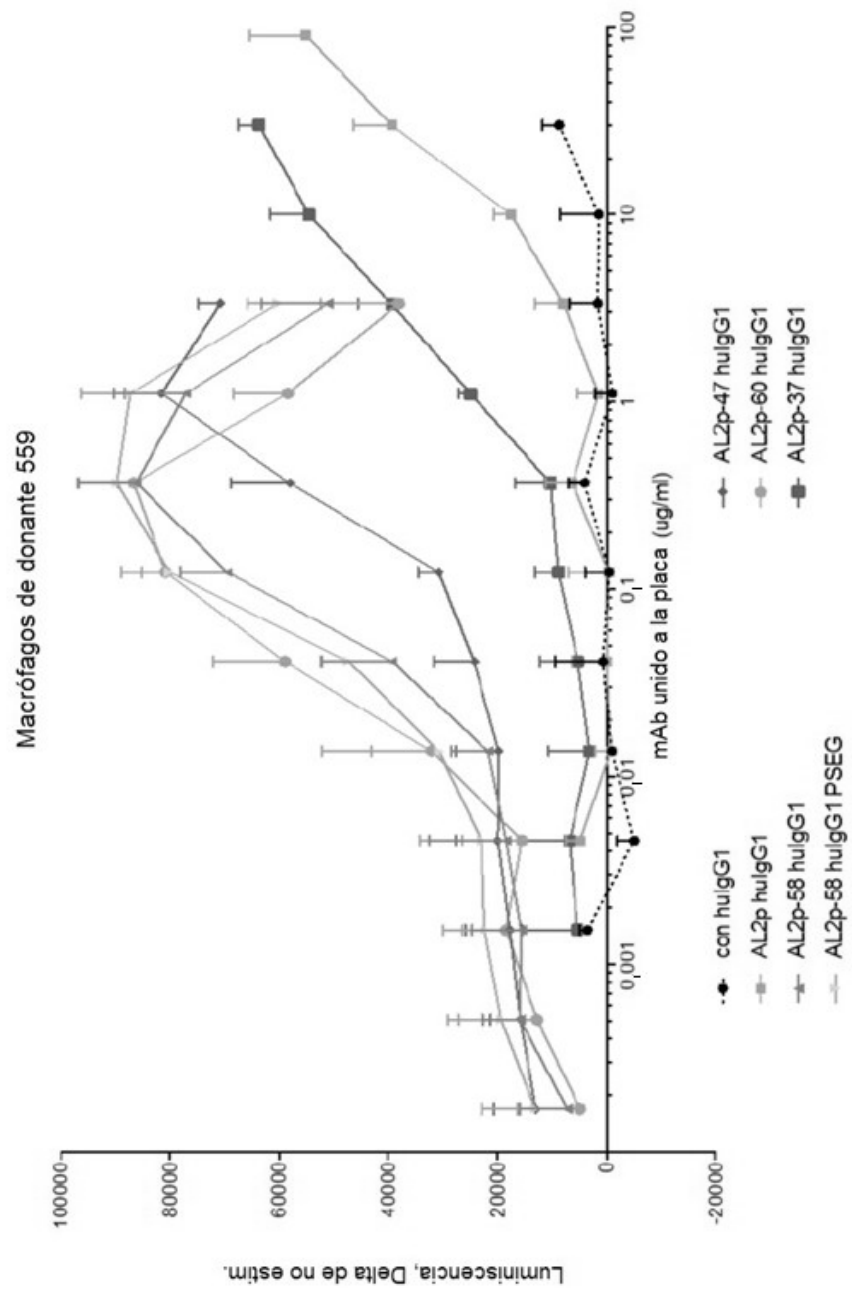


FIG. 8A

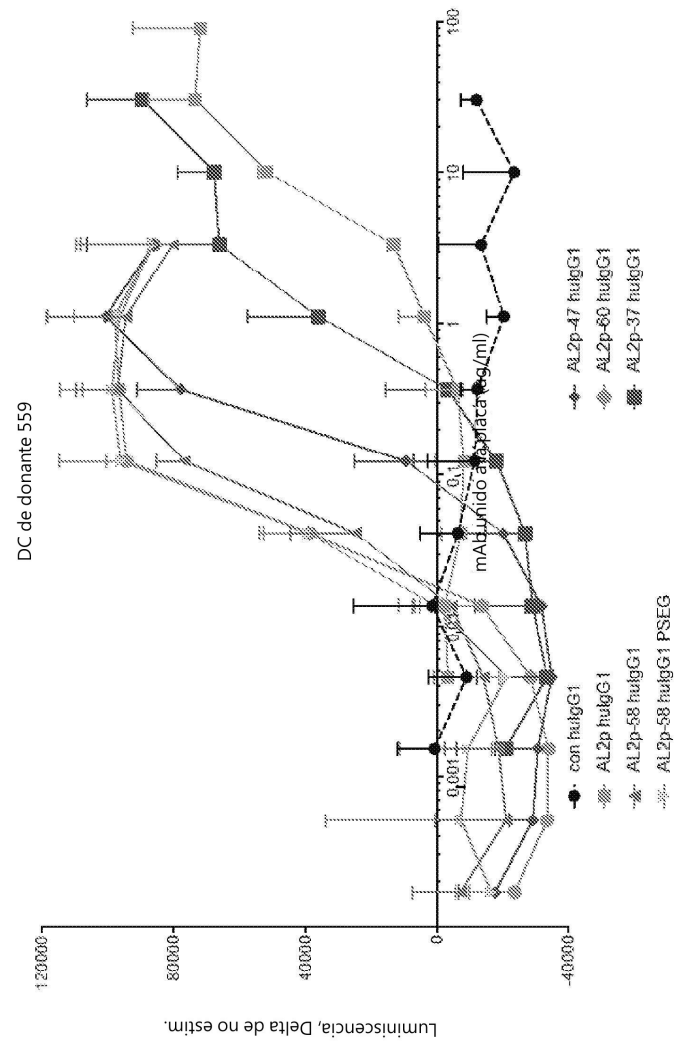


FIG. 8B

