



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0027855  
(43) 공개일자 2025년02월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/2803 (2013.01)  
A61P 25/28 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7005597(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년04월20일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7034297  
원출원일자(국제) 2018년04월20일  
심사청구일자 2021년04월20일
- (85) 번역문제출일자 2025년02월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/028691
- (87) 국제공개번호 WO 2018/195506  
국제공개일자 2018년10월25일
- (30) 우선권주장  
62/488,691 2017년04월21일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
압젠 인크  
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원  
압젠 센터 드라이브
- (72) 발명자  
폴츠 이안  
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타 28-5-에이, 원 압젠 센터 드라이브, 압  
젠 인크. 내  
삼바쉬반 철과  
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타 28-5-에이, 원 압젠 센터 드라이브, 압  
젠 인크. 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한얼

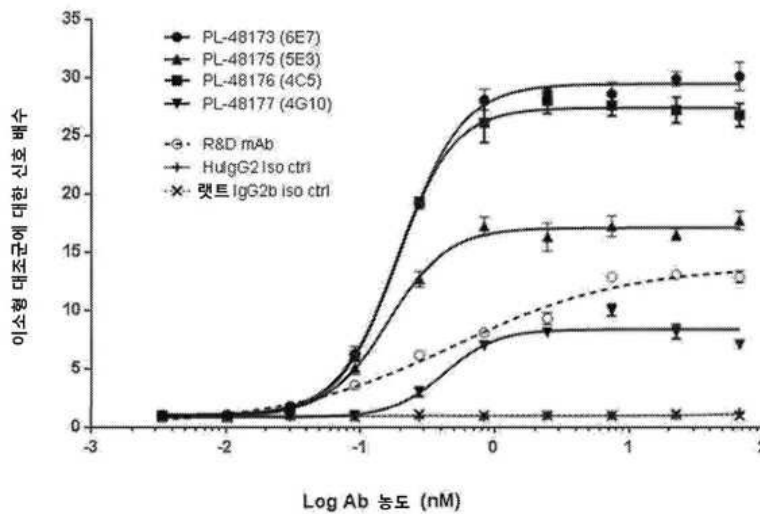
전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 TREM2 항원 결합 단백질 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 골수 세포 상에 발현된 인간 트리거링 수용체-2(TREM2)에 특이적으로 결합하고 이를 활성화시키는, 모노클로날 항체와 같은 항원 결합 단백질, 및 상기 항원 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 항원 결합 단백질의 Fc-매개된 가교결합의 부재 하에 골수 세포에서 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시킬 수 있다. 상기 항원 결합 단백질을 사용하여, TREM2 기능 상실과 관련된 병태, 예컨대 알츠하이머병 및 다발성 경화증을 치료 또는 예방하는 방법이 또한 기재되어 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)  
C07K 2317/21 (2013.01)  
C07K 2317/52 (2013.01)  
C07K 2317/75 (2013.01)  
C07K 2317/92 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/530,753 2017년07월10일 미국(US)  
62/580,400 2017년11월01일 미국(US)

(72) 발명자

**첸 어윈**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 암  
젠 인크. 내

**해리스 수지 미키**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 암  
젠 인크. 내

**톨레도 와샤비악 도라**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 암  
젠 인크. 내

**드라이버 이안**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 암  
젠 인크. 내

**루 다니엘**

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,  
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브, 암  
젠 인크. 내

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 작용제 항원 결합 단백질로서, 상기 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합제의 부재하에 EC50이 500 pM 미만인 TREM2-매개된 pSyk 수준을 증가시키는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합제의 부재하에 EC50이 300 pM 미만인 TREM2-매개된 pSyk 수준을 증가시키는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합제의 부재하에 EC50이 약 150 pM 내지 약 500 pM인 TREM2-매개된 pSyk 수준을 증가시키는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 50 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 10 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM1에 특이적으로 결합하지 않는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 상기 기준 항체는 하기를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질:

- (a) 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역;
- (b) 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역;
- (c) 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 또는
- (d) 서열 번호 56의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 119의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역.

**청구항 8**

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 작용제 항원 결합 단백질로서, 상기 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, CDRL1은 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; CDRL2는 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; CDRL3은 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; CDRH1은 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; CDRH2는 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하며; CDRH3은 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

CDRL1은 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 서열을 포함하며; CDRL2는 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 서열을 포함하며; CDRL3은 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 서열을 포함하며; CDRH1은 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 서열을 포함하며; CDRH2는 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 서열을 포함하며; CDRH3은 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 10**

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 11**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 54의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 85, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 54의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

상기 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 13**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 55의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 55의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

상기 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

상기 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 16**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 60의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 60, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 60의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

상기 돌연변이는 L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 18**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 61의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 56, 57, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 61의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

상기 돌연변이는 N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 돌연변이는 N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 21**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 62의 서열 또는 아미노산 위치 36, 46, 61, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 62의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 22**

제21항에 있어서,

상기 돌연변이는 F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 23**

제22항에 있어서,

상기 돌연변이는 F36Y, K61R, P100Q, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 24**

제10항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호 52의 서열 또는 아미노산 위치 91에 돌연변이를 갖는 서열 번호 52의 서열을

포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

상기 돌연변이는 F91V, F91I, F91T, F91L, 또는 F91D인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 26**

제25항에 있어서,

상기 돌연변이는 F91V인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 27**

제8항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 28**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 117의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를 갖는 서열 번호 117의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

상기 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 30**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 118의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를 갖는 서열 번호 118의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 31**

제30항에 있어서,

상기 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 32**

제31항에 있어서,

상기 돌연변이는 M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 33**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 123의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 27, 55, 56, 57, 58, 105, 및/또

는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 123의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 34**

제33항에 있어서,

상기 돌연변이는 H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 35**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 124의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 55, 56, 57, 58, 105, 및/또는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 124의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 36**

제35항에 있어서,

상기 돌연변이는 D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

상기 돌연변이는 D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 38**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 125의 서열 또는 하나 이상의 아미노산 위치 43, 76, 85, 99, 100, 및/또는 116에 돌연변이를 갖는 서열 번호 125의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 39**

제38항에 있어서,

상기 돌연변이는 L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 40**

제39항에 있어서,

상기 돌연변이는 L43Q, I76T, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 41**

제27항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호 115의 서열 또는 아미노산 위치 62 및/또는 63에 돌연변이를 갖는 서열 번호 115의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 42**

제41항에 있어서,

상기 돌연변이는 D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합

단백질.

**청구항 43**

제42항에 있어서,

상기 돌연변이는 D62E, D62Q, S63A, 또는 이들의 조합인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 44**

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 작용제 항원 결합 단백질로서, 상기 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, CDRL1은 서열 번호 16의 서열을 포함하며, CDRL2는 서열 번호 139의 서열을 포함하며, CDRL3은 서열 번호 140의 서열을 포함하며, CDRH1은 서열 번호 85의 서열을 포함하며, CDRH2는 서열 번호 141의 서열을 포함하며, CDRH3은 서열 번호 142의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 45**

제44항에 있어서,

CDRL1은 서열 번호 16의 서열을 포함하며, CDRL2는 서열 번호 26 및 143 내지 147로부터 선택된 서열을 포함하며, CDRL3은 서열 번호 43 및 148 내지 152로부터 선택된 서열을 포함하며, CDRH1은 서열 번호 85의 서열을 포함하며, CDRH2는 서열 번호 91 및 170 내지 175로부터 선택된 서열을 포함하며, 및 CDRH3은 서열 번호 176 내지 179로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 46**

제44항 또는 제45항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 47**

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 48**

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 작용제 항원 결합 단백질로서, 상기 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, CDRL1은 서열 번호 284의 서열을 포함하며, CDRL2는 서열 번호 285의 서열을 포함하며, CDRL3은 서열 번호 286의 서열을 포함하며, CDRH1은 서열 번호 287의 서열을 포함하며, CDRH2는 서열 번호 288의 서열을 포함하며, CDRH3은 서열 번호 289의 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 49**

제48항에 있어서,

CDRL1은 서열 번호 16, 290, 및 291로부터 선택된 서열을 포함하고, CDRL2는 서열 번호 28, 292, 및 293으로부터 선택된 서열을 포함하고, CDRL3은 서열 번호 43, 294, 및 271로부터 선택된 서열을 포함하고, CDRH1은 서열 번호 85 또는 서열 번호 302의 서열을 포함하며, CDRH2는 서열 번호 91 또는 서열 번호 303의 서열을 포함하며, CDRH3은 서열 번호 107 및 304 내지 306으로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 50**

제48항 또는 제49항에 있어서,

상기 경쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 51**

제48항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 중쇄 가변 영역은 (i) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 작용제 항원 결합 단백질이 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 53**

제52항에 있어서,

상기 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편은 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 또는 완전 인간 항체 또는 이의 결합 단편인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 54**

제52항 또는 제53항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 항체인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 55**

제54항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 인간 IgG2 항체인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 56**

제55항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 C131S 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 57**

제55항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 경쇄내에 EU 넘버링에 따른 C214S 돌연변이를 포함하고, 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 C220S 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 58**

제54항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 인간 IgG1 항체인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 59**

제58항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 비당화 인간 IgG1 항체인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 60**

제59항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 N297에 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 61**

제60항에 있어서,

상기 돌연변이는 N297G인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 62**

제60항 또는 제61항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 R292C 및 V302C 돌연변이를 추가로 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 63**

제52항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역 및 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역을 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 64**

제63항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 아미노산 위치 N297에 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 65**

제64항에 있어서,

상기 돌연변이는 N297G인, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 66**

제64항 또는 제65항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 R292C 및 V302C 돌연변이를 추가로 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 67**

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 C131S 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 68**

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 모노클로날 항체가 그의 경쇄내에 EU 넘버링에 따른 C214S 돌연변이를 포함하고, 그의 중쇄내에 EU 넘버링에 따른 C220S 돌연변이를 포함하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 69**

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질로서, 상기 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기서:

- (a) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 326의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 327의 아미노산 서열을 갖거나;
- (b) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 328의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 329의 아미노산 서열을 갖거나;
- (c) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 330의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 331의 아미노산 서열을 갖거나; 또는
- (d) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 332의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 333의 아미노산 서열을 가지는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 70**

제69항에 있어서,

- (a) 상기 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 335의 아미노산 서열을 갖거나;
- (b) 상기 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 336의 아미노산 서열을 갖거나;
- (c) 상기 경쇄는 서열 번호 337의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 338의 아미노산 서열을 갖거나;
- (d) 상기 경쇄는 서열 번호 339의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 340의 아미노산 서열을 갖거나; 또는
- (e) 상기 경쇄는 서열 번호 341의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 342의 아미노산 서열을 가지는, 단리된 작용제 항원 결합 단백질.

**청구항 71**

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 작용제 항원 결합 단백질 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 72**

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 작용제 항원 결합 단백질을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드.

**청구항 73**

제72항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 발현 벡터.

**청구항 74**

제73항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

**청구항 75**

인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 작용제 항원 결합 단백질을 제조하는 방법으로서, 제74항의 숙주 세포를 항원 결합 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 배양하는 단계; 및 배양 배지 또는 숙주 세포로부터 상기 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 76**

치료를 필요로 하는 환자에서 대식세포 또는 미세아교 세포의 생존 또는 증식을 증가시키는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 작용제 항원 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 77**

치료를 필요로 하는 환자에서 인간 TREM2의 기능 상실과 관련된 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기

환자에게 유효량의 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 작용제 항원 결합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 78**

제77항에 있어서,

상기 병태는 알츠하이머병, 나수-하코라병(Nasu-Hakola disease), 전두측두엽 치매, 다발성 경화증, 프리온 질병(prion disease), 또는 뇌졸중인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 바이오약학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 골수 세포 상에 발현된 인간 트리거링 수용체-2(TREM2)에 특이적으로 결합하고 이를 활성화시키는 항체와 같은 항원 결합 단백질, 상기 항원 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기 항원 결합 단백질의 생성 및 사용 방법에 관한 것이다.

[0002] ASCII 텍스트 파일 형태의 서열 목록 제출

[0003] ASCII 텍스트 파일 형태의 다음 제출의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태(CRF)(파일명: A-2129-WO-PCT\_Sequence\_Listing\_ST25, 생성일: 2018년 4월 18일, 크기: 285,044 바이트).

**배경 기술**

[0004] TREM2는 대식세포, 수지상 세포 및 미세아교 세포를 포함하는 골수 계통의 세포에서 발현되는 수용체의 Ig 수퍼패밀리의 일원이다(Schmid *et al.*, Journal of Neurochemistry, Vol. 83: 1309-1320, 2002; Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003; Kiialainen *et al.*, Neurobiology of Disease, Vol. 18: 314-322, 2005). TREM2는 짧은 세포내 도메인을 갖는 고아 면역 수용체이며, 어댑터 단백질 DAP12를 통해 신호전달함으로써 기능하고, 이의 세포질 도메인은 ITAM 모티프를 포함한다(Bouchon *et al.*, The Journal of Experimental Medicine, Vol. 194: 1111-1122, 2001). TREM2의 활성화, DAP12의 ITAM 모티프 내의 티로신 잔기는 키나제의 Src 계열에 의해 인산화되어, SH2 도메인을 통해 티로신 키나제-사슬 관련 단백질 70(ZAP70) 및 비장 티로신 키나제(Syk)에 대한 도킹 부위를 제공한다(Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003; Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., Vol. 7: 420-427, 2016). ZAP70 및 Syk 키나제는 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K), 단백질 키나제 C(PKC), 세포외 조절된 키나제(ERK)를 포함하는 여러 다운스트림 신호전달 캐스케이드의 활성화, 및 세포내 칼슘의 상승을 유도한다(Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003; Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., Vol. 7: 420-427, 2016).

[0005] TREM2는 식균 작용, 증식, 생존 및 염증성 사이토카인 생산의 조절을 포함하는, 여러 골수 세포 과정에 연루되어 있다(Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., Vol. 7: 420-427, 2016). 지난 몇 년 동안, TREM2는 여러 질병과 관련이 있다. 예를 들어, TREM2 및 DAP12 둘 다에서의 돌연변이는 상염색체 열성 장애 나수-하코라병(Nasu-Hakola Disease)과 관련이 있으며, 이는 뼈 낭종, 근육 소모 및 탈수초화 표현형으로 특징화된다(Guerreiro *et al.*, New England Journal of Medicine, Vol. 368: 117-127, 2013). 보다 최근에, TREM2 유전자의 변이체는 알츠하이머 병(AD) 및 전두측두엽 치매를 포함하는 다른 형태의 치매에 대한 위험 증가와 관련이 있다(Jonsson *et al.*, New England Journal of Medicine, Vol. 368: 107-116, 2013; Guerreiro *et al.*, JAMA Neurology, Vol. 70:78-84, 2013; Jay *et al.*, Journal of Experimental Medicine, Vol. 212: 287-295, 2015). 특히, R47H 변이체는 게놈-전체 연구에서 ApoE의 알츠하이머병과의 강력한 유전적 연관성에 이어, 2.3의 전체 조정된 승산 비(모든 연령의 개체군)를 갖는 후발성 AD 위험 증가와 관련이 있는 것으로 확인되었다. R47H 돌연변이는 TREM2 단백질의 세포외 Ig V-세트 도메인에 상주하며, 세포자멸 세포 및, 질병과 관련된 기능 상실을 시사하는, Abeta의 지질 결합 및 흡수에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Wang *et al.*, Cell, Vol. 160: 1061-1071, 2015; Yeh *et al.*, Neuron, Vol. 91: 328-340, 2016). 또한, R47H 돌연변이의 유무에 관계없이 AD 환자의 뇌의 사후 비교는 돌연변이의 담체에 대한 새로운 미세아교 장벽 기능손실을 지지하며, R47H 담체 미세아교 세포는 플라크를 압축하고 그의 확산을 제한하는 능력의 감소를 추정적으로 입증한다(Yuan *et al.*, Neuron, Vol. 90: 724-739, 2016). 프리온 질환, 다발성 경화증 및 뇌졸중의 동물 모델에서 미세신경증의 손상이 보고되었으며, 이는 TREM2가 중추 신경계의 병리 또는 손상에 반응하여 미세신경증을 지지하는데 중요한 역

할을 할 수 있음을 시사한다(Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., Vol. 7: 420-427, 2016).

[0006] TREM2 활성의 결손이 대식세포 및 미세아교 세포 기능에 영향을 미치고 특정 신경퇴행성 장애와 관련됨을 나타내는 데이터의 관점에서, TREM2-매개된 기능을 유도하거나 향상시킬 수 있는 치료 분자가 당 업계에 필요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명은 추가적인 가교결합 필요없이 인간 TREM2에 특이적으로 결합하고, 이를 활성화시키는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)의 설계 및 생성에 부분적으로 기초한다. 본 발명의 작용제 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 응집, 클러스터링 및/또는 Fc-매개 가교결합의 부재하에 골수 세포에서 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시킬 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 발명은 인간 TREM2에 특이적으로 결합하고 하나 이상의 TREM2-매개된 기능을 유도 또는 활성화시키는 단리된 작용제 항원 결합 단백질을 제공한다.

[0008] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 TREM2를 발현하는 세포에서 가교결합체의 부재하에 인산화된 Syk(pSyk) 수준을 증가시킨다. 세포는 단핵구, 수지상 세포, 미세아교 세포 및 대식세포를 포함하는 골수 계통의 세포일 수 있다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합체는 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 500 pM 미만인 TREM2-발현 세포에서 pSyk 수준을 증가시킨다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합체는 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 300 pM 미만인 TREM2-발현 세포에서 pSyk 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합체는 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 약 150 pM 내지 약 500 pM 인 TREM2-발현 세포에서의 pSyk 수준을 증가시킨다.

[0009] TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 예를 들어 50 nM 미만, 25 nM 미만, 10 nM 미만, 또는 5 nM 미만의 평형 해리 상수(K<sub>d</sub>)로, 인간 TREM2(서열 번호 1) 또는 인간 TREM2의 세포외 도메인(ECD)(예를 들어, 서열 번호 2에 제시된 ECD)에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM1과 같은 다른 TREM 단백질과 교차-반응하지 않는다. 따라서, 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM1(서열 번호 4)에 특이적으로 결합하지 않는다.