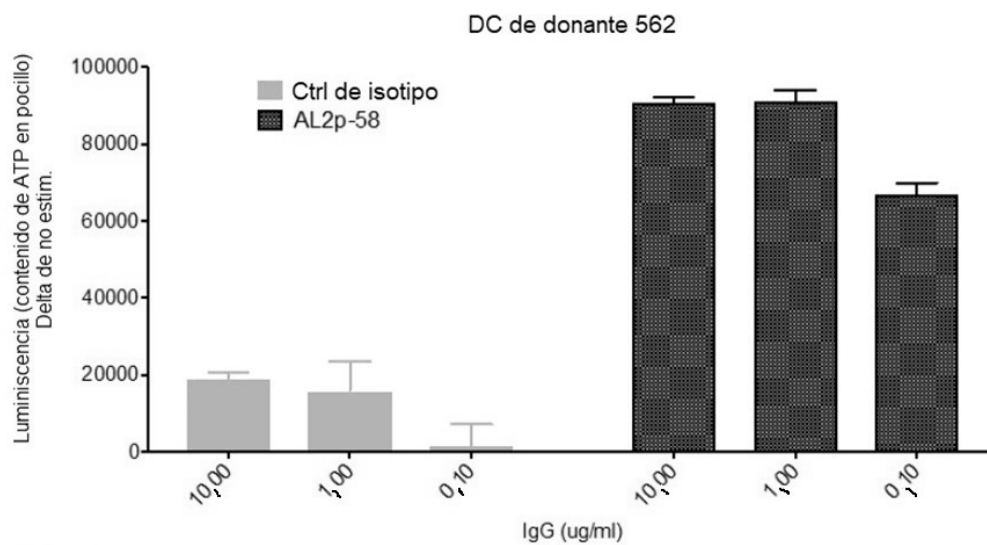


FIG. 8C

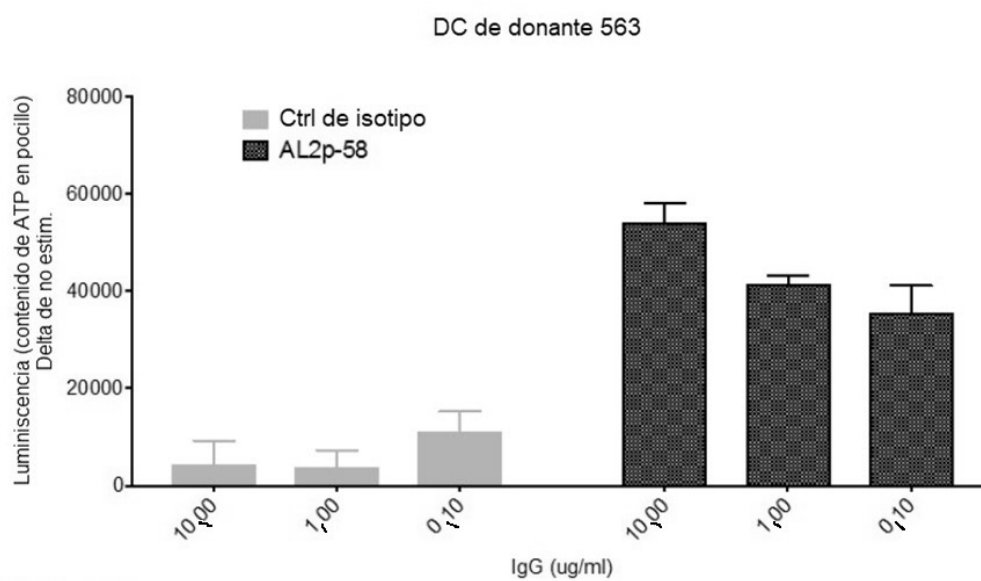


FIG. 8D