[0010] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 항체(예를 들어, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A 및 3B에 열거된 항체)와 경쟁할 수 있다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 56의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 119의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0011] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 경쇄 및 중쇄 가변 영역 또는 CDR은 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 항체 또는 이의 변이체일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL1; 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL2; 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL3; 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH1; 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH2; 및 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH3을 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열을 포함하는

경쇄 가변 영역 및 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 54의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 117의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 55의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 118의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 60의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 123의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 항체로부터의 경쇄 가변 영역으로부터 유래된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일, 적어도 91% 동일, 적어도 92% 동일, 적어도 93% 동일, 적어도 94% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 13 내지 18에 제시된 임의의 조작된 항-TREM2 항체 변이체로부터의 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 85, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 54의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 55의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 60, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 60의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서 돌연변이는 L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 56, 57, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 돌연변이는 N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합일 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 36, 46, 61, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 F36Y, K61R, P100Q, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 91에 돌연변이를 갖는 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 이는 F91V, F91I, F91T, F91L, 또는 F91D로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 F91V이다.

[0014] 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 항체로부터의 중쇄 가변 영역으로부터 유래된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일, 적어도 91% 동일, 적어도 92% 동일, 적어도 93% 동일, 적어도 94% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다. 예를 들어, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 13 내지 18에 제시된 임의의 조작된 항-TREM2 항체 변이체로부터의 중쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를 갖는 서열 번호 117의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를 갖는 서열 번호 118의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V,

D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 27, 55, 56, 57, 58, 105, 및/또는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 123의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 55, 56, 57, 58, 105, 및/또는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서 돌연변이는 D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 43, 76, 85, 99, 100, 및/또는 116에 돌연변이를 갖는 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 L43Q, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 62 및/또는 63에 돌연변이를 갖는 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 돌연변이는 D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 D62E, D62Q, S63A, 또는 이들의 조합이다.

[0015] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 변이체의 하나 이상의 CDR을 포함한다. 예를 들어, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 2A, 2B, 3A, 3B, 및 19에 제시된 항-TREM2 항체 변이체의 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 개선된 결합 친화도를 갖는 항-TREM2 항체 변이체의 하나 이상의 CDR을 포함한다. 상기 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 서열을 포함하는 CDRL1; CDRL2 공통 서열을 포함하는 CDRL2; CDRL3 공통 서열을 포함하는 CDRL3; 서열 번호 85의 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 공통 서열을 포함하는 CDRH2; 및 CDRH3 공통 서열을 포함하는 CDRH3을 포함한다. 일 실시형태에서, CDRL2 공통 서열은  $X_1ASSX_2QX_3$  (서열 번호 139)이며, 여기서  $X_1$ 은 A 또는 G이며;  $X_2$ 는 L 또는 R이며;  $X_3$ 은 N, K, R, L, 또는 T이다. 관련 실시형태에서, CDRL3 공통 서열은  $X_1QADX_2X_3PX_4T$  (서열 번호 140)이며, 여기서  $X_1$ 은 Q 또는 G이며;  $X_2$ 는 S 또는 R이며;  $X_3$ 은 F, L, 또는 Y이며;  $X_4$ 는 R 또는 H이다. 상기 및 다른 실시형태에서, CDRH2 공통 서열은  $X_1IYPGSDX_2RX_3X_4PX_5FQX_6$  (서열 번호 141)이며, 여기서  $X_1$ 은 I 또는 T이며;  $X_2$ 는 T 또는 V이며;  $X_3$ 은 Y 또는 L이며;  $X_4$ 는 S 또는 A이며;  $X_5$ 는 S, G, 또는 E이며;  $X_6$ 은 G 또는 D이다. CDRH3 공통은  $X_1RTFYDYSSDYX_2DY$  (서열 번호 142)이고, 여기서  $X_1$ 은 Q, G, S, 또는 M이며;  $X_2$ 는 F 또는 S이다. 추가 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRL2는 서열 번호 26 및 143 내지 147로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 추가 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRL3은 서열 번호 43 및 148 내지 152로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRH2는 서열 번호 91 및 170 내지 175로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRH3은 서열 번호 176 내지 179로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다.

[0016] 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 감소된 결합 친화도를 갖는 항-TREM2 항체 변이체의 하나 이상의 CDR을 포함한다. 상기 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1 공통 서열을 포함하는 CDRL1; CDRL2 공통 서열을 포함하는 CDRL2; CDRL3 공통 서열을 포함하는 CDRL3; CDRH1 공통 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 공통 서열을 포함하는 CDRH2; 및 CDRH3 공통 서열을 포함하는 CDRH3을 포함한다. 일 실시형태에서, CDRL1 공통 서열은  $X_1ASQGISX_2WLA$  (서열 번호 284)이며, 여기서  $X_1$ 은 R 또는 A이며;  $X_2$ 는 S 또는 R이다. 관련 실시형태에서, CDRL2 공통 서열은  $X_1AX_2SLQN$  (서열 번호 285)이며, 여기서  $X_1$ 은 A 또는 S이며;  $X_2$ 는 S 또는 G이다. 다른 관련 실시형태에서, CDRL3 공통 서열은  $QQAX_1SFPX_2T$  (서열 번호 286)이며, 여기서  $X_1$ 은 D 또는 V이며;  $X_2$ 는 R 또는 L이다. 상기 및 다른 실시형태에서, CDRH1 공통 서열은  $SX_1WIA$  (서열 번호 287)이며, 여기서  $X_1$ 은 Y 또는 E이다. 관련 실시형태에서, CDRH2 공통 서열은  $IYYPX_1DSDTRYSPSFQ$  (서열 번호 288)이며, 여기서  $X_1$

은 G 또는 S이다. CDRH3 공통은 QRX<sub>1</sub>FX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DSSDYFDY(서열 번호 289)일 수 있으며, 여기서 X<sub>1</sub>은 T 또는 G이며; X<sub>2</sub>는 Y 또는 R이며; X<sub>3</sub>은 Y 또는 G이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRL1은 서열 번호 16, 290, 및 291로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRL2는 서열 번호 28, 292, 및 293으로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 추가의 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRL3은 서열 번호 43, 294, 및 271으로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRH1은 서열 번호 85 또는 서열 번호 302의 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRH2는 서열 번호 91 또는 서열 번호 303의 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 CDRH3은 서열 번호 107 및 304 내지 306으로부터 선택되는 서열을 포함할 수 있다.

[0017] 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 2A, 2B, 3A, 3B, 및 19에 제시된 임의의 항-TREM2 변이체 항체로부터의 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 61, 153 내지 162, 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일, 적어도 91% 동일, 적어도 92% 동일, 적어도 93% 동일, 적어도 94% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다. 상기 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 124, 180 내지 190, 및 307 내지 312로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일, 적어도 91% 동일, 적어도 92% 동일, 적어도 93% 동일, 적어도 94% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함한다.

[0018] 상기 기재된 실시형태를 포함하여 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항체 또는 이의 결합 단편, 바람직하게는 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편은 키메라 항체 또는 이의 결합 단편이다. 다른 실시형태에서, 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편은 인간화 항체 또는 이의 결합 단편이다. 또 다른 실시형태에서, 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편은 완전 인간 항체 또는 이의 결합 단편이다. 모노클로날 항체는 임의의 이소형, 예컨대 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다. 하나의 특정 실시형태에서, 모노클로날 항체는 인간 IgG1 항체이다. 또 다른 특정 실시형태에서, 모노클로날 항체는 인간 IgG2 항체이다.

[0019] TREM2 작용제 항원 결합 단백질이 항체(예를 들어, 모노클로날 항체)인 특정 실시형태에서, 항체는 항체의 글리코실화에 영향을 주는 하나 이상의 변형을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 글리코실화를 감소시키거나 제거하기 위한 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 상기 실시형태에서, 비당화 항체는 그의 중쇄내에 아미노산 위치 N297(EU 넘버링 체계에 따름)에서의 돌연변이, 예컨대 N297G 돌연변이를 포함할 수 있다. 비당화 항체는 항체 구조를 안정화시키기 위한 추가의 돌연변이를 포함할 수 있다. 상기 돌연변이는 시스테인 치환 쌍, 예컨대 A287C 및 L306C, V259C 및 L306C, R292C 및 V302C, 및 V323C 및 I332C(EU 넘버링 체계에 따름 아미노산 위치)를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 비당화 항체는 그의 중쇄내에 R292C 및 V302C 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 비당화 항-TREM2 작용제 항체는 서열 번호 202 또는 서열 번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0020] TREM2 작용제 항원 결합 단백질이 인간 IgG2 항체(예를 들어, 모노클로날 항체)이거나, 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역을 포함하는 추가 실시형태에서, 항체는 항체의 힌지 구조에 영향을 주는 하나 이상의 변형을 함유할 수 있다. 하나의 상기 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항체는 그의 중쇄내에 C131S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항체는 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C219S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항체는 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C220S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다.

[0021] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 IgG2 항체(예를 들어, 서열 번호 207의 아미노산)로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역, 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 IgG2 항체(예를 들어, 서열 번호 207의 아미노산 서열)로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 상기 Fc 영역은 서열 번호 281의 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄를 포함하며, 여기서: (a) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 326의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 327의 아미노산 서열을 가지며; (b) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 328의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 329의 아미노산 서열을 가지며; (c) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 330

의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 331의 아미노산 서열을 가지며; 또는 (d) 경쇄 가변 영역은 서열 번호 332의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 333의 아미노산 서열을 갖는다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 여기서: (a) 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 335의 아미노산 서열을 가지며; (b) 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 336의 아미노산 서열을 가지며; (c) 경쇄는 서열 번호 337의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 338의 아미노산 서열을 가지며; (d) 경쇄는 서열 번호 339의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 340의 아미노산 서열을 가지며; 또는 (e) 경쇄는 서열 번호 341의 아미노산 서열을 가지며, 중쇄는 서열 번호 342의 아미노산 서열을 갖는다.

[0023] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터뿐만 아니라 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포, 예컨대 CHO 세포를 제공한다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체 및 이의 결합 단편을 포함하는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 제조 방법을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 항원 결합 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 항원 결합 단백질을 암호화하는 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 배양 배지 또는 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 TREM2 결핍 또는 TREM2 생물학적 활성의 손실과 관련된 병태, 예컨대 알츠하이머병, 나수-하코라병, 전두측두엽 치매, 다발성 경화증, 프리온 질병, 또는 뇌졸중의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물 또는 약제를 제조하는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0025] 특정 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에서 TREM2 결핍 또는 TREM2 생물학적 활성의 손실과 관련된 병태를 치료, 예방 또는 발병 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 유효량의 임의의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료, 예방 또는 개선될 병태는 알츠하이머병이다. 다른 실시형태에서, 치료, 예방 또는 개선될 병태는 다발성 경화증이다. 치료를 필요로 하는 환자는 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 질환 또는 병태의 발병 위험 증가와 관련된 하나 이상의 유전자형을 갖는 것으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 환자는 알츠하이머병 발병 위험 증가와 관련된 유전자형, 예컨대 본 명세서에 기재된 유전자형을 갖는다. 추가의 실시형태에서, 환자는 알츠하이머병 발병 위험 증가와 관련된 TREM2 변이체를 암호화하는 대립 유전자를 보유하는 것으로 결정될 수 있다. 이러한 변이체는 R47H TREM2 변이체 및 R62H TREM2 변이체를 포함할 수 있다.

[0026] 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 환자에서 골수성 세포, 예컨대 대식세포, 미세아교 세포, 및 수지상 세포의 생존 또는 증식을 증가시키는 방법을 포함한다. 일 실시형태에서, 상기 방법은 본 명세서에 기재된 유효량의 임의의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 신경퇴행성 장애, 예컨대 알츠하이머병에 걸릴 위험이 있거나, 이를 앓고 있거나, 또는 진단되었다. 다른 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 자가면역 장애, 예컨대 다발성 경화증에 걸릴 위험이 있거나, 이를 앓고 있거나, 또는 진단되었다.

### 도면의 간단한 설명

[0027] **도 1a**는 수확물 1로부터 정제된 모노클로날 인간 항-TREM2 항체의 작용제 활성화에 대한 용량-반응 곡선을 도시한다. 인간 TREM2/DAP12를 발현하는 HEK293T 세포내 인산화된 Syk(pSyk) 수준의 배수-증가는 인간 항-TREM2 항체의 농도의 함수로서 플롯팅된다. 시판되는 래트 항-인간/마우스 TREM2 항체(mAb17291; "R&D mAb" 또는 "항체 1")의 작용제 활성화가 비교를 위해 포함된다. 인간 IgG2 및 래트 IgG2b 이소형 항체가 대조군으로 사용되었다.

**도 1b**는 수확물 3, 4 및 5로부터의 하이브리도마 상청액으로부터의 정제되지 않은 모노클로날 인간 항-TREM2 항체의 작용제 활성화에 대한 용량-반응 곡선을 도시한다. 인간 TREM2/DAP12를 발현하는 HEK293T 세포내 pSyk 수준의 배수-증가는 인간 항-TREM2 항체의 농도의 함수로서 플롯팅된다. 인간 IgG2 이소형 항체가 대조군으로 사용되었다.

**도 2a 및 2b**는 예시적인 항-TREM2 항체의 카파 경쇄 가변 영역의 원래 생식세포 서열에 대한 서열 정렬이다. 도 2b는 도 2a의 서열의 연속이다.

**도 3a 및 3b**는 예시적인 항-TREM2 항체의 람다 경쇄 가변 영역의 원래 생식세포 서열에 대한 서열 정렬이다. 도

3b는 도 3a의 서열의 연속이다.

**도 4a 및 4b**는 예시적인 항-TREM2 항체의 램다 중쇄 가변 영역의 원래 생식세포 서열에 대한 서열 정렬이다. 도 4b는 도 4a의 서열의 연속이다.

**도 5**는 점선으로 표시된 시간에 6E7 항체가 로딩된 항-인간 Fc 동역학 센서(Octet® HTX 기기; Pall ForteBio)의 시간의 함수로서 결합 신호의 플롯이다("제1 Ab 포획"). 제1 고체는 관련이 없는 인간 IgG2 항체가 센서에 첨가되어 비특이적 결합 사건을 감소시키는 시간을 나타낸다("G2에 의한 센서 차단"). 제2 실선은 표적 항원(가용성 인간 TREM2)이 센서에 첨가되어 포획된 6E7 항체와 상호작용하는 시간을 나타낸다. 마지막 실선은 샌드위치 항체(5E3, 6E7 또는 대조군 IgG2 항체)가 센서에 첨가된 시간을 나타낸다. 5E3 항체가 첨가될 때 결합의 증가가 관찰되는데, 이는 5E3 항체가 6E7 항체에 의해 결합된 에피토프와 상이한, 인간 TREM2 상의 에피토프에 결합한다는 것을 시사한다.

**도 6**은 분화된 THP-1 세포내 모노클로날 인간 항-TREM2 항체(4C5, 4G10, 5E3, 6E7, 10E3, 13E7, 24G6, 16B8, 25F12, 26F2, 32E3, 및 33B12)의 작용제 활성화에 대한 용량-반응 곡선을 도시한다. 기준선에 대한 인산화된 Syk(pSyk) 수준의 배수-증가는 인간 항-TREM2 항체의 농도의 함수로서 플롯팅된다. 인간 IgG2(HuIgG) 및 래트 IgG2b(Rt IgG) 이소형 항체가 대조군으로 사용되었다. 시판되는 래트 항-인간/마우스 TREM2 항체(mAb17291; "RnD")의 작용제 활성이 비교를 위해 포함된다.

**도 7**은 IgG2("G2"), IgG1("G1") 또는 비당화 IgG1("SEFL2") 포맷에서 정제된 6E7 및 5E3 인간 항-TREM2 항체의 작용제 활성화에 대한 용량-반응 곡선을 도시한다. 인간 TREM2/DAP12를 발현하는 HEK293T 세포내 상응하는 이소형 대조군에 대한 인산화된 Syk(pSyk) 수준의 배수-증가는 인간 항-TREM2 항체의 농도의 함수로서 플롯팅된다. IgG2 이소형으로부터 IgG1 이소형으로 6E7 및 5E3 항체의 전환은 작용제 활성의 부분 손실을 초래한다.

**도 8a**는 CSF-1의 제한 조건 하에서 배양일이 상이한 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>-/-</sup> 마우스로부터 유래된 골수 유래 대식세포(BMDM) 수의 막대 그래프이다. TREM2<sup>-/-</sup> BMDM은 이들 배양 조건에서 생존 결함을 나타낸다.

**도 8b**는 CSF-1의 제한 조건하에 상이한 배양 시점에서 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>-/-</sup> 마우스로부터 유래된 마우스 성체 미세아교 세포의 세포 함유율(%)의 막대 그래프이다. TREM2<sup>-/-</sup> 마우스 성체 미세아교 세포는 이들 배양 조건에서 생존 결함을 나타낸다.

**도 8c**는 CSF-1의 제한 조건하에 상이한 배양 시점에서 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>-/-</sup> 마우스로부터 유래된 마우스 신생아 미세아교 세포의 세포 함유율(%)의 막대 그래프이다. 신생아 TREM2<sup>-/-</sup> 미세아교 세포는 시간이 경과함에 따라 생존 결함을 나타낸다.

**도 8d**는 CSF-1의 제한 조건 하에서 배양일이 상이한 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> 마우스로부터 유래된 BMDM 수의 막대 그래프이다. TREM2<sup>R47H</sup> 마우스 BMDM은 이들 배양 조건에서 생존 결함을 나타낸다.

**도 8e**는 CSF-1의 제한 조건하에 상이한 배양 시점에서 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> 마우스로부터 유래된 마우스 성체 미세아교 세포의 세포 함유율(%)의 막대 그래프이다. TREM2<sup>R47H</sup> 마우스 성체 미세아교 세포는 이들 배양 조건에서 생존 결함을 나타낸다.

**도 8f**는 CSF-1의 제한 조건하에 상이한 배양 시점에서 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> 마우스로부터 유래된 마우스 신생아 미세아교 세포의 세포 함유율(%)의 막대 그래프이다. 신생아 TREM2<sup>R47H</sup> 미세아교 세포는 시간이 경과함에 따라 증가하는 생존 결함을 나타낸다.

**도 9a**는 항-TREM2 항체 또는 이소형 대조군으로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> 및 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) BMDM으로부터의 세포 용해물의 웨스턴 블롯이다. 항-TREM2 항체는 pSyk 수준의 증가에 의해 지시된 바와 같이 두 유형의 대식세포 모두에서 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시킨다.

**도 9b**는 항-TREM2 항체 또는 이소형 대조군으로 처리된 TREM2<sup>-/-</sup> 및 야생형(TREM<sup>+/+</sup>) BMDM으로부터의 세포 용해물의 웨스턴 블롯이다. 항-TREM2 항체는 TREM2<sup>-/-</sup> BMDM에서 pSyk 수준을 증가시키지 않아서 효과가 TREM2에 특이적

임을 확인시켜준다.

**도 10a**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM에 대한 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 +/- s.d.로 플롯팅되며, 단일 대표 실험으로부터 도출된다. 실험은 독립적으로 2회 수행되었다(n=2 및 3회 분석됨).

**도 10b**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체로 처리된 야생형 (TREM2<sup>+/+</sup>) BMDM에 대한 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 데이터는 평균 +/- s.d.로 플롯팅되며, 단일 대표 실험으로부터 도출된다. 실험은 독립적으로 2회 수행되었다(n=2 및 3회 분석됨).

**도 10c**는 14일 동안 비히클, 이소형 대조군 또는 항-TREM2 작용제 항체로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>+/-</sup> BMDM에 대한 CellTiter Glo ATP 검출 분석에 의해 측정된 세포 생존율을 나타내는 막대 그래프이다.

**도 10d**는 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> 성체 마우스 미세아교 세포에 대한 배양에서 특정 시간에 세포 합류율(%)을 나타내는 막대 그래프이다. 항-TREM2 작용제 항체 처리에 의해 TREM2<sup>R47H</sup> 미세아교 세포의 생존 증가가 관찰된다.

**도 10e**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 본 발명의 항-TREM2 작용제 항체(이후 "항체 2"로 지칭됨)로 처리된 노화된(18-개월령) 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 마우스(n=3 동물)로부터 수확된 BMDM에 대한 시간에 따른 세포 합류율(%)을 도시하는 그래프이다. 데이터는 평균 +/- s.d.로 플롯팅되며, 단일 대표 실험으로부터 도출된다. \*\*\*\*p<.0001, 다중 비교를 위한 Sidak의 보정에 의한 2-원 ANOVA.

**도 10f**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체(항체 2)로 처리된 노화된(18-개월령) TREM2<sup>R47H</sup> 마우스(n=3 동물, 예외 - 녹아웃 실험에서 6일째 샘플에 대한 야생형 연령-일치한 한배새끼 대조군)로부터 수확된 BMDM에 대한 시간에 따른 세포 합류율(%)을 도시하는 그래프이다. 데이터는 평균 +/- s.d.로 플롯팅되며, 단일 대표 실험으로부터 도출된다. \*\*\*\*p<.0001, 다중 비교를 위한 Sidak의 보정에 의한 2-원 ANOVA. 항-TREM2 작용제 항체 처리에 의해 야생형 및 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포의 생존 증가가 관찰된다.

**도 11a**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체(항체 1)로 처리된 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) BMDM에 대한 이동 분석시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 항-TREM2 작용제 항체는 이 분석에서 야생형 BMDM의 이동에 최소한의 영향을 미쳤다.

**도 11b**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체(항체 1)로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM에 대한 이동 분석시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 항-TREM2 작용제 항체는 이 분석에서 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM의 이동을 작지만 통계적으로 유의미하게 감소시켰다.

**도 11c**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체(항체 1)로 처리된 TREM2<sup>-/-</sup> BMDM에 대한 이동 분석시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 항-TREM2 작용제 항체는 이 분석에서 TREM2<sup>-/-</sup> BMDM의 이동에 영향을 미치지 않는다.

**도 11d 및 도 11e**는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 이소형 대조군 항체 또는 항-TREM2 작용제 항체(항체 2)로 처리된 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM 각각에 대한 이동 분석시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. 항-TREM2 작용제 항체 처리는 이 분석에서 야생형 및 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM의 이동에 영향을 미치지 않는다.

**도 12a**는 5일 및 6일째에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), TREM2<sup>R47H</sup>, 및 TREM2<sup>-/-</sup> 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, CDC20 전사체의 차등 조절을 나타낸다.

**도 12b**는 5일 및 6일째에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), TREM2<sup>R47H</sup>, 및 TREM2<sup>-/-</sup> 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, PKB 전사체의 차등 조절을 나타낸다.

도 12c는 5일 및 6일째에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), TREM2<sup>R47H</sup>, 및 TREM2<sup>-/-</sup> 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, NDC80 전사체의 차등 조절을 나타낸다.

도 12d는 5일 및 6일째에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), TREM2<sup>R47H</sup>, 및 TREM2<sup>-/-</sup> 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, CCR2 전사체의 차등 조절을 나타낸다.

도 13a는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), 이형접합(TREM2<sup>+/-</sup>), 및 녹아웃(TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, ApoE 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13b는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2<sup>R47H/+</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된, ApoE 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13c는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), 이형접합(TREM2<sup>+/-</sup>), 및 녹아웃(TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 IL-1a 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13d는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2<sup>R47H/+</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 IL-1a 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13e는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), 이형접합(TREM2<sup>+/-</sup>), 및 녹아웃(TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 CX3CR1 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13f는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2<sup>R47H/+</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 CX3CR1 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13g는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), 이형접합(TREM2<sup>+/-</sup>), 및 녹아웃(TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 FLT1 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13h는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2<sup>R47H/+</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 FLT1 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13i 및 13j는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2R47H<sup>+/-</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 *C1qa* 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13k 및 13l은 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2R47H<sup>+/-</sup> 및 TREM2<sup>+/-</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 *Cc15* 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13m 및 13n은 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2R47H<sup>+/-</sup> 및 TREM2<sup>+/-</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 *Cc122* 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 13o 및 13p는 배양에서 상이한 시점에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), R47H 이형접합(TREM2R47H<sup>+/-</sup> 및 TREM2<sup>+/-</sup>), 및 R47H 동형접합(TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>-/-</sup>) 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 *C3* 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 모든 유

전자 발현 수준은 배양 4일째에 야생형 대조군 대식세포로 정규화된다.

도 14a는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 및 녹아웃 (TREM2<sup>-/-</sup>) BMDM에 대한 이동 분석 시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. TREM2 녹아웃 대식세포는 이 시험관내 분석에서 야생형 대식세포와 비교하여 이동 결함을 나타낸다.

도 14b는 실시간 세포 합류 분석에 의해 측정된, 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> BMDM에 대한 이동 분석 시 배양 구획에서 시간에 따른 세포 합류율(%)을 나타내는 그래프이다. TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포는 이 시험관내 분석에서 야생형 대식세포와 비교하여 이동 결함을 나타낸다.

도 15a는 ELISA에 의해 측정된, 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 대식세포와 비교하여 TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>-/-</sup> 대식세포로부터의 분비된 CCL2 단백질의 감소를 나타낸다.

도 15b는 항-TREM2 작용제 항체 또는 이소형 대조군으로 처리된 TREM2<sup>R47H</sup> 및 야생형 TREM2<sup>+/+</sup> 대식세포로부터 ELISA에 의해 측정된 분비된 CCL2 단백질의 수준을 도시한다. 항-TREM2 작용제 항체 처리는 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포로부터의 분비된 CCL2 단백질의 수준을 회복시킨다.

도 16a는 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포에서 항-TREM2 작용제 항체 처리에 의해 조절된 유전자의 경로 분석 결과를 보여준다. 조절된 유전자는 골수 세포 이동, 증식, 세포주기 및 생존의 조절에 관여하는 유전자를 포함한다.

도 16b는 CSF-1의 제한 조건하에 7일째에 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>), 녹아웃(TREM2<sup>-/-</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포를 비교하는 RNA-Seq 분석을 보여준다. 경로 분석(WGCNA)은 야생형에 비해 녹아웃 및 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포에서 차등적으로 조절되는 5개의 모듈/유전자 네트워크를 확인시켜주었다. 결과는 세포주기/증식 및 생존, 면역 반응 및 이동, 지질 및 콜레스테롤 항상성에서 TREM2의 역할을 나타낸다.

도 16c는 항-TREM2 작용제 항체(항체 1) 또는 이소형 대조군으로 처리된 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 및 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포에서 qPCR에 의해 측정된 UBE2C, MELK 및 MMP14 전사체의 차등 조절을 나타낸다. 데이터는 R47H 대식세포에서 UBE2C 및 MELK 효소의 발현이 하향조절되는 동안 MMP14 효소의 발현이 상향조절되지만, 항-TREM2 작용제 항체로의 처리에 의해 변화가 회복될 수 있음을 보여준다.

도 17은 항체 처리가 WT 및 R47H KI 미세아교 세포, WT 미세아교 세포 단독 및 R47H KI 미세아교 세포 단독(A, B 및 C)에서 항상성 미세아교 세포 유전자(P2ry12, Tmem119)의 발현을 증가시킨다는 것을 보여준다. 또한 항체 처리는 전 염증성 케모카인 및 사이토카인, 예컨대 Ccl3, Ccl4, Ccl5, I112b(D, E 및 F)의 발현을 감소시킨다. 모든 통계는 Wilcoxon 순위 점수이다. 발현은 ln(counts+1)이다.

도 18은 미세아교 세포 침윤 집단이 골수성 및 염증성 유전자의 발현을 증가시켰고 항상성 미세아교 세포 유전자(A 및 B)의 발현을 약간 낮추었으며, WT 및 R47H KI 마우스, WT 단독 마우스 및 R47H KI 단독 마우스(C, D 및 E)로부터의 침윤 미세아교 세포에서 Trem2 항체의 투여가 전-염증성 케모카인 및 사이토카인을 감소시켰음을 보여준다. 모든 통계는 Wilcoxon 순위 점수이다. 발현은 umi 카운트에 대해 조정된 ln(counts+1)이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명은 TREM2, 특히 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 항원 결합 단백질에 관한 것이다. 인간에서, TREM2 유전자는 염색체 6p21.1의 TREM 유전자 클러스터 내에 위치한다. TREM 유전자 클러스터는 4개의 TREM 단백질(TREM1, TREM2, TREM4, 및 TREM5) 및 2개의 TREM-유사 단백질(TLT-1 및 TLT-2)을 암호화한다. TREM2 유전자는 세포의 도메인, 막관통 영역 및 짧은 세포질 꼬리로 구성된 230개의 아미노산 단백질을 암호화한다 (Paradowska-Gorycka *et al.*, 인간 Immunology, Vol. 74: 730-737, 2013). 세포의 도메인은 3개의 잠재적인 N-글리코실화 부위를 갖는 단일 유형 V Ig-수퍼 계열 도메인을 함유한다. 야생형 인간 TREM2 아미노산 서열(NCBI 참조 서열: Np\_061838.1)은 서열 번호 1로 하기에 제공된다.

[0028]

```

1  MEPLRLLILLFVTELSGAHNNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPC 60
61  QRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADT
120
121  LRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLERGEIIPFPPTSILLLLA
180
181  CIFLIKILAASALWAAAHWGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLFGLRDT 230
    
```

[0029]

[0030]

야생형 인간 TREM2 단백질(서열 번호 1)의 아미노산 1 내지 18은 신호 펩타이드이며, 이는 일반적으로 성숙 단백질로부터 제거된다. 성숙 인간 TREM2 단백질은 서열 번호 1의 아미노산 19 내지 174에 세포외 도메인, 서열 번호 1의 아미노산 175 내지 195에 막관통 도메인, 및 서열 번호 1의 아미노산 196 내지 230에 세포질 도메인을 포함한다. 인간 TREM2의 세포외 도메인(신호 펩타이드 포함)의 아미노산 서열은 서열 번호 2로 하기에 제공된다.

```

1  MEPLRLLILLFVTELSGAHNNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPC
60
61  QRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSLHGSEADT
120
121  LRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLERGEIIPFPPTS 174
    
```

[0031]

[0032]

용어 "골수성 세포 상에서 발현된 인간 트리거링 수용체-2" 또는 "인간 TREM2"는 서열 번호 1의 폴리펩타이드, 서열 번호 2의 폴리펩타이드, 서열 번호 1 또는 서열 번호 2의 폴리펩타이드 마이너스 신호 펩타이드(아미노산 1 내지 18), 인간 TREM2의 대립유전자 변이체, 또는 인간 TREM2의 스플라이스 변이체를 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "인간 TREM2"는 TREM2의 자연 발생 변이체, 예컨대 돌연변이 R47H, Q33X(X는 정지 코돈임), Y38C, T66M, D87N, H157Y, R98W, 및 S116C를 포함한다.

[0033]

TREM2의 세포질 도메인은 신호전달 능력이 없기 때문에, TREM2-활성화 신호를 형질도입하기 위해 다른 단백질과 상호작용해야 한다. 이러한 단백질 중 하나는 12 kDa(DAP12)의 DNAX-활성화 단백질이다. DAP12는 킬러 세포 활성화 수용체-관련 단백질(KARAP) 및 티로신 키나제 결합 단백질(TYROBP)로도 알려져있다. DAP12는 그의 세포질 도메인에 ITAM 모티프를 포함하는 I형 막관통 어댑터 단백질이다. ITAM 모티프는 ZAP70 및 Syk 티로신 키나제의 활성화에 의해 신호 전파를 매개하며, 이는 PI3K, PKC, ERK, 및 세포내 칼슘의 상승을 포함한 여러 다운스트림 신호전달 캐스케이드를 활성화한다(Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003; Ulrich and Holtzman, ACS Chem. Neurosci., Vol. 7: 420-427, 2016). DAP12 및 TREM2는 막 관통 도메인을 통해 결합하고; TREM2의 막관통 도메인 내의 하전된 리신 잔기는 DAP12의 막관통 도메인 내의 하전된 아스파르트 산 잔기와 상호작용한다.

[0034]

인간 DAP12는 염색체 19q13.1에 위치한 *TYROBP* 유전자에 의해 암호화된다. 인간 단백질은 길이가 113개 아미노산이고, 리더 서열(서열 번호 3의 아미노산 1 내지 27), 짧은 세포외 도메인(서열 번호 3의 아미노산 28 내지 41), 막관통 도메인(서열 번호 3의 아미노산 42 내지 65) 및 세포질 도메인(서열 번호 3의 아미노산 66 내지 113)을 포함한다(Paradowska-Gorycka *et al.*, Human Immunology, Vol. 74: 730-737, 2013). DAP12는 짧은 세포외 도메인내 2개의 시스테인 잔기를 통해 동중이량체를 형성한다. 야생형 인간 DAP12 아미노산 서열(NCBI 참조 서열: NP\_003323.1)은 서열 번호 3으로 하기에 제공된다.

```

1  MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLGIVMGDLVLTVLIALA
60
61  VYFLGRLVPRGRGAAEAATRKRQITETESPYQELQGQRSDVYSDLNTQRPYYK 113
    
```

[0035]

[0036]

용어 "인간 DAP12"는 서열 번호 3의 폴리펩타이드, 서열 번호 3의 폴리펩타이드 마이너스 리더 펩타이드(아미노산 1 내지 27), 인간 DAP12의 대립유전자 변이체, 또는 인간 DAP12의 스플라이스 변이체를 지칭할 수 있다.

[0037]

일부 실시형태에서, 본 발명은 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 단리된 항원 결합 단백질을 제공한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항원 결합 단백질"은 하나 이상의 표적 항원에 특이적으로 결합하는 단백질을 지칭한다. 항원 결합 단백질은 전형적으로 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단편, 및 선택적으로 항원-결

합 단편이 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 촉진시키는 입체 형태를 채택하게 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 포함한다. 본 명세서에서 "결합 단편" 또는 "단편"과 상호교환적으로 사용되는 "항원 결합 단편"은 전장 중쇄 및/또는 경쇄에 존재하는 아미노산 중 적어도 일부가 결합된 항체의 일부이지만 여전히 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 항원-결합 단편은 단일 쇠 가변 단편(scFv), 나노바디(예를 들어, 카멜리드 중쇄 항체의 VH 도메인; VHH 단편, Cortez-Retamozo *et al.*, Cancer Research, Vol. 64:2853-57, 2004 참조), Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fv 단편, Fd 단편, 및 상보성 결정 영역(CDR) 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 임의의 포유동물 공급원, 예컨대 인간, 마우스, 랫트, 토끼 또는 카멜리드로부터 유래될 수 있다. 항원-결합 단편은 온전한 항체와 표적 항원의 결합을 위해 경쟁할 수 있고, 단편은 온전한 항체의 변형(예를 들어, 효소적 또는 화학적 절단)에 의해 생성되거나, 재조합 DNA 기술 또는 펩타이드 합성을 사용하여 드 노보 합성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 단편은 항원과 결합하는 항체로부터의 적어도 하나의 CDR, 예를 들어, 항원에 결합하는 항체로부터의 중쇄 CDR3을 포함한다. 다른 실시형태에서, 항원-결합 단편은 항원에 결합하는 항체의 중쇄로부터의 3개의 모든 CDR 또는 항원에 결합하는 항체의 경쇄로부터의 3개의 모든 CDR을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항원-결합 단편은 항원에 결합하는 항체로부터의 6개의 CDR(중쇄로부터 3개 및 경쇄로부터 3개)을 모두 포함한다. 특정 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 항체 또는 이의 결합 단편이다.

[0038] 항원 결합 단백질은 또한 단일 폴리펩타이드 쇠 또는 다중 폴리펩타이드 쇠에 통합된 하나 이상의 항원-결합 단편을 포함하는 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 디아바디(예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; and Hollinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 90:6444-6448, 1993 참조); 인트라바디; 도메인 항체(단일 VL 또는 VH 도메인 또는 펩타이드 링커에 의해 연결된 2개 이상의 VH 도메인; Ward *et al.*, Nature, Vol. 341:544-546, 1989 참조); 맥시바디(Fc 영역에 융합된 2개의 scFv, Fredericks *et al.*, Protein Engineering, Design & Selection, Vol. 17:95-106, 2004 and Powers *et al.*, Journal of Immunological Methods, Vol. 251:123-135, 2001 참조); 트리아바디; 테트라바디; 미니바디(CH3 도메인에 융합된 scFv; Olafsen *et al.*, Protein Eng Des Sel., Vol.17:315-23, 2004 참조); 펩티바디(Fc 영역에 부착된 하나 이상의 펩타이드, WO 00/24782 참조); 상보적 경쇄 폴리펩타이드와 함께 한 쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 선형 항체(한 쌍의 탠덤 Fd 세그먼트(VH-CH1-VH-CH1), Zapata *et al.*, Protein Eng., Vol. 8:1057-1062, 1995 참조); 작은 모듈형 면역억제제(미국 특허 공개 번호 20030133939 참조); 및 면역글로불린 융합 단백질(예를 들어, IgG-scFv, IgG-Fab, 2scFv-IgG, 4scFv-IgG, VH-IgG, IgG-VH, 및 Fab-scFv-Fc; 예를 들어, Spiess *et al.*, Mol. Immunol., Vol. 67(2 Pt A):95-106, 2015 참조)을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 용어 "단리된 분자"(분자가 예를 들어, 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드, 항원 결합 단백질 또는 항체인 경우)는 그의 유도 기원 또는 공급원에 의해, (1) 그의 원래 상태로 동반되는 자연적 관련 성분들과 결합되지 않고, (2) 동일한 종으로부터의 다른 분자가 실질적으로 없으며, (3) 상이한 종으로부터의 세포에 의해 발견되거나, (4) 자연에서 발생하지 않는 분자이다. 따라서, 화학적으로 합성된 분자 또는 자연적으로 생성된 세포와 다른 세포 시스템에서 발견되는 분자는 자연적 관련 성분으로부터 "단리"될 것이다. 분자는 또한 당 업계에 공지된 정제 기술을 사용하여 단리에 의해 자연적 관련 성분이 실질적으로 없게 될 수 있다. 분자 순도 또는 균질성은 당 업계에 공지된 다수의 수단에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 샘플의 순도는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 겔의 염색을 사용하여 분석하여 당 업계에 잘 알려진 기술을 사용하여 폴리펩타이드를 가시화할 수 있다. 특정 목적을 위해, 정제를 위해 당 업계에 널리 공지된 다른 수단 또는 HPLC를 사용함으로써 더 높은 해상도가 제공될 수 있다.