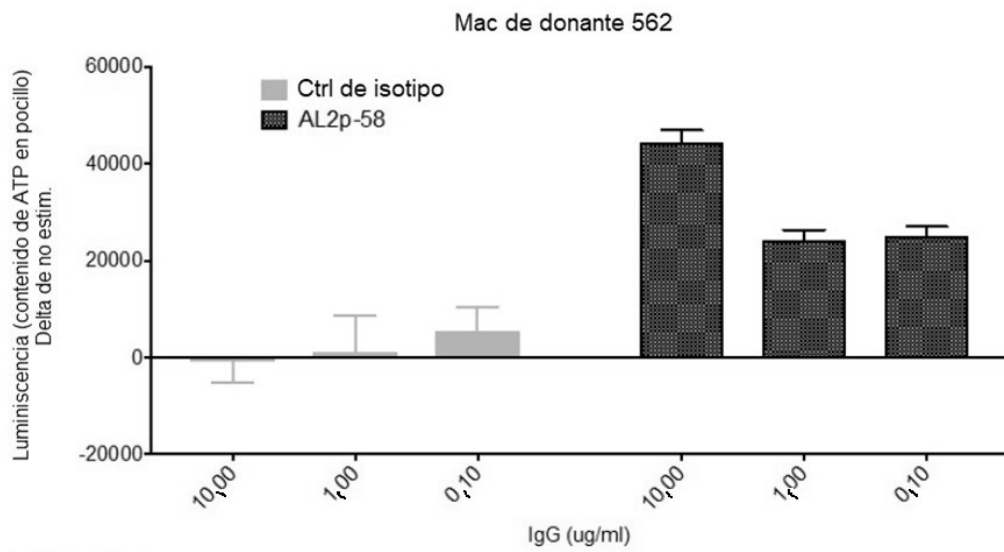


FIG. 8E

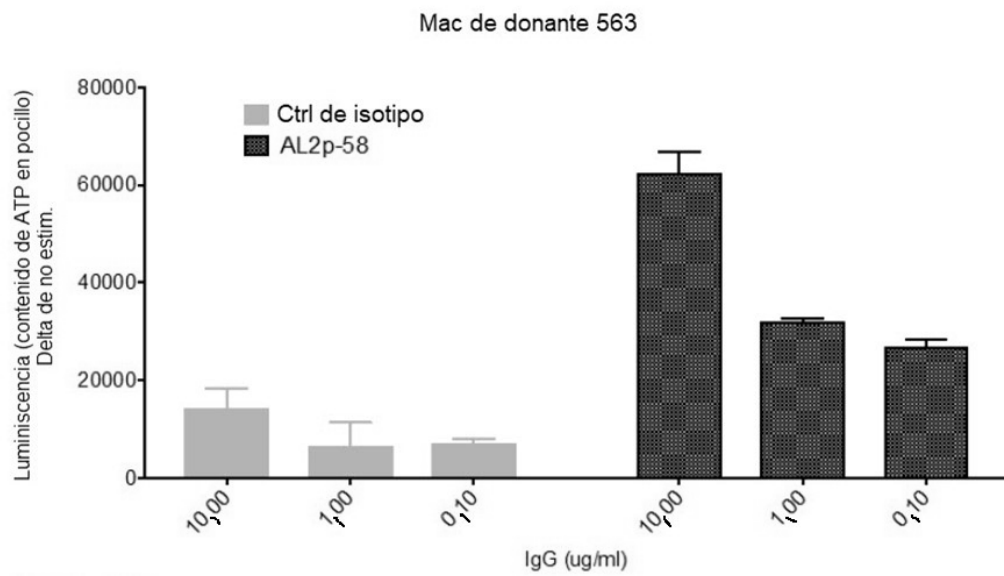


FIG. 8F