[0040] 본 발명의 특정 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 항원 결합 단백질은 유사한 결합 분석 조건하에, 다른 관련되지 않은 단백질에 대한 그의 친화도와 비교하여 표적 항원에 대해 상당히 높은 결합 친화도를 가지며, 결과적으로 구별될 수 있을 때 그 표적 항원에 "특이적으로 결합"한다. 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 단백질은  $1 \times 10^{-6}$  M 이하의 평형 해리 상수( $K_D$ )를 가질 수 있다. 항원 결합 단백질은  $K_D$ 가  $1 \times 10^{-8}$  M 이하일 때 "높은 친화도"로 항원에 특이적으로 결합한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $5 \times 10^{-7}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $1 \times 10^{-7}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $5 \times 10^{-8}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $1 \times 10^{-8}$  M

이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $5 \times 10^{-9}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $1 \times 10^{-9}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 하나의 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $5 \times 10^{-10}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은  $1 \times 10^{-10}$  M 이하의  $K_D$ 로 인간 TREM2에 결합한다.

[0041] 친화도는 다양한 기술을 사용하여 측정되며, 그의 예는 친화도 ELISA 분석법이다. 다양한 실시형태에서, 친화도는 표면 플라즈몬 공명 분석(예를 들어, BIAcore®-기반 분석)에 의해 측정된다. 이 방법을 사용하여, 결합 속도 상수( $M^{-1}s^{-1}$ 의  $k_a$ ) 및 해리 속도 상수( $s^{-1}$ 의  $k_d$ )가 측정될 수 있다. 그리고나서 평형 해리 상수(M의  $K_D$ )가 운동 속도 상수의 비율( $k_d/k_a$ )로부터 계산될 수 있다. 일부 실시형태에서, Rathanaswami *et al.* Analytical Biochemistry, Vol. 373:52-60, 2008에 기재된 바와 같이, 친화도는 동역학적 방법, 예컨대 역학적 배제 분석법(KinExA)에 의해 측정된다. KinExA 분석법을 사용하여, 평형 해리 상수(M의  $K_D$ ) 및 결합 속도 상수( $M^{-1}s^{-1}$ 의  $k_a$ )가 측정될 수 있다. 해리 속도 상수( $s^{-1}$ 의  $k_d$ )가 상기 값들( $K_D \times k_a$ )로부터 계산될 수 있다. 다른 실시형태에서, 친화도는 생체-층 간섭측정법, 예컨대 Kumaraswamy *et al.*, Methods Mol. Biol., Vol. 1278:165-82, 2015에 기재된 방법에 의해 측정되고, Octet® 시스템(Pall ForteBio)에 사용된다. 동역학( $k_a$  및  $k_d$ ) 및 친화도( $K_D$ ) 상수는 생체-층 간섭측정법을 사용하여 실시간으로 계산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질은 약  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$   $s^{-1}$  또는 그 이하에 의해 측정된 결합도(더 낮은 값은 더 높은 결합도를 나타냄), 및/또는 약  $10^{-8}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-11}$  M 또는 그 이하의 인간 TREM2에 대한  $K_D$ (평형 해리 상수)에 의해 측정된 결합 친화도(더 낮은 값은 더 높은 결합도를 나타냄)과 같은 원하는 특성들을 나타낸다.

[0042] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 약 1 pM 내지 약 100 nM의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 100 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 50 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 25 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 하나의 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 10 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 5 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다. 또 다른 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 25°C에서 생체-층 간섭측정법에 의해 측정된 바와 같이, 1 nM 미만의  $K_D$ 를 갖는 인간 TREM2에 특이적으로 결합한다.

[0043] 본 발명의 항원 결합 단백질은, 일부 실시형태에서, 인간 TREM2의 특정 영역 또는 에피토프에 결합할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "에피토프"는 항원 결합 단백질, 예컨대 항체 또는 이의 단편에 의해 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 결정소를 지칭한다. 에피토프는 항원을 표적으로 하는 항원 결합 단백질에 의해 결합되거나 항원 결합 단백질과 상호작용하는 그 항원의 영역이고, 항원이 단백질일 때 항원 결합 단백질과 직접적으로 접촉하거나 항원 결합 단백질과 상호작용하는 특이적 아미노산을 포함한다. 에피토프는 인접 아미노산 또는 단백질의 3차 접힘에 의해 나란히 놓이는 비인접 아미노산 둘 다에 의해 형성될 수 있다. "선형 에피토프"는 아미노산 1차 서열이 인식된 에피토프를 포함하는 에피토프이다. 선형 에피토프는 독특한 서열에서 전형적으로 적어도 3 또는 4개의 아미노산, 그리고 보다 일반적으로 적어도 5, 적어도 6 또는 적어도 7개의 아미노산, 예를 들어, 약 8 내지 약 10개의 아미노산을 포함한다. "구조적 에피토프"는 선형 에피토프와 대조적으로, 불연속 아미노산 그룹(예를 들어, 폴리펩타이드에서, 폴리펩타이드의 1차 서열에 인접하지 않지만 폴리펩타이드의 3차 및 4차 구조의 경우에는 항원 결합 단백질에 의해 결합될 수 있을 정도로 서로 충분히 가까운 아미노산 잔기)이다.

에피토프 결정소는 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 설펜일기와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹화를 포함할 수 있고, 특정 3차원 구조적 특징 및/또는 특정 하전 특징을 가질 수 있다. 일반적으로, 특정 표적 분자에 특이적인 항원 결합 단백질은 단백질 및/또는 거대분자의 복잡한 혼합물에서 표적 분자 상의 에피토프를 우선적으로 인식할 것이다. 일부 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 인간 TREM2(서열 번호 2)의 세포의 도메인 내 에피토프에서 인간 TREM2에 결합한다. 관련 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 1의 아미노산 19 내지 174내 에피토프에서 인간 TREM2에 결합한다. 특정 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 서열 번호 1의 아미노산 23 내지 128내 에피토프에서 인간 TREM2에 결합한다.

[0044] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 인간 TREM1에 특이적으로 결합하지 않는다. TREM2와 마찬가지로, TREM1은 골수 세포에서 발견되고 DAP12를 통해 신호를 전달하는 막관통 당단백질이다. TREM1 신호전달의 활성화는 전-염증성 사이토카인 생성, 호중구 탈과립화 및 식균작용과 같은 염증 효과를 초래한다(Arts *et al.*, Journal of Leukocyte Biology, Vol. 93: 209-215, 2013). 위에서 논의된 바와 같이, TREM1은 염색체 6p21.1에서 TREM2 유전자와 함께 TREM 유전자 클러스터에 위치한 TREM1 유전자에 의해 암호화된다. 야생형 인간 TREM1 아미노산 서열(NCBI 참조 서열: NP\_061113.1)은 서열 번호 4로 하기에 제공된다.

```

1 MRKTRLWGLLWMLFVSELRAATKLTTEKYELKEGQTLQVCDYTLKFASSQKAWQIIRD
60
61 GEMPKTLACTERPSKNSHPVQVGRILEEDYHDHGLLRVRMVLQVEDSGLYQCVIYQPPK
120
121 EPHMLFDRIRLVVTKGFGSGTPGSNENSTQNVYKIPPTTTKALCPLYTSPRTVTQAPPKST
180
181 ADVSTPDSEINLTNVTDIIRVPVFENIVILLAGGFLSKSLVFSVLFVAVTLRSFVP 234
    
```

[0045] 용어 "인간 TREM1"은 서열 번호 4의 폴리펩타이드, 서열 번호 4의 폴리펩타이드 마이너스 신호 펩타이드(아미노산 1 내지 20), 인간 TREM1의 대립유전자 변이체, 또는 인간 TREM1의 스플라이스 변이체를 지칭할 수 있다. 본 발명의 항원 결합 단백질은 관련되지 않은 인간 항원 단백질에 대한 것과 같이 인간 TREM1에 대해 동등하거나 더 낮은 결합 친화도를 갖는 경우, 인간 TREM1에 "특이적으로 결합하지 않는다". 인간 TREM1에 특이적으로 결합하지 않는 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 바와 같이 친화도를 측정하는 방법 중 임의의 방법에 의해 결정된 바와 같이  $\geq 1 \times 10^{-5} M$ ,  $\geq 1 \times 10^{-4} M$ , 또는  $\geq 1 \times 10^{-3} M$ 의, 인간 TREM1에 대한  $K_D$ 를 가질 수 있다.

[0046] 본 발명의 항원 결합 단백질은 당 업계에 공지된 임의의 방법, 예컨대 실시예 2에 기재된 FACS 결합 방법에 의해 측정된 바와 같이, 이소형 대조군 항체의 인간 TREM1에 대한 결합과 비교하여 본 발명의 항원 결합 단백질이 인간 TREM1에 대해 동등하거나 더 낮은 결합을 갖는 경우, 인간 TREM1에 특이적으로 결합하지 않는 것으로 간주될 수 있다.

[0047] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 작용제 항원 결합 단백질이다. "작용제 항원 결합 단백질" 또는 "활성화 항원 결합 단백질"은 결합하여 하나 이상의 TREM2-매개된 기능 또는 활성을 유도 또는 증가시키는 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체)이다. TREM2-매개된 기능 또는 활성은 DAP12 인산화(예를 들어, DAP12 세포질 도메인내 ITAM 모티프내의 티로신 인산화); Syk 인산화; Src 인산화/활성화; 세포의 조절된 키나제(ERK1/2)의 활성화/인산화; 활성화된 포스포타이로실 3-키나제(PI3K)의 막으로의 전위; 단백질 키나제 B(PKB, Akt로도 알려짐)의 활성화; NF- $\kappa$ B 및 NF- $\kappa$ B-매개된 전사의 활성화; 활성화된 T-세포(NFAT)-매개된 전사의 핵 인자의 활성화; 단백질 키나제 C(PKC)의 활성화; 세포내 이노시톨(1,4,5)-트리포스페이트(IP3)의 상승; 세포내 칼슘 수준의 상승; 골수성 세포, 예컨대 대식세포, 미세아교 세포, 및 수지상 세포의 생존 또는 증식 증가; 골수성 세포, 예컨대 대식세포, 미세아교 세포, 및 수지상 세포의 세포자멸사 감소; 대식세포내에서 CCL2 단백질 발현 증가; 골수성 세포(예를 들어, 대식세포)로부터 염증성 사이토카인(예를 들어, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12p70, 및 IFN- $\gamma$ ) 생성 감소, 및 피사 및/또는 세포자멸사 세포(예를 들어, 뉴런 세포), 세포 과편, 및 잘못된 접힌 펩타이드의 대식세포 및 미세아교 세포에 의한 식균작용 증가를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0048] 본 발명의 작용제 TREM2 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 응집, 클러스터링 및/또는 Fc-매개 가교결합의 부재하에 TREM2-매개된 기능을 유도하거나 활성화시킬 수 있다. 따라서, *시험관내에서*, 항원 결합 단백질의 작용제 활성화는 가용성(즉, 고체 지지체에 결합되지 않음), 단량체, 2가 형태의 항원 결합 단백질 또는 항체로 검출될 수 있다. *생체내에서*, 본 발명의 항원 결합 단백질의 작용제 활성화는 항원 결합 단백질을 클러스터링하거나 응집시키기 위해 인접 세포상의 수용체(예를 들어, Fc $\gamma$  수용체)에 결합하는 항원 결합 단백질이 없을 때 발생

할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질의 작용제 활성화는 Fc $\gamma$  수용체에 결합하거나 Fc $\gamma$  수용체와 상호작용하는 항원 결합 단백질의 능력과 무관하다. 항원 결합 단백질이 Fc 영역(예를 들어, 항체)을 포함하는 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 Fc $\gamma$  수용체, 예컨대 Fc $\gamma$ RIIB 수용체와 결합 또는 상호작용하지 않으면서 TREM2 작용제 활성을 보유한다. 본 발명의 작용제 항원 결합 단백질의 가교결합 독립적 특성은 항원 결합 단백질의 작용제 활성화가 Fc $\gamma$  수용체 발현 또는 작용의 치료부위에서의 접근성에 따라 변하지 않을 것이기 때문에 항원 결합 단백질의 치료적 용도에 유리하다.

[0049] 항원 결합 단백질의 가교결합, 응집, 및/또는 클러스터링에 대한 TREM2 작용제 활성화의 의존성은 가교-결합체의 부재하에 본 명세서에 기재된 임의의 TREM2-매개된 기능의 활성화 또는 유도를 측정함으로써 평가될 수 있다. 가교-결합체는 2개 이상의 항원 결합 단백질을 함께 클러스터링하기 위해 항원-결합 부위와 상이한 부위에서 항원 결합 단백질과 상호작용하는 임의의 제제일 수 있다. 항원-결합 단백질이 Fc 영역(예를 들어, 항체)을 포함하는 실시형태에서, 가교-결합체는 Fc 영역, 예컨대 단백질 A, 단백질 G, 항-Fc 항체, 또는 Fc $\gamma$  수용체와 결합 또는 상호작용하는 단백질일 수 있다.

[0050] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항원 결합 단백질의 부재하에 pSyk 수준에 비해 또는 대조군의 존재하에 pSyk 수준에 비해 TREM2 단백질(예를 들어, 인간 TREM2 단백질)을 발현하는 세포내 인산화된 Syk(pSyk)의 수준을 증가시킨다. 세포는 단핵구, 대식세포, 미세아교 세포, 수지상 세포, 과골세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 거핵구 및 혈소판을 포함하지만 이에 제한되지 않는 골수성 계대의 세포일 수 있다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 EC50이 약 100 nM 미만, 약 80 nM 미만, 약 60 nM 미만, 약 50 nM 미만, 약 40 nM 미만, 약 30 nM 미만, 약 20 nM 미만, 약 10 nM 미만, 약 5 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 500 pM 미만, 약 300 pM 미만, 또는 약 100 pM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 EC50이 약 1 pM 내지 약 100 nM, 약 10 pM 내지 약 50 nM, 약 50 pM 내지 약 5 nM, 약 100 pM 내지 약 1 nM, 또는 약 150 pM 내지 약 500 pM인 pSyk 수준을 증가시킨다. "EC50" 또는 "절반 최대 유효 농도"는 항원 결합 단백질의 효능의 척도이며, 특정 노출 기간 후 기준선과 최대 반응 사이의 중간 반응을 유도하는데 필요한 항원 결합 단백질의 농도를 지칭한다. 임의의 특정 작용제의 EC50은 용량-반응 곡선을 구성함으로써, 및 특정 기능 분석에서 활성을 유도하는 작용제의 상이한 농도(예를 들어, pSyk 수준)의 효과를 조사함으로써 측정될 수 있다. EC50은 최대 효과의 50%가 관찰되는 작용제의 농도이다. 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질에 의해 유도된 세포내 pSyk 수준의 증가는 다양한 방법, 예컨대 실시예 2 및 6에 기재된 세포-기반 분석법에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, TREM2(예를 들어, 인간 TREM2)를 발현하는 세포는 하나 이상의 농도의 작용제 항원 결합 단백질과 접촉되며, 세포가 용해되고, 세포 용해물내 pSyk 수준이 예를 들어, 웨스턴 블롯, FRET-기반 분석 또는 화학발광 분석(예를 들어, AlphaLISA-기반 분석)에 의해 평가된다. 세포-기반 분석에서 세포는 TREM2(예를 들어, 인간 TREM2)를 재조합적으로 발현하는, HEK293T 세포 또는 CHO 세포와 같은 세포일 수 있다. 대안적으로, 세포-기반 분석에서 세포는 TREM2(예를 들어, 인간 TREM2)를 본래 발현하는 세포, 예컨대 THP-1 세포, 대식세포, 미세아교 세포, 또는 수지상 세포이다.

[0051] 특정 실시형태에서, TREM2(예를 들어, 인간 TREM2)를 발현하는 세포내 pSyk 수준을 유도 또는 증가시키기 위한 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 효능은 가교결합의 부재하에 유지된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석법에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 약 1 pM 내지 약 100 nM, 약 10 pM 내지 약 50 nM, 약 50 pM 내지 약 5 nM, 약 100 pM 내지 약 1 nM, 또는 약 150 pM 내지 약 500 pM인 pSyk 수준을 증가시킨다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 5 nM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 1 nM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 500 pM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 300 pM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 세포-기반 pSyk 분석에 의해 측정된 바와 같이 가교결합체의 부재하에 EC50이 100 pM 미만인 pSyk 수준을 증가시킨다.

[0052] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 바와 같이 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역으로부터의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함할 수 있다. 용어 "CDR"은 항체 가변 서열 내의 상보성 결정 영역("최소 인식 단위" 또는 "초가변 영역"으로도 지칭됨)을 지칭한다. 3개의 중쇄 가변 영역 CDR(CDRH1, CDRH2 및 CDRH3) 및 3개의 경쇄 가변 영역 CDR(CDRL1, CDRL2 및 CDRL3)이 있다. 본

명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CDR 영역"은 단일 가변 영역에서 발생하는 3개의 CDR 그룹(즉, 3개의 경쇄 CDR 또는 3개의 중쇄 CDR)을 지칭한다. 2개의 쇠 각각의 CDR은 전형적으로 프레임워크 영역(FRs)에 의해 정렬되어 표적 단백질(예를 들어, 인간 TREM2) 상의 특정 에피토프 또는 도메인과 특이적으로 결합하는 구조를 형성한다. N-말단으로부터 C-말단까지, 자연발생 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 둘 다 전형적으로 이들 구성요소의 다음의 순서에 따른다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4. 넘버링 시스템은 각각의 이들 도메인 내 위치를 점유하는 아미노산에 번호를 부여하도록 고안되었다. 이 넘버링 시스템은 문헌[Kabat Sequences of Protein of Immunological Interest (1987 and 1991, NIH, Bethesda, MD), 또는 Chothia & Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:878-883]에 정의되어 있다. 주어진 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및 프레임워크 영역(FR)은 이 시스템을 사용하여 확인될 수 있다. 면역글로불린 사슬의 아미노산에 대한 다른 넘버링 시스템은 IMGT<sup>®</sup>(국제 ImMunoGeneTics 정보 시스템; Lefranc *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 29:185-203; 2005) 및 AHo(Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309(3):657-670; 2001)을 포함한다. 하나 이상의 CDR이 분자에 공유적으로 또는 비공유적으로 도입되어, 항원 결합 단백질로 만들 수 있다.

[0053] 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 더 큰 폴리펩타이드 쇠의 부분으로서 CDR(들)을 혼입시킬 수 있거나, 다른 폴리펩타이드 쇠에 CDR(들)을 공유 결합시킬 수 있거나, 또는 CDR(들)을 비공유적으로 혼입시킬 수 있다. 항원 결합 단백질은 생체적합성 프레임워크 구조에 혼입된 본 명세서에 기재된 CDR 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 일 예에서, 생체적합성 프레임워크 구조는 구조적으로 안정한 구조적 지지체 또는 프레임워크 또는 스캐폴드를 형성하기에 충분한 폴리펩타이드 또는 그의 일부를 포함하며, 이는 국소화된 표면 영역내 항원(예를 들어, CDR, 가변 영역 등)에 결합하는 하나 이상의 아미노산 서열을 표시할 수 있다. 이러한 구조는 자연 발생 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 "배"(구조 모티프)일 수 있거나, 또는 자연 발생 폴리펩타이드 또는 배에 비해 하나 이상의 변형, 예컨대 아미노산의 첨가, 결실 또는 치환을 가질 수 있다. 상기 스캐폴드는 임의의 종(또는 하나 초과)의 종, 예컨대 인간, 다른 포유동물, 다른 척추동물, 무척추동물, 식물, 박테리아 또는 바이러스의 폴리펩타이드로부터 유래될 수 있다.

[0054] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 항-TREM2 작용제 항체로부터의 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 인간 항-TREM2 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 및 관련 CDR은 각각 하기 표 1A 및 1B에 제시되어 있다.

[0055] [표 1A]

예시적인 항-인간 TREM2 항체 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

Ab ID	VL 그룹	VL 아미노산 서열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
12G10	LV-01	QAVPTQPSSLSASPGV LASLTCTLRSGINVGT YRIYWYQKPGSPPO YLLRYKSDSDKQOGS GVPSRFGSKDASANA GILLISGLQSEDEADYY CMIWYSSAVVFGGGT KLTVL (서열 번호 : 46)	TLRSGINVTYRIY (서열 번호 : 5)	YKSDSDKQOGS (서열 번호 : 19)	MIWYSSAVV (서열 번호 : 31)
26A10	LV-02	SYELTOPPSVSVSPGQ TASITCSGDKLGDKYV CWYQKPGQSPVLVI YQDSKRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGTQAM DEADYYCQAWDSNTV VFGGGTKLTVL (서열 번호 : 47)	SGDKLGDKYVC (서열 번호 : 6)	QDSKRPS (서열 번호 : 20)	QAWDSNTVV (서열 번호 : 32)
26C10	LV-03	SFELTOPPSVSVSPGQT ASITCSGDKLGDKYVC WYQKPGQSPMLVIY QDTRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAMD EADYYCQAWDSSTVV FGGGTKLTVL (서열 번호 : 48)	SGDKLGDKYVC (서열 번호 : 6)	QDTRPS (서열 번호 : 21)	QAWDSSTVV (서열 번호 : 33)
26F2	LV-04	SYELTOPPSVSVSPGQ TASITCSGDKLGDKYV CWYQKPGQSPVLVIF QDSKRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISGTQAMD EADYYCQAWDSSTVV FGGGTKLTVL (서열 번호 : 49)	SGDKLGDKYVC (서열 번호 : 6)	QDSKRPS (서열 번호 : 20)	QAWDSSTVV (서열 번호 : 33)
33B12	LV-05	SYELTOPPSVSVSPGQ TASITCSGDKLGDKYV CWYQKPGQSPVLVI YQDSKRPSGIPERFSGS NSGNTATLTISGTQAM DEADYYCQAWDSSTV VFGGGTKLTVL (서열 번호 : 50)	SGDKLGDKYVC (서열 번호 : 6)	QDSKRPS (서열 번호 : 20)	QAWDSSTVV (서열 번호 : 33)
24C12	LV-06	GIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSRSVLYSS NNKNYLAWYQKPG QPPKVLIVWASTRESG VPRFSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYNCQ QYYITPITFGQTRLEI K (서열 번호 : 51)	KSSRSVLYSSNNKNYLA (서열 번호 : 7)	WASTRES (서열 번호 : 22)	QYYITPIT (서열 번호 : 34)

[0056]

Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 시열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
24G6	LV-07	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATITCKSSQVLYSS NKHFLAWYQKPGQ PPKLLIYWASTRESGV PDRFSGSGSDFTLTI SSLQAEDVAFYYCQQ YYSTPLTFGGGKVEI K (시열 번호 : 52)	KSSQSVLYSSNNKHFLA (시열 번호 : 8)	WASTRES (시열 번호 : 22)	QYYSTPLT (시열 번호 : 35)
24A10	LV-08	DIVMTQSPDSLAVSLG ERATITCKSSHNVLYS SNNKNLAWYQKPG QPPKLLIYWASTRESG VDRFSGSGSDFTL TISSLQAEDVAVYYCH QYYSTPCSPFGGKLE IK (시열 번호 : 53)	KSSHNVLYSNNKNYLA (시열 번호 : 9)	WASTRES (시열 번호 : 22)	HQYYSTPCS (시열 번호 : 36)
10E3	LV-09	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSN LAWFOQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSV SGSGTEFTLTISSLQSE DFAFYCLQDNNWPP TFGPGTKVDIK (시열 번호 : 54)	RASQSVSSNLA (시열 번호 : 10)	GASTRAT (시열 번호 : 23)	LQDNNWPPT (시열 번호 : 37)
13E7 14C12	LV-10	EIVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVSSN LAWFOQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSV SGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCLQDNNWPP TFGPGTKVDIK (시열 번호 : 55)	RASQSVSSNLA (시열 번호 : 10)	GASTRAT (시열 번호 : 23)	LQDNNWPPT (시열 번호 : 37)
25F12	LV-11	EKVMTQSPATLSVSPG ERATLSCRASQSVNNN LAWYQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPARFSG SGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYCQQYNNWPR TFGQGTKEIK (시열 번호 : 56)	RASQSVNNNLA (시열 번호 : 11)	GASTRAT (시열 번호 : 23)	QYNNWPRT (시열 번호 : 38)
32E3	LV-12	EFVLTQSPGTLISLSPGE RATLSCRASQIISNYL AWYQKPGQAPRLLI YSASSRATGIPDRFSGS GGSDFTLTISRLEPE FAVYYCQDFDSSPITF GRGTRLDIK (시열 번호 : 57)	RASQIISNYLA (시열 번호 : 12)	SASSRAT (시열 번호 : 24)	QQFDSSPIT (시열 번호 : 39)
24F4	LV-13	EIVLTQSPGTLISLSPGE RATLSCRASQSVSSSY LAWYQKPGQAPRLLI YGASSRATGIPDRFSG SGSDFTLTISRLEPE DFALYYCQYDTSPPFT FGPGTKVDIK (시열 번호 : 58)	RASQSVSSSYLA (시열 번호 : 13)	GASSRAT (시열 번호 : 25)	QYDTSPPFT (시열 번호 : 40)

[0057]

Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 시열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
16B8	LV-14	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQDINS WLAWYQKPGKAPK LLIYAASSLQTVPSRF SGSGSDFTLTISSLQ PEDFATYSCQNSFPPI TFGQGTREIK (시열 ID NO. 59)	RASQDINSWLA (시열 번호 : 14)	AASSLQT (시열 번호 : 26)	QQSNSFPIT (시열 번호 : 41)
4C5	LV-15	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISNW LAWYQKPGKAPKLLI YAASSLQVGVPLRFS GGSGDFTLTISSLQ EDFATYFCQADSFP NFGQGTREIK (시열 번호 : 60)	RASQGISNWLA (시열 번호 : 15)	AASSLQV (시열 번호 : 27)	QQADSFP (시열 번호 : 42)
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVG DRVTITCRASQGISSW LAWYQKPGKAPKLLI YAASSLQNGVPSRFS GGSGDFTLTISSLQ EDFATYFCQADSFP TFGQGTREIK (시열 번호 : 61)	RASQGISSWLA (시열 번호 : 16)	AASSLQN (시열 번호 : 28)	QQADSFP (시열 번호 : 43)
5E3	LV-17	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQGISNY LAWFOQKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSKFSG SGSDFTLTISSLQPE DFATYFCQYSTYPFT FGPGTKVDIK (시열 번호 : 62)	RASQGISNYLA (시열 번호 : 17)	AASSLOS (시열 번호 : 29)	QYYSTYPFT (시열 번호 : 44)
4G10	LV-18	DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQIRND LGWYQKPGNAPKRLI YAASSLPSGVPSRFSG SGSGPEFTLTISSLQPE DFATYFCQYHNSYPW TFGQGTREIK (시열 번호 : 63)	RASQIRNDLG (시열 번호 : 18)	AASSLPS (시열 번호 : 30)	LQHNSYPWT (시열 번호 : 45)

[0058]

[0059] [표 1B]

예시적인 항-인간 TREM2 항체 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	CDRH1	CDRH2	CDRH3
12G10 24C12	HV-01	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAIG GGGVSTYCADSV KGRFTISRDNASKN TLYLQMNSLRAED TAVYYCAKPYIAV AGSHFDYWGQGT LVTVSS (서열 번호 : 110)	SYAMS (서열 번호: 77)	AIGGGGVSTYCADSVKG (서열 번호 : 87)	FYIAVAGSHFDY (서열 번호 : 95)

[0060]

Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	CDRH1	CDRH2	CDRH3
26A10	HV-02	EVQLVESGGALVQ RGGSLRLSCAASR FTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSYIS SSSFTIYADSVKKG RFTISRDNKNSF YVQMNSLRDEDT AVYYCAREGGLT MVRGVSSYGLDV WGQGITVTVSS (서열 번호 : 111)	SFGMS (서열 번호: 78)	YISSSSFTIYADSVKG (서열 번호 : 88)	EGGLTMVRGVSSYGLDV (서열 번호 : 96)
26C10	HV-03	EVQLVESGGALVQ PGGSLRLSCAASG FTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSYIS SSSFTIYADSVKKG RFTISRDNKNSF YLQMNSLRDEDT AVYFCVREGGITM VRGVSSYGMVDVW GQGITVTVSS (서열 번호 : 112)	SFGMS (서열 번호: 78)	YISSSSFTIYADSVKG (서열 번호 : 88)	EGGITMVRGVSSYGMVDV (서열 번호 : 97)
26F2	HV-04	EVQLVESGGALVQ PGGSLRLSCAASG FTFSSFGMSWVRQ APGKLEWISYISS SSFTIYADSVKKG RFTISRDNKNSF YLQMNSLRDEDT AVYFCAREGGITM VRGVSSYGMVDVW GQGITVTVSS (서열 번호 : 113)	SFGMS (서열 번호: 78)	YISSSSFTIYADSVKG (서열 번호 : 88)	EGGITMVRGVSSYGMVDV (서열 번호 : 97)
33B12	HV-05	EVQLVESGGALVQ PGGSLRLSCAASG FTFSSFGMSWVRQ APGKGLEWVSYIS KSSFTIYADSVK GRFTISRDNKNS FYLQMNSLRDEDT AVYYCAREGGLT MVRGVSSYGLDV WGQGITVTVSS (서열 번호 : 114)	SFGMS (서열 번호: 78)	YISKSSFTIYADSVKG (서열 번호 : 89)	EGGLTMVRGVSSYGLDV (서열 번호 : 96)
24G6	HV-06	EVQLLESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSSYAMSWVRQ APGKGLEWVSAIS GSGGSTYADSVK GRFTISRDNKNTL LYLQMNSLRAEDT AVYYCAKAYTPM AFEDYWGQGLTV TVSS (서열 번호 : 115)	SYAMS (서열 번호: 77)	AISGSGGSTYADSVKG (서열 번호 : 90)	AYTPMAFFDY (서열 번호 : 98)

[0061]

Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	CDRH1	CDRH2	CDRH3
24A10	HV-07	EVQVLESQGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FTFSNYAMSWVR QAPGKLEWVSAI SGSGGSTYYADSV KGRFTISRDNKSN TLYLQMNLSRAED TAVYYCAKGGWE LFYWGQGLVTV SS (서열 번호 : 116)	NYAMS (서열 번호: 79)	AISGSGGSTYYADSVKQ (서열 번호 : 90)	GGWELFY (서열 번호 : 99)
10E3	HV-08	EVQLVQSGAEVK KPGESLMISCKGS GYSFTNYWIGWV RQMPGKLEWVMG IYPGDSDRYSPS FQGQVTISADKSI TAYLQWSSLKASD TAMYFCARRRQGI WGDALDIWQGT LTVSS (서열 번호 : 117)	NYWIG (서열 번호: 80)	IYPGDSDRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	RRQGIWGDALDI (서열 번호 : 100)
13E7 14C12	HV-09	EVQLVQSGAEVK KPGESLMISCKGS GYSFTSYWIGWVR QMPGKLEWVMGII YPGDSDRYSPS FQGQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDT AMYFCARRRQGI WGDALDFWQGT LTVSS (서열 번호 : 118)	SYWIG (서열 번호: 81)	IYPGDSDRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	RRQGIWGDALDF (서열 번호 : 101)
25F12	HV-10	QVQLQQWAGALL KPSSETLSLTCAVY GGFSSYYWSWIR QPPGKLEWIGEI NHSGNTNYPNPK SRVTISVDTSKNQF SLKLSVTAADTA VYYCAREGYDIL TGYHDAFDIWDQ GTMVTVFS (서열 번호 : 119)	SYYWS (서열 번호: 82)	EINHSNTNYPNPKS (서열 번호 : 92)	EGYYDILTGYHDAFDI (서열 번호 : 102)
32E3	HV-11	EVQLVQSGAEVK KPGESLMISCKGS YSFTSYWIGWVRQ MPGKLEWVMGII YPGDSDRYSPSFQ GQVTISADKSISTA YLYWSTLTKASDT AIYYCARHDIIPAA PGAFDIWQGT VTVSS (서열 번호 : 120)	SYWIG (서열 번호: 81)	IYPGDSDRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	HDIIIPAAPGAFDI (서열 번호 : 103)

[0062]

Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	CDRH1	CDRH2	CDRH3
24F4	HV-12	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YFTFSYWIGWVR QMPGKLEWGMGII YPGDSDTRYSPSF QGQVTISVDKSSS TAYLQWSSLKASD TAIYYCTRQAIIV TGLGGFDPWGQG TLVTVSS (서열 번호 : 121)	SYWIG (서열 번호: 81)	IYPGDS DTRYSPSFQG (서열 번호 : 91)	QAIAVTGLGGFDP (서열 번호 : 104)
16B8	HV-13	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCAS GYFTFTNYGISWVR QAPGGGLEWGMG WISAYNGNTNYA QKIQGRVTMTID TSTSTVYMEI RSL RSDDTAVYYCAR RGYSYGSFDYWG QGTLVTVSS (서열 번호 : 122)	NYGIS (서열 번호: 83)	WISAYNGNTNYAQKIQG (서열 번호 : 93)	RGYSYGSFDY (서열 번호 : 105)
4C5	HV-14	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG HSFTNYWIAWVR QMPGKLEWGMGII YPGDSDTRYSPSF QGQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDT AVYFCARQRTFY DSSGYFDYWGQG TLVTVSS (서열 번호 : 123)	NYWIA (서열 번호: 84)	IYPGDS DTRYSPSFQG (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSGYFDY (서열 번호 : 106)
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YSFTSYWIAWVRQ MPGKLEWGMGII PGDSDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYFCARQRTFY DSSDYFDYWGQG TLVTVSS (서열 번호 : 124)	SYWIA (서열 번호: 85)	IYPGDS DTRYSPSFQG (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)
5E3	HV-16	QVQLVQSGAEVK KPGASVKVSCAS GYFTFGYIHVVR QAPGLGLEWGMG INPYSGGTTSAQK FQGRVTMTDTSI SSAYMELSR LRS DTAVYYCARDGG YLALYGTDVWGQ GTTVTVSS (서열 번호 : 125)	GYIYH (서열 번호: 86)	WINPYSGGTTSAQKIQG (서열 번호 : 94)	DGGY LALYGTDV (서열 번호 : 108)

[0063]

Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	CDRH1	CDRH2	CDRH3
4G10	HV-17	EVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YSFPSYWIAWVRQ MPGKLEWGMGII PGDSDTRYSPSFQ GQVTISADKSISTA FLKWSSLKASDTA MYFCARQGI EVTG TGGLDVWGQGIT VTVSS (서열 번호 : 126)	SYWIA (서열 번호: 85)	IYPGDS DTRYSPSFQG (서열 번호 : 91)	QGI EVTGGLDV (서열 번호 : 109)

[0064]

[0065]

본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1A(경쇄 CDR; 즉 CDRL) 및 표 1B(중쇄 CDR, 즉 CDRH)에 제시된 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 CDRL1, (ii) 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 CDRL2, 및 (iii) 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 CDRL3, 및 (iv) 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산의 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4개 이상의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 함유하는 (i), (ii) 및 (iii)의 CDRL로부터 선택된 하나 이상의 경쇄 CDR을 포함한다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 CDRH1, (ii) 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 CDRH2, 및 (iii) 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 CDRH3, 및 (iv) 5, 4, 3, 2, 또는 1개 이하의 아미노산의 하나 이상, 예를 들어 1, 2, 3, 4개 이상의 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환), 결실 또는 삽입을 함유하는 (i), (ii) 및 (iii)의 CDRH로부터 선택된 하나 이상의 중쇄 CDR을 포함한다.

[0066]

특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1A 및 표 1B에 열거된 CDR의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 변이체 형태를 포함할 수 있으며, 각각은 표 1A 및 표 1B에 열거된 CDR 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1A 및 표 1B에 열거된 CDR 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하며, 이 표에 열거된 CDR로부터 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노

산만큼 각각 상이하다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL1; 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL2; 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRL3; 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH1; 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH2; 및 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 서열 또는 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하는 CDRH3을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 5 내지 18로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL1; 서열 번호 19 내지 30으로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL2; 서열 번호 31 내지 45로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL3; 서열 번호 77 내지 86으로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH1; 서열 번호 87 내지 94로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH2; 및 서열 번호 95 내지 109로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH3을 포함한다.

[0067] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 5, 19, 및 31의 서열을 가지며; (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 20, 및 32의 서열을 가지며; (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 21, 및 33의 서열을 가지며; (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 20, 및 33의 서열을 가지며; (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 7, 22, 및 34의 서열을 가지며; (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 8, 22, 및 35의 서열을 가지며; (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9, 22, 및 36의 서열을 가지며; (h) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 10, 23, 및 37의 서열을 가지며; (i) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 11, 23, 및 38의 서열을 가지며; (j) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 12, 24, 및 39의 서열을 가지며; (k) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 13, 25, 및 40의 서열을 가지며; (l) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 14, 26, 및 41의 서열을 가지며; (m) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 15, 27, 및 42의 서열을 가지며; (n) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며; (o) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 17, 29, 및 44의 서열을 갖거나; (p) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 18, 30, 및 45의 서열을 가진다.

[0068] 다른 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 87, 및 95의 서열을 가지며; (b) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 88, 및 96의 서열을 가지며; (c) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 88, 및 97의 서열을 가지며; (d) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 89, 및 96의 서열을 가지며; (e) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 90, 및 98의 서열을 가지며; (f) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 79, 90, 및 99의 서열을 가지며; (g) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 80, 91, 및 100의 서열을 가지며; (h) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 101의 서열을 가지며; (i) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 82, 92, 및 102의 서열을 가지며; (j) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 103의 서열을 가지며; (k) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 104의 서열을 가지며; (l) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 83, 93, 및 105의 서열을 가지며; (m) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 84, 91, 및 106의 서열을 가지며; (n) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며; (o) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 86, 94, 및 108의 서열을 갖거나; (p) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 109의 서열을 가진다.

[0069] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서:

[0070] (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 5, 19, 및 31의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 87, 및 95의 서열을 가지며;

[0071] (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 20, 및 32의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 88, 및 96의 서열을 가지며;

[0072] (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 21, 및 33의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 88, 및 97의 서열을 가지며;

[0073] (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 20, 및 33의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각

서열 번호 78, 88, 및 97의 서열을 가지며;

- [0074] (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 6, 20, 및 33의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 78, 89, 및 96의 서열을 가지며;
- [0075] (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 7, 22, 및 34의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 87, 및 95의 서열을 가지며;
- [0076] (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 8, 22, 및 35의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 90, 및 98의 서열을 가지며;
- [0077] (h) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 9, 22, 및 36의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 79, 90, 및 99의 서열을 가지며;
- [0078] (i) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 10, 23, 및 37의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 80, 91, 및 100의 서열을 가지며;
- [0079] (j) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 10, 23, 및 37의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 101의 서열을 가지며;
- [0080] (k) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 11, 23, 및 38의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 82, 92, 및 102의 서열을 가지며;
- [0081] (l) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 12, 24, 및 39의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 103의 서열을 가지며;
- [0082] (m) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 13, 25, 및 40의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 104의 서열을 가지며;
- [0083] (n) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 14, 26, 및 41의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 83, 93, 및 105의 서열을 가지며;
- [0084] (o) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 15, 27, 및 42의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 84, 91, 및 106의 서열을 가지며;
- [0085] (p) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0086] (q) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 17, 29, 및 44의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 86, 94, 및 108의 서열을 갖거나;
- [0087] (r) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 18, 30, 및 45의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 109의 서열을 가진다.
- [0088] 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 10, 23, 및 37의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 80, 91, 및 100의 서열을 가진다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 10, 23, 및 37의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 81, 91, 및 101의 서열을 가진다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 15, 27, 및 42의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 84, 91, 및 106의 서열을 가진다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가진다. 일 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 17, 29, 및 44의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서

열 번호 86, 94, 및 108의 서열을 가진다. 또 다른 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서, CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 8, 22, 및 35의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 77, 90, 및 98의 서열을 가진다.

[0089] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 항체, 예컨대 본 명세서에 기재된 항체로부터의 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH) 및 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. "가변 도메인"과 상호교환적으로 사용되는 "가변 영역"(경쇄의 가변 영역(VL), 중쇄의 가변 영역(VH))은, 항체를 항원에 결합시키는데 직접 관여하는 면역글로불린 경쇄 및 중쇄 각각의 영역을 지칭한다. 상기 논의된 바와 같이, 가변 경쇄 및 중쇄의 영역은 동일한 일반적인 구조를 가지며, 각각의 영역은 서열이 광범위하게 보존되고, 3개의 CDR에 의해 연결된 4개의 프레임워크(FR) 영역을 포함한다. 프레임워크 영역은 베타-시트 구조를 채택하고, CDR은 베타-시트 구조를 연결하는 루프를 형성할 수 있다. 각 사슬의 CDR은 프레임워크 영역에 의해 3차원 구조로 유지되고 다른 사슬의 CDR과 함께 항원 결합 부위를 형성한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1A에 개시된 바와 같이 LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17, 및 LV-18로부터 선택된 경쇄 가변 영역, 및/또는 표 1B에 개시된 바와 같이 HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16, 및 HV-17로부터 선택된 중쇄 가변 영역 및 상기 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 기능성 단편, 유도체, 퓨테인 및 변이체를 포함할 수 있다.

[0091] 표 1A에 열거된 각각의 경쇄 가변 영역은 표 1B에 열거된 임의의 중쇄 가변 영역과 조합되어 본 발명의 항원 결합 단백질의 항-TREM2 결합 도메인을 형성할 수 있다. 상기 조합의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: LV-01(서열 번호 46) 및 HV-01(서열 번호 110); LV-02(서열 번호 47) 및 HV-02(서열 번호 111); LV-03(서열 번호 48) 및 HV-03(서열 번호 112); LV-04(서열 번호 49) 및 HV-04(서열 번호 113); LV-05(서열 번호 50) 및 HV-05(서열 번호 114); LV-06(서열 번호 51) 및 HV-01(서열 번호 110); LV-07(서열 번호 52) 및 HV-06(서열 번호 115); LV-08(서열 번호 53) 및 HV-07(서열 번호 116); LV-09(서열 번호 54) 및 HV-08(서열 번호 117); LV-10(서열 번호 55) 및 HV-09(서열 번호 118); LV-11(서열 번호 56) 및 HV-10(서열 번호 119); LV-12(서열 번호 57) 및 HV-11(서열 번호 120); LV-13(서열 번호 58) 및 HV-12(서열 번호 121); LV-14(서열 번호 59) 및 HV-13(서열 번호 122); LV-15(서열 번호 60) 및 HV-14(서열 번호 123); LV-16(서열 번호 61) 및 HV-15(서열 번호 124); LV-17(서열 번호 62) 및 HV-16(서열 번호 125); 및 LV-18(서열 번호 63) 및 HV-17(서열 번호 126).

[0092] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-09의 서열(서열 번호 54)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-08의 서열(서열 번호 117)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-10의 서열(서열 번호 55)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-09의 서열(서열 번호 118)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-15의 서열(서열 번호 60)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-14의 서열(서열 번호 123)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-16의 서열(서열 번호 61)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-15의 서열(서열 번호 124)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-17의 서열(서열 번호 62)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-16의 서열(서열 번호 125)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 LV-07의 서열(서열 번호 52)을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 HV-06의 서열(서열 번호 115)을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0093] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1A의 경쇄 가변 영역의 서열과 상이한 연속 아미노산의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 즉, 단지 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 잔기에서의 LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17, 또는 LV-18로부터 선택되는 VL을 포함하며, 여기서 각각의 상기 서열 차이는 독립적으로 하나의 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환이고, 결실, 삽입 및/또는 치환은 상기 가변 도메인 서열에 비해 15개 이하의 아미노산 변화를 초래한다. 일부 TREM2 작용제 항원 결합 단백질에서 경쇄 가변 영역은 서열 번호 46 내지 63(즉, 표 1A의 경쇄 가변 영역)의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항

원 결합 단백질은 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 54의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 55의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 60의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0094] 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 1B의 중쇄 가변 영역의 서열과 상이한 연속 아미노산의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 즉, 단지 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산 잔기에서의 HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16, 또는 HV-17로부터 선택되는 VH를 포함하며, 여기서 각각의 상기 서열 차이는 독립적으로 하나의 아미노산의 결실, 삽입 또는 치환이고, 결실, 삽입 및/또는 치환은 상기 가변 도메인 서열에 비해 15개 이하의 아미노산 변화를 초래한다. 일부 TREM2 작용제 항원 결합 단백질에서 중쇄 가변 영역은 서열 번호 110 내지 126(즉, 표 1B의 중쇄 가변 영역)의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 117의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 118의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 123의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0095] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "동일성"은 서열의 정렬 및 비교에 의해 결정되는, 둘 이상의 폴리펩타이드 분자 또는 둘 이상의 핵산 분자의 서열 간의 관계를 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "동일성 백분율"은 비교되는 분자에서 아미노산 또는 뉴클레오티드 간에 동일한 잔기의 백분율을 의미하고 비교되는 분자의 최소의 크기를 기준으로 계산된다. 이들 계산을 위해, 정렬에서 갭은 (만약에 있다면) 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램(즉, "알고리즘")에 의해 처리되어야 한다. 정렬된 핵산 또는 폴리펩타이드의 동일성을 계산하기 위해 사용될 수 있는 방법은 전산 분산 생물학(Lesk, A. M., ed.), 1988, New York: Oxford University Press; 바이오컴퓨팅 정보학 및 게놈 프로젝트, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; 서열 데이터의 컴퓨터 분석, Part I, (Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, 분자생물학의 서열 분석, New York: Academic Press; 서열 분석 프라이, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo et al., 1988, SIAM J. Applied Math. 48:1073에 기재된 방법들을 포함한다. 예를 들어, 서열 동일성은 2개의 폴리펩타이드의 아미노산 위치에서의 유사성을 비교하기 위해 일반적으로 사용되는 표준 방법에 의해 결정될 수 있다. BLAST 또는 FASTA와 같은 컴퓨터 프로그램을 사용하여, 2개의 폴리펩타이드 또는 2개의 폴리뉴클레오티드 서열은 (하나 또는 두 서열의 전체 길이를 따라, 또는 하나 또는 두 서열의 예정된 부분을 따라) 이들 각각의 잔기의 최적의 매칭을 위해 정렬된다. 이 프로그램은 기본 오프닝 페널티와 기본 갭 페널티를 제공하며, 스코어링 매트릭스, 예컨대 PAM 250(Dayhoff et al., in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, supp. 3, 1978) 또는 BLOSUM62(Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919)가 컴퓨터 프로그램과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 동일성 백분율은 다음과 같이 계산될 수 있다: 동일한 매치의 총 수에 100을 곱한 다음, 매칭된 범위 내에서 더 긴 서열의 길이와 두 서열을 정렬하기 위해 더 긴 서열에 도입된 갭 수의 합으로 나눈다. 동일성 백분율을 계산함에 있어서, 계산 중인 서열은 서열 간의 가장 큰 매치를 제공하는 방식으로 정렬된다.

[0096] GCG 프로그램 패키지는 동일성 백분율을 결정하는데 사용될 수 있는 컴퓨터 프로그램이고, 이 패키지는

GAP(Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; 위스콘신주 메디슨에 소재한 위스콘신 유니버시티의 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group))를 포함한다. 컴퓨터 알고리즘 GAP는 서열 동일성 백분율이 결정되는 2개의 폴리펩타이드 또는 2개의 폴리뉴클레오타이드를 정렬하기 위해 사용된다. 서열은 그들의 각각의 아미노산 또는 뉴클레오타이드에 대한 최적의 매칭(알고리즘에 의해 결정된 바와 같은 "매칭된 너비")을 위해 정렬된다. 갭 오픈링 페널티(3x 평균 대각선으로서 계산하되, "평균 대각선"은 사용 중인 비교 매트릭스의 대각선의 평균이고; "대각선"은 특정 비교 매트릭스에 의해 각각의 완전한 아미노산 매치로 부여된 스코어 또는 수임) 및 갭 익스텐션 페널티(보통 갭 오픈링 페널티의 1/10배)뿐만 아니라 비교 매트릭스, 예컨대 PAM 250 또는 BLOSUM 62가 알고리즘과 함께 사용된다. 특정 실시형태에서, 표준 비교 매트릭스(PAM 250 비교 매트릭스에 대해 문헌[Dayhoff et al., (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352]; BLOSUM 62 비교 매트릭스에 대해 문헌[Henikoff et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919] 참조)가 또한 알고리즘에 의해 사용된다.

- [0097] GAP 프로그램을 이용하여 폴리펩타이드 또는 뉴클레오타이드 서열에 대해 동일성 백분율을 결정하기 위한 권장된 매개변수는 하기를 포함한다:
- [0098] 알고리즘: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453;
- [0099] 비교 매트릭스: 문헌[Henikoff et al., 1992, 상기 참조]으로부터의 BLOSUM 62;
- [0100] Gap 페널티: 12(그러나 말단 갭에 대해 페널티가 없음)
- [0101] 갭 길이 페널티: 4
- [0102] 유사성에 대한 역치: 0
- [0103] 2개의 아미노산 서열을 정렬하기 위한 특정 정렬 계획은 2개 서열의 짧은 영역만의 매칭을 야기할 수 있고, 2개의 전장 서열 간에 유의미한 관계가 존재하지 않는다 하더라도 이 작은 정렬된 영역은 매우 높은 서열 동일성을 가질 수 있다. 따라서, 표적 폴리펩타이드의 적어도 50개의 인접한 아미노산에 걸쳐 있는 정렬을 초래하는 것이 요망된다면 선택된 정렬 방법(GAP 프로그램)은 조정될 수 있다.
- [0104] 본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 변이체는 화학적 부담(예를 들어 아스파테이트 이성질체화, 아스파라긴 탈아미드화, 트립토판 및 메티오닌 산화)을 해결하거나, 실시예 7에 기술된 바와 같이 공분산 위반(본 명세서에 참고로 전문 포함되는, WO 2012/125495 참조)을 교정하기 위해 경쇄 또는 중쇄 가변 영역에서 하나 이상의 아미노산을 치환함으로써 생성될 수 있다. 상기 변이체는 모체 항체와 비교하여 개선된 생체물리학적, 발현 및/또는 안정성 특성을 가질 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 13 내지 18 중 어느 하나에 제시된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0105] 특정 서열을 참조하여 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 번역글로불린 중쇄 또는 경쇄에서 아미노산 잔기의 넘버링은 Kabat *et al.*, 번역학적 관심 단백질의 서열, 5th Ed., US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, pp 662,680,689(1991) and Edelman *et al.*, Proc. Natl. Acad. USA, Vol. 63: 78-85(1969)에 기재된 바와 같은 Kabat-EU 넘버링에 따른다. Kabat 넘버링 체계는 가변 영역 내에서 아미노산의 위치를 언급할 때 전형적으로 사용되는 반면, EU 넘버링 체계는 일반적으로 번역글로불린 불변 영역을 갖는 아미노산의 위치를 지칭할 때 사용된다. 다른 넘버링 체계와 Kabat 및 EU 넘버링 체계 사이의 대응 관계를 요약한 차트는 IMGT<sup>®</sup> 웹사이트(국제 ImMunoGeneTics 정보 시스템)에서 입수가 가능하다.
- [0106] 아미노산 서열 내 아미노산 치환은 전형적으로 본 명세서에서 특정 위치에서의 아미노산 잔기에 대해 한 글자 약어로 표기된 다음, 관심 대상의 본래 서열에 대한 수치적 아미노산 위치가 표기되고, 이어서, 치환되는 아미노산 잔기에 대한 한 글자 기호가 표기된다. 예를 들어, "T30D"는 관심 대상의 본래 서열에 대한 아미노산 위치 30에서 아스파테이트 잔기에 의한 트레오닌 잔기의 치환을 기호화한다. 다른 예에서, "S218G"은 관심 대상의 본래 아미노산 서열에 대해 아미노산 위치 218에서 글리신 잔기에 의한 세린 잔기의 치환을 기호화한다.
- [0107] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 85, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 54의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를

를 갖는 서열 번호 117의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0108] 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 64, 79, 80, 94, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 55의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 V64G, Q79E, S80P, W94Y, 및 P100Q로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 서열 번호 55의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 19, 55, 56, 57, 58, 및/또는 104에 돌연변이를 갖는 서열 번호 118의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 돌연변이는 M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0109] 특정 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 60, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 60의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 돌연변이는 L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 27, 55, 56, 57, 58, 105, 및/또는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 123의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 56, 57, 92, 및/또는 93에 돌연변이를 갖는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 N56S, D92E, 및 S93A로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 55, 56, 57, 58, 105, 및/또는 106에 돌연변이를 갖는 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 돌연변이는 D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 D55E, S56A, D57E, D105E, 및 S106A로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 갖는 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0111] 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 36, 46, 61, 및/또는 100에 돌연변이를 갖는 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 F36Y, K61R, P100Q, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 S46L, P100Q, 또는 이들의 조합이다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 43, 76, 85, 99, 100, 및/또는 116에 돌연변이를 갖는 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 돌연변이는 L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R, 또는 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 L43Q, I76T, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L, 또는 이들의 조합이다.

[0112] 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 91에 돌연변이를 갖는 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 돌연변이는 F91V, F91I, F91T, F91L, 또는 F91D로부터 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 돌연변이는 F91V이다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 아미노산 위치 62 및/또는 63에 돌연변이를 갖는 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

특정 실시형태에서, 돌연변이는 D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 D62E, D62Q, S63A, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0113]

특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질 서열 번호 326의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 327의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 328의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 329의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 330의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 331의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 332의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 333의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0114]

특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 326, 328, 330 또는 332의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 327, 329, 331 또는 333의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열 번호 326의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 327의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열 번호 328의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 329의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열 번호 330의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 331의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 경쇄 가변 영역은 서열 번호 332의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄 가변 영역은 서열 번호 333의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다.

[0115]

본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 추가 변이체는 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 항체를 친화도 조절함으로써 생성될 수 있다. "친화도-조절된 항체"는 그의 경쇄 가변 영역 서열 및/또는 중쇄 가변 영역 서열에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 항체로서, 아미노산 치환을 함유하지 않는 모체 항체와 비교하여 표적 항원에 대한 항체의 친화도를 증가 또는 감소시킨다. 항체 친화도 조절 방법은 당업자에게 공지되어 있으며, CDR 워킹 돌연변이유발(Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), 사슬 셔플링(Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), *E. coli*의 돌연변이 균주 사용(Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), DNA 셔플링(Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997), 파지 디스플레이(Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996), PCR 기술(Cramer, et al., Nature, 391, 288-291, 1998), 및 기타 돌연변이유발 전략(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; and Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896, 1992)을 포함할 수 있다. 친화도 조절 방법은 Hoogenboom, Trends in Biotechnology, Vol. 15: 62-70, 1995 and Vaughan et al., Nature Biotechnology, 16: 535-539, 1998에 논의되어 있다. 본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 친화도-조절된 변이체를 생성하는 하나의 특정 방법은 실시예 8에 기재된 바와 같은 효모 디스플레이 Fab 돌연변이유발 라이브러리의 사용이다.

[0116]

특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 6E7 항체(실시예 8)의 친화도-조절된 변이체로부터의 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 23에 제시된 하나 이상의 아미노산 치환을 갖는 경쇄 가변 영역 및/또는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 24, 31, 50, 52, 54, 56, 89, 92, 93, 94, 및/또는 96에 돌연변이를 갖는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 돌연변이는 R24A, S31R, A50S, A50G, S52G, L54R, N56K, N56R, N56L, N56T, Q89G, D92V, S93R, F94Y, F94L, R96H, R96L, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 이들 및 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 하나 이상의 아미노산 위치 27, 28, 30, 32, 50, 54, 58, 60, 61, 63, 66, 99, 101, 103, 104, 및/또는 110에 돌연변이를 갖는 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 돌연변이는 Y27S, S28G, S28H, T30N, T30G, T30E, T30A, Y32E, I50T, G54S, T58V, Y60L,

S61A, S63G, S63E, G66D, Q99G, Q99S, Q99M, T101G, Y103R, Y104G, F110S, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 개선된 친화도를 갖는 6E7 항체의 예시적인 변이체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역에 대한 아미노산 서열 및 관련 CDR이 각각 표 2A 및 2B에 제시되어 있다. 감소된 친화도를 갖는 6E7 항체의 예시적인 변이체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역에 대한 아미노산 서열 및 관련 CDR이 각각 표 3A 및 3B에 제시되어 있다. 6E7 항체에 상응하는 서열이 비교를 위해 열거되어 있다.

[0117] [표 2A]

개선된 친화도 TREM2 항체를 위한 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

변이체 Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 서열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQNGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 61)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQN (서열 번호: 28)	QQADSFPRT (서열 번호: 43)
V3	LV-101	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSRQNGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADRFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 153)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSRQN (서열 번호: 143)	QQADRFPRT (서열 번호: 148)
V24	LV-102	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPHTFGQGTKLEIK (서열 번호: 154)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQK (서열 번호: 144)	QQADSFPHT (서열 번호: 149)
V27	LV-103	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 155)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQR (서열 번호: 145)	QQADSFPRT (서열 번호: 43)
V40	LV-104	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQLGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADRFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 156)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQL (서열 번호: 146)	QQADRFPRT (서열 번호: 148)
V48	LV-105	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSLPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 157)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQT (서열 번호: 26)	QQADSLPRT (서열 번호: 150)
V49 V73	LV-106	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSRQNGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSYPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 158)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSRQN (서열 번호: 143)	QQADSYPRT (서열 번호: 151)
V52	LV-107	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADRFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 159)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQR (서열 번호: 145)	QQADRFPRT (서열 번호: 148)
V60	LV-108	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 160)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQR (서열 번호: 145)	QQADSFPRT (서열 번호: 152)

[0118]

변이체 Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 서열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
V76	LV-109	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYAASSLQKGVPSRFSG SGSGRDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 161)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	AASSLQK (서열 번호: 144)	QQADSFPRT (서열 번호: 43)
V84	LV-110	DIQMTQSPSSVSASVGDRTIT CRASQGISSWLAWYQQKPGK APKLLIYGASSLQNGVPSRFSG SGSGTDFLTISLQPEDFATYF CQQADSFPRTFGQGTKLEIK (서열 번호: 162)	RASQGISSWLA (서열 번호: 16)	GASSLQN (서열 번호: 147)	QQADSFPRT (서열 번호: 43)

[0119]

[0120] [표 2B]

개선된 친화도 TREM2 항체를 위한 중쇄 가변 영역 아미노산 시열

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 시열	FRI/CDRH1 보디	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGVVTI SADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFYY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (시열 번호:124)	YSFT (시열 번호:163)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DTRYSPSFQG (시열 번호:91)	QRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:107)
V3	HV-101	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFASYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGVVTI SADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARGRTFYY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (시열 번호:180)	YSFA (시열 번호:164)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DTRYSPSFQD (시열 번호:170)	GRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:176)
V24	HV-102	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSD VRYSPFQGVVT ISADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARSRTFYYD SSDYFDYWGQ TLVTVSS (시열 번호:181)	YSFT (시열 번호:163)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DVRYSPSFQG (시열 번호:171)	SRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:177)

[0121]

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 시열	FRI/CDRH1 보디	CDRH1	CDRH2	CDRH3
V27	HV-103	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYAPSFQGVVTI SADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCVRSRTFYYD SSDYFDYWGQ TLVTVSS (시열 번호:182)	YSFT (시열 번호:163)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DTRYAPSFQG (시열 번호:172)	SRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:177)
V40	HV-104	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFGSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSD VRYSPFQGVVT ISADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQ GTLVTVSS (시열 번호:183)	YSFG (시열 번호:165)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DVRYSPSFQG (시열 번호:171)	QRTFYYDSSDYSDY (시열 번호:178)
V48	HV-105	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFGSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSD VRYSPFQGVVT ISADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARMRTFYY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (시열 번호:184)	YSFG (시열 번호:165)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DVRYSPSFQG (시열 번호:171)	MRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:179)
V49	HV-106	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFNStAYLQ WVRQMPGKGLE WMGTIYPGSD TRLSPSFQGVVT ISADKSIStAYLQ WSSLKASDTAM YFCARSRTFYYD SSDYFDYWGQ TLVTVSS (시열 번호:185)	YSFN (시열 번호:166)	SYWIA (시열 번호:85)	TIYPGDS DTRLSPSFQG (시열 번호:173)	SRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:177)
V52	HV-107	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFESYWIA	YSFE (시열 번호:167)	SYWIA (시열 번호:85)	IYPGDS DTRYSPSFQG (시열 번호:91)	GRTFYYDSSDYFDY (시열 번호:176)

[0122]

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	FR1/ CDRH1 보더	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		WVRQMPGKGLE WMGHYPGDSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARGRTFYY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 186)				
V60	HV-108	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYHFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGHYPGDS VRYSPFQGQVT ISADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARGRTFYY DSSDYSDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 187)	YHFT (서열 번호:168)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSVRYSPSQG (서열 번호 : 171)	QRTFYYDSSDYSY (서열 번호 : 178)
V73	HV-109	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYFSGSYWIA WVRQMPGKGLE WMGHYPGDSDT RYSFGFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARGRTFYY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 188)	YSFG (서열 번호:165)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSDRYSPGFQG (서열 번호 : 174)	GRTFYYDSSDYFDY (서열 번호 : 176)
V76	HV-110	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYFSGSYWIA WVRQMPGKGLE WMGHYPGDSDT RYSPEFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 189)	YSFG (서열 번호:165)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSDRYSPGFQG (서열 번호 : 175)	QRTFYYDSSDYSY (서열 번호 : 178)
V84	HV-111	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYGFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGHYPGDSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ	YGFT (서열 번호:169)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSDRYSPSQG (서열 번호 : 91)	QRTFYYDSSDYSY (서열 번호 : 178)

[0123]

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	FR1/ CDRH1 보더	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		WSSLKASDTAM YFCARQRTFYY DSSDYSDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 190)				

[0124]

[0125]

본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 2A(경쇄 CDR; 즉 CDRL) 및 표 2B(중쇄 CDR, 즉 CDRH)에 제시된 개선된 친화도 변이체로부터의 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 개선된 친화도 변이체로부터 유래된 공통 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>ASSX<sub>2</sub>QX<sub>3</sub>(서열 번호 139)의 CDRL2 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 A 또는 G이며; X<sub>2</sub>는 L 또는 R이며; X<sub>3</sub>은 N, K, R, L, 또는 T이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>QADX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>PX<sub>4</sub>T(서열 번호 140)의 CDRL3 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 Q 또는 G이며; X<sub>2</sub>는 S 또는 R이며; X<sub>3</sub>은 F, L, 또는 Y이며; X<sub>4</sub>는 R 또는 H이다. 또다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>IYPGDSDX<sub>2</sub>RX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>PX<sub>5</sub>FQX<sub>6</sub>(서열 번호 141)의 CDRH2 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 I 또는 T이며; X<sub>2</sub>는 T 또는 V이며; X<sub>3</sub>은 Y 또는 L이며; X<sub>4</sub>는 S 또는 A이며; X<sub>5</sub>는 S, G, 또는 E이며; X<sub>6</sub>은 G 또는 D이다. 또다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>RTFYYDSSDYX<sub>2</sub>DY(서열 번호 142)의 CDRH2 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 Q, G, S, 또는 M이며; X<sub>2</sub>는 F 또는 S이다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRL1은 서열 번호 16의 서열을 포함하며, CDRL2는 서열 번호 139의 공통 서열을 포함하며, CDRL3은 서열 번호 140의 공통 서열을 포함하며, CDRH1은 서열 번호 85의 서열을 포함하

며, CDRH2는 서열 번호 141의 공통 서열을 포함하며, CDRH3은 서열 번호 142의 공통 서열을 포함한다.

- [0126] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 16의 서열을 포함하는 CDRL1; 서열 번호 26 및 143 내지 147로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL2; 서열 번호 43 및 148 내지 152로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL3; 서열 번호 85의 서열을 포함하는 CDRH1; 서열 번호 91 및 170 내지 175로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH2; 및 서열 번호 176 내지 179로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH3을 포함한다.
- [0127] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 143, 및 148의 서열을 가지며; (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 144, 및 149의 서열을 가지며; (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 43의 서열을 가지며; (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 146, 및 148의 서열을 가지며; (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 26, 및 150의 서열을 가지며; (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 143, 및 151의 서열을 가지며; (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 148의 서열을 가지며; (h) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 152의 서열을 가지며; (i) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 144, 및 43의 서열을 갖거나, (j) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 147, 및 43의 서열을 가진다.
- [0128] 관련 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 170, 및 176의 서열을 가지며; (b) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 177의 서열을 가지며; (c) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 172, 및 177의 서열을 가지며; (d) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 178의 서열을 가지며; (e) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 179의 서열을 가지며; (f) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 173, 및 177의 서열을 가지며; (g) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 176의 서열을 가지며; (h) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 174, 및 176의 서열을 가지며; (i) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 175, 및 178의 서열을 갖거나, (j) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 178의 서열을 가진다.
- [0129] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서:
- [0130] (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 143, 및 148의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 170, 및 176의 서열을 가지며;
- [0131] (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 144, 및 149의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 177의 서열을 가지며;
- [0132] (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 172, 및 177의 서열을 가지며;
- [0133] (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 146, 및 148의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 178의 서열을 가지며;
- [0134] (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 26, 및 150의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 179의 서열을 가지며;
- [0135] (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 143, 및 151의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 173, 및 177의 서열을 가지며;
- [0136] (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 148의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 176의 서열을 가지며;
- [0137] (h) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 145, 및 152의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 171, 및 178의 서열을 가지며;
- [0138] (i) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 143, 및 151의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 174, 및 176의 서열을 가지며;
- [0139] (j) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 144, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 175, 및 178의 서열을 갖거나;

[0140] (k) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 147, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 178의 서열을 가진다.

[0141] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 2A에 개시된 바와 같이, LV-101, LV-102, LV-103, LV-104, LV-105, LV-106, LV-107, LV-108, LV-109, 및 LV-110으로부터 선택된 경쇄 가변 영역, 및/또는 표 2B에 개시된 바와 같이, HV-101, HV-102, HV-103, HV-104, HV-105, HV-106, HV-107, HV-108, HV-109, HV-110, 및 HV-111로부터 선택된 중쇄 가변 영역, 또는 표 2A 및 2B의 임의의 서열에 대해 적어도 80% 동일, 적어도 85% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 153 내지 162로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 관련 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0142] 표 2A에 열거된 각각의 경쇄 가변 영역은 표 2B에 열거된 임의의 중쇄 가변 영역과 조합되어 본 발명의 항원 결합 단백질의 항-TREM2 결합 도메인을 형성할 수 있다. 상기 조합의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: LV-101(서열 번호 153) 및 HV-101(서열 번호 180); LV-102(서열 번호 154) 및 HV-102(서열 번호 181); LV-103(서열 번호 155) 및 HV-103(서열 번호 182); LV-104(서열 번호 156) 및 HV-104(서열 번호 183); LV-105(서열 번호 157) 및 HV-105(서열 번호 184); LV-106(서열 번호 158) 및 HV-106(서열 번호 185); LV-107(서열 번호 159) 및 HV-107(서열 번호 186); LV-108(서열 번호 160) 및 HV-108(서열 번호 187); LV-109(서열 번호 161) 및 HV-109(서열 번호 188); LV-110(서열 번호 162) 및 HV-110(서열 번호 189); 및 LV-111(서열 번호 162) 및 HV-111(서열 번호 190).

[0143] [표 3A]

감소된 친화도 TREM2 항체를 위한 경쇄 가변 영역 아미노산 서열

변이체 Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 서열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
6E7	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASLQNGVPS RFGSGSGTDFLTITSSLOPE	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)

[0144]

변이체 Ab ID.	VL 그룹	VL 아미노산 서열	CDRL1	CDRL2	CDRL3
		DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 61)			
V9 V30 V33 V44 V68	LV-16	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 61)	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)
V10	LV-201	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 295)	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	SASSLQN (서열 번호 : 292)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)
V23	LV-202	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 296)	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQADSFPL (서열 번호 : 294)
V57	LV-203	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCAASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 297)	AASQGISSWLA (서열 번호 : 290)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)
V70	LV-204	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAAGSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQQADSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 298)	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	AAGSLQN (서열 번호 : 293)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)
V83	LV-205	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISSWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE DFATYFCQAVSFPRTFGQG TKLEIK (서열 번호 : 299)	RASQGISSWLA (서열 번호 : 16)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQAVSFPR (서열 번호 : 271)
V90	LV-206	DIQMTQSPSSVSASVGDRV ITCRASQGISRWLAWYQQK PKAPKLLIYAASSLQNGVPS RFSGSGSGTDFLTITSLQPE EDFATYFCQQADSFPRTFGQ GTKLEIK (서열 번호 : 300)	RASQGISRWLA (서열 번호 : 291)	AASSLQN (서열 번호 : 28)	QQADSFPR (서열 번호 : 43)

[0145]

[0146]

[표 3B]

감소된 친화도 TREM2 항체를 위한 중쇄 가변 영역 아미노산 서열

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	FR1/ CDRH1 보더	CDRH1	CDRH2	CDRH3
6E7	HV-15	EVQLVQSGAEV KPGESLKISCK GSGYFSTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIIYPGDSST	YSFT (서열 번호:163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSDFRYSPSPFQ (서열 번호 : 91)	QRIFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)

[0147]

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	FR1/ CDRH1 보디	CDRH1	CDRH2	CDRH3
		RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 124)				
V9	HV- 201	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 307)	YSFT (서열 번호:163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRGFYDSSDYFDY (서열 번호 : 304)
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 124)	YSFT (서열 번호: 163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)
V30	HV- 202	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 308)	YSFT (서열 번호: 301)	SYWIA (서열 번호: 85)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)
V33	HV- 203	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 309)	YSFT (서열 번호:163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 305)

[0148]

변이체 Ab ID.	VH 그룹	VH 아미노산 서열	FR1/ CDRH1 보디	CDRH1	CDRH2	CDRH3
V44	HV- 204	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPSDSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 310)	YSFT (서열 번호: 163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPSDSTRYSPSFQ (서열 번호 : 303)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)
V68	HV- 205	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSYWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 311)	YSFT (서열 번호:163)	SYWIA (서열 번호:85)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 306)
V90	HV- 206	EVQLVQSGAEV KKPGESLKISCK GSGYSFTSEWIA WVRQMPGKGLE WMGIYPGSDT RYSPSFQGQVTI SADKSISTAYLQ WSSLKASDTAM YFCARQRTFY DSSDYFDYWGQ GTLVTVSS (서열 번호 : 312)	YSFT (서열 번호: 163)	SEWIA (서열 번호:302)	IYPGDSSTRYSPSFQ (서열 번호 : 91)	QRTFYDSSDYFDY (서열 번호 : 107)

[0149]

[0150]

본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 3A(경쇄 CDR; 즉 CDRL) 및 표 3B(중쇄 CDR, 즉 CDRH)에 제시된 감소된 친화도 변이체로부터의 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합

단백질은 감소된 친화도 변이체로부터 유래된 공통 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>ASQGISX<sub>2</sub>WLA(서열 번호 284)의 CDRL1 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 R 또는 A이며; X<sub>2</sub>는 S 또는 R이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 X<sub>1</sub>AX<sub>2</sub>SLQN(서열 번호 285)의 CDRL2 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 A 또는 S이며; X<sub>2</sub>는 S 또는 G이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 QQAX<sub>1</sub>SFPX<sub>2</sub>T(서열 번호 286)의 CDRL3 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 D 또는 V이며; X<sub>2</sub>는 R 또는 L이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 SX<sub>1</sub>WIA(서열 번호 287)의 CDRH1 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 Y 또는 E이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 IIYPX<sub>1</sub>DS DTRYSPSFQG(서열 번호 288)의 CDRH2 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 G 또는 S이다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 QRX<sub>1</sub>FX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>DSSDYFDY(서열 번호 289)의 CDRH3 공통 서열을 포함하며, 여기서 X<sub>1</sub>은 T 또는 G이며; X<sub>2</sub>는 Y 또는 R이며; X<sub>3</sub>은 Y 또는 G이다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 상보성 결정 영역 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상보성 결정 영역 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 상기 CDRL1은 서열 번호 284의 서열을 포함하며, CDRL2는 서열 번호 285의 공통 서열을 포함하며, CDRL3은 서열 번호 286의 공통 서열을 포함하며, CDRH1은 서열 번호 287의 서열을 포함하며, CDRH2는 서열 번호 288의 공통 서열을 포함하며, CDRH3은 서열 번호 289의 공통 서열을 포함한다.

- [0151] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 16, 290, 및 291로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL1; 서열 번호 28, 292, 및 293으로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL2; 서열 번호 43, 294, 및 271로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRL3; 서열 번호 85 또는 서열 번호 302의 서열을 포함하는 CDRH1; 서열 번호 91 또는 서열 번호 303의 서열을 포함하는 CDRH2; 및 서열 번호 107 및 304 내지 306으로부터 선택된 서열을 포함하는 CDRH3을 포함한다.
- [0152] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며; (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 292, 및 43의 서열을 가지며; (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 294의 서열을 가지며; (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 290, 28, 및 43의 서열을 가지며; (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 293, 및 43의 서열을 가지며; (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 271의 서열을 갖거나; (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 291, 28, 및 43의 서열을 가진다.
- [0153] 관련 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서: (a) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 304의 서열을 가지며; (b) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며; (c) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 305의 서열을 가지며; (d) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 303, 및 107의 서열을 가지며; (e) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 306의 서열을 갖거나; (f) CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 302, 91, 및 107의 서열을 가진다.
- [0154] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서:
- [0155] (a) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 304의 서열을 가지며;
- [0156] (b) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 292, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0157] (c) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 294의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0158] (d) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0159] (e) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각

각 서열 번호 85, 91, 및 305의 서열을 가지며;

- [0160] (f) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 303, 및 107의 서열을 가지며;
- [0161] (g) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 290, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0162] (h) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 306의 서열을 가지며;
- [0163] (i) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 293, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 가지며;
- [0164] (j) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 16, 28, 및 271의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 85, 91, 및 107의 서열을 갖거나;
- [0165] (k) CDRL1, CDRL2, 및 CDRL3은 각각 서열 번호 291, 28, 및 43의 서열을 가지며, CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3은 각각 서열 번호 302, 91, 및 107의 서열을 가진다.
- [0166] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 표 3A에 개시된 바와 같이, LV-16, LV-201, LV-202, LV-203, LV-204, LV-205, 및 LV-206으로부터 선택된 경쇄 가변 영역, 및/또는 표 3B에 개시된 바와 같이, HV-15, HV-201, HV-202, HV-203, HV-204, HV-205, 및 HV-206으로부터 선택된 중쇄 가변 영역, 또는 표 3A 및 3B의 임의의 서열에 대해 적어도 80% 동일, 적어도 85% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일한 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 관련 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 (i) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일한 서열, (ii) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일한 서열, 또는 (iii) 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0167] 표 3A에 열거된 각각의 경쇄 가변 영역은 표 3B에 열거된 임의의 중쇄 가변 영역과 조합되어 본 발명의 항원 결합 단백질의 항-TREM2 결합 도메인을 형성할 수 있다. 상기 조합의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: LV-16(서열 번호 61) 및 HV-201(서열 번호 307); LV-201(서열 번호 295) 및 HV-15(서열 번호 124); LV-202(서열 번호 296) 및 HV-15(서열 번호 124); LV-16(서열 번호 61) 및 HV-202(서열 번호 308); LV-16(서열 번호 61) 및 HV-203(서열 번호 309); LV-16(서열 번호 61) 및 HV-204(서열 번호 310); LV-203(서열 번호 297) 및 HV-15(서열 번호 124); LV-16(서열 번호 61) 및 HV-205(서열 번호 311); LV-204(서열 번호 298) 및 HV-15(서열 번호 124); LV-205(서열 번호 299) 및 HV-15(서열 번호 124); 및 LV-206(서열 번호 300) 및 HV-206(서열 번호 312).
- [0168] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 항체 또는 이의 결합 단편이다. 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 2개의 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25 kDa) 및 2개의 중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50~70 kDa)를 포함하는 사량체성 면역글로불린 단백질을 나타낸다. "항체"는 항원 결합 단백질의 종이다. 용어 "경쇄" 또는 "면역글로불린 경쇄"는 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 단일 면역글로불린 경쇄 가변 영역(VL) 및 단일 면역글로불린 경쇄 불변 도메인(CL)을 포함하는 폴리펩타이드를 나타낸다. 면역글로불린 경쇄 불변 도메인(CL)은 인간 카파( $\kappa$ ) 또는 인간 람다( $\lambda$ ) 불변 도메인일 수 있다. 용어 "중쇄" 또는 "면역글로불린 중쇄"는 아미노 말단으로부터 카복실 말단까지, 단일 면역글로불린 중쇄 가변 영역(VH), 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 1(CH1), 면역글로불린 힌지 영역, 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 2(CH2), 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 3(CH3), 및 선택적으로 면역글로불린 중쇄 불변 도메인 4(CH4)를 포함하는 폴리펩타이드를 나타낸다. 중쇄는 뮤( $\mu$ ), 델타( $\Delta$ ), 감마( $\gamma$ ), 알파( $\alpha$ ), 및 엡실론( $\epsilon$ )으로서 분류되며, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 정의한다. IgG-클래스 및 IgA-클래스 항체는 하위클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4, 및 IgA1 및 IgA2로 각각 추가 구분된다. IgG, IgA, 및 IgD 항체에서의 중쇄는 3개 도메인(CH1, CH2, 및 CH3)을 갖는 반면, IgM 및 IgE 항체에서의 중쇄는 4개 도메인(CH1, CH2, CH3, 및 CH4)을 갖는다. 면역글로불린 중쇄 불변 도메인은 서브타입을 포함하는 임의의 면역글로불린 이소형에서 유래될 수 있다. 항체쇄는 CL 도메인과 CH1 도메인 사이(즉 경쇄와 중쇄 사이) 및 항체 중쇄의 힌지 영역들 사이의 폴리펩타이드-간 디설파이드 결합

합을 통해 함께 연결된다.

[0169] 본 발명의 항-TREM2 항체는 임의의 면역글로불린 불변 영역을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "불변 영역"은 가변 영역 이외의 항체의 모든 도메인을 지칭한다. 불변 영역은 항원의 결합에 직접 관여하지 않지만, 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 상기한 바와 같이, 항체는 그의 중쇄의 불변 영역의 아미노산 서열에 따라 특정이소형(IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM) 및 서브형(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 IgA2)으로 분류된다. 경쇄 불변 영역은 예를 들어 카파- 또는 람다-타입 경쇄 불변 영역, 예를 들어, 인간 카파- 또는 람다-타입 경쇄 불변 영역일 수 있으며, 이는 5개의 항체 이소형 모두에서 발견된다. 인간 면역글로불린 경쇄 불변 영역 서열의 예는 하기 표에 제시되어 있다.

[0170] [표 4]

예시적인 인간 면역글로불린 경쇄 불변 영역

명칭	서열 번호	CL 도메인 아미노산 서열
인간 람다 v1	191	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
인간 람다 v2	192	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
인간 람다 v3	193	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYCQV THEGSTVEKTVAPTECS
인간 람다 v4	194	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS
인간 람다 v5	195	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDYFPGAVTVAWK ADGSPVKVGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRYSYS CRVTHEGSTVEKTVAPAEC
인간 카파 v1	196	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
인간 카파 v2	197	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0171]

[0172] 본 발명의 항-TREM2 항체의 중쇄 불변 영역은 예를 들어 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마-또는 뮤-형 중쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 알파-, 델타-, 엡실론-, 감마-또는 뮤-형 중쇄 불변 영역일 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 면역글로불린으로부터의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG1 면역글로불린으로부터의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 인간 IgG1 면역글로불린 불변 영역은 본 명세서에 보다 상세히 기재된 바와 같이 항체의 글리코실화를 방지하기 위해 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 면역글로불린으로부터의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG4 면역글로불린으로부터의 중쇄 불변 영역을 포함한다. 인간 IgG1, IgG2, 및 IgG4 중쇄 불변 영역 서열의 예는 표 5에 제시되어 있다.

[0173] [표 5]

예시적인 인간 면역글로불린 중쇄 불변 영역

Ig 이소형	서열 번호	중쇄 불변 영역 아미노산 서열
인간 IgG1z	198	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG1za	199	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG1f	200	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG1fa	201	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG1z 비당화된 v1	202	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

[0174]

Ig 이소형	서열 번호	중쇄 불변 영역 아미노산 서열
		KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG1z 비당화된 v2	203	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG2	204	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVD HKPSNTKVDKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 IgG4	205	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0175]

[0176]

표 1A, 2A, 및 3A에 개시된 각각의 경쇄 가변 영역 및 표 1B, 2B, 및 3B에 개시된 각각의 중쇄 가변 영역은 상기 경쇄 불변 영역(표 4) 및 중쇄 불변 영역(표 5)에 부착되어, 각각 완전한 항체 경쇄 및 중쇄를 형성할 수 있다. 또한, 각각의 이렇게 생성된 중쇄 및 경쇄 서열은 완전한 항체 구조를 형성하도록 조합될 수 있다. 본원에 제공된 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 또한 상기 열거된 예시적인 서열과 상이한 서열을 갖는 다른 불변 도메인에

부착될 수 있음을 이해해야 한다.

- [0177] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본원에 개시된 임의의 항-TREM2 항체일 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항체 12G10, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 24C12, 24G6, 24A10, 10E3, 13E7, 14C12, 25F12, 32E3, 24F4, 16B8, 4C5, 6E7, 5E3, 및 4G10으로부터 선택된 항-TREM2 항체이며, 이의 가변 영역 및 CDR 서열은 표 1A 및 1B에 제시되어 있다. 일부 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항체 24G6, 10E3, 13E7, 4C5, 6E7, 및 5E3으로부터 선택된 항-TREM2 항체이다. 다른 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항체 V3, V24, V27, V40, V48, V49, V52, V60, V73, V76, 및 V84로부터 선택된 항-TREM2 항체이며, 이의 가변 영역 및 CDR 서열은 표 2A 및 2B에 제시되어 있다. 특정 다른 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항체 V9, V10, V23, V30, V33, V44, V57, V68, V70, V83, 및 V90으로부터 선택된 항-TREM2 항체이며, 이의 가변 영역 및 CDR 서열은 표 3A 및 3B에 제시되어 있다.
- [0178] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다중특이적 항체일 수 있다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 모노클로날 항체이다. 상기 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 인간 면역글로불린 불변 도메인을 갖는 완전 인간 항체일 수 있다. 이들 및 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 항체이다. 따라서, 항-TREM2 항체는, 일부 실시형태에서, 인간 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 불변 도메인을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 모노클로날 인간 IgG1 항체이다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 모노클로날 인간 IgG2 항체이다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 모노클로날 인간 IgG4 항체이다.
- [0179] 본원에서 사용되는 용어 "모노클로날 항체"(또는 "mAb")는 실질적으로 동종성 항체 집단으로부터 수득된 항체를 나타낸다(즉, 집단을 이루는 개별 항체가 소량으로 존재할 수 있는 천연 발생 가능한 돌연변이를 제외하고 동일하다). 모노클로날 항체는 전형적으로 상이한 에피토프에 대해 지향된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 개별 항원 부위 또는 에피토프에 대해 지향되도록 고도로 특이적이다. 모노클로날 항체는, 예컨대, 면역화 일정의 완료 후 동물로부터 수확된 비장 세포를 불멸화함으로써, 당분야에 공지된 임의의 기법을 사용하여 생산될 수 있다. 비장 세포는, 예컨대 이들을 골수종 세포와 융합하여 하이브리도마를 생산함으로써, 당분야에 공지된 임의의 기법을 사용하여 불멸화될 수 있다. 예를 들어, *Antibodies*; Harlow and Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1<sup>st</sup> Edition, e.g. from 1988, or 2<sup>nd</sup> Edition, e.g. from 2014를 참고한다. 하이브리도마-생산 융합 절차에서 사용하기 위한 골수종 세포는 바람직하게는 비-항체-생산성이며, 높은 융합 효율을 가지고, 이들이 요양되는 융합된 세포(하이브리도마)만의 성장을 뒷받침하는 소정의 선택 배지에서 성장할 수 없도록 하는 효소 결핍을 갖는다. 마우스 세포와의 융합에 사용하기에 적합한 세포주의 예는 Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 및 S194/5XXO Bu1을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 랫트 세포와의 융합에 사용되는 적합한 세포주의 예는 R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, 1R983F 및 4B210을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 세포 융합에 유용한 다른 세포주는 U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 및 UC729-6이다.
- [0180] 일부 예에서, 하이브리도마 세포주는 TREM2 면역원(예컨대, 실시예 1에 기재된 면역원)을 이용하여 동물(예를 들어, 토끼, 랫트, 마우스, 또는 인간 면역글로불린 서열을 갖는 유전자이식 동물)을 면역화시키고; 면역화된 동물로부터 비장 세포를 채취하며; 골수종 세포주에 채취된 비장 세포를 융합시킴으로써, 하이브리도마 세포를 생성하고; 하이브리도마 세포로부터 하이브리도마 세포주를 확립하며, 인간 TREM2에 결합하는 항체를 생성하는 하이브리도마 세포주를 동정함으로써 생성된다. 모노클로날 항체를 생산하는 또 다른 유용한 방법은 Babcook *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 93: 7843-7848, 1996에 기재된 SLAM 방법이다.
- [0181] 하이브리도마 세포주에 의해 분비된 모노클로날 항체는 당 업계에 공지된 임의의 기술, 예컨대 단백질 A-세파로스, 하이드록실 아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다. 하이브리도마 상청액 또는 mAb가 추가로 스크리닝되어, 특정 특성들, 예컨대 인간 TREM2에 결합하는 능력, 다른 종으로부터의 TREM2 단백질(예를 들어, 마우스 TREM2, 랫트 TREM2 및 사이노몰구스 원숭이 TREM2)에 대한 교차-반응성, 다른 TREM 계열 구성원(예를 들어, 인간 TREM1)에 대한 교차-반응성, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 pSyk 분석을 사용하여, TREM2-매개된 신호전달을 유도 또는 증가시키는 능력, 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 TREM2-매개된 기능 또는 활성(예를 들어, TREM2-발현 골수성 세포의 증식 또는 생존)을 유도 또는 증가시키는 능력을 갖는 mAb를 동정할 수 있다.
- [0182] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 CDR 및

가변 영역 서열에 기초한 키메라 또는 인간화 항체이다. 키메라 항체는 기능성 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 또는 이의 결합 단편을 생성하기 위해 공유 결합된 상이한 항체로부터의 단백질 세그먼트로 구성된 항체이다. 일반적으로, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 또는 특정 항체 분류 또는 하위분류에 속하는 항체에서의 대응하는 서열과 동일하거나 또는 이에 대해 상동성인 한편, 쇠(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 또는 다른 항체 분류 또는 하위분류에 속하는 항체에서의 대응하는 서열과 동일하거나 상동성이다. 키메라 항체와 관련된 방법에 대해서는, 예를 들어 미국 특허 제4,816,567호 및 Morrison *et al.*, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855를 참고하며, 이들은 둘다 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0183] 일반적으로, 키메라 항체의 제조 목적은 의도된 종으로부터의 아미노산 수가 최대화되는 키메라를 생성하는 것이다. 일 예는 "CDR-접합" 항체이며, 이때 항체는 특정 종으로부터의 또는 특정 항체 분류 또는 하위분류에 속하는 하나 이상의 CDR을 포함하는 한편, 항체 쇠(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 또는 다른 항체 분류 또는 하위분류에 속하는 항체 내 대응하는 서열과 동일하거나 또는 상동성이다. CDR 접합은, 예를 들어, 미국 특허 제6,180,370호, 제5,693,762호, 제5,693,761호, 제5,585,089호 및 제5,530,101호에 기재되어 있다. 인간에서 사용하기 위해, 설치류 또는 토끼 항체로부터의 가변 영역 또는 선택된 CDR은 종종 인간 항체로 접합되어, 인간 항체의 자연발생 가변 영역 또는 CDR을 대체한다.

[0184] 하나의 유용한 유형의 키메라 항체는 "인간화" 항체이다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간 동물, 예컨대 설치류 또는 토끼에서 초기에 상응된 모노클로날 항체로부터 생성된다. 전형적으로 항체의 비-항원 인식 부분으로부터의, 상기 모노클로날 항체에서의 소정 아미노산 잔기는 대응하는 이소형의 인간 항체에서 대응하는 잔기와 상동성으로 변형된다. 인간화는, 예를 들어, 설치류 또는 토끼 가변 영역의 적어도 일부를 인간 항체의 대응하는 영역으로 치환함으로써 다양한 방법을 이용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호 및 제5,693,762호; 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-525; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27; 및 Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-1536] 참조).

[0185] 일 양상에서, 본 명세서에 제공된 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 CDR(표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A 및 3B 참조)은 동일 또는 상이한, 계통 발생론적 종으로부터의 항체로부터의 프레임워크 영역(FR)에 접합된다. 예를 들어, 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 열거된 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 CDR은 공통 인간 FR에 접합될 수 있다. 공통 인간 FR을 생성하기 위해, 몇몇 인간 중쇄 또는 경쇄 아미노산 서열로부터의 FR은 공통 아미노산 서열을 확인하기 위해 정렬될 수 있다. 대안적으로, 하나의 중쇄 또는 경쇄로부터의 접합된 가변 영역은 본 명세서에 개시된 바와 같은 해당되는 특정 중쇄 또는 경쇄의 불변 영역과 상이한 불변 영역과 함께 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 접합된 가변 영역은 단일쇄 Fv 항체의 부분이다.

[0186] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 완전 인간 항체이다. 인간 TREM2에 특이적으로 결합하는 완전 인간 항체는 본 명세서에 기재된 면역원 또는 이의 단편, 예컨대 서열 번호 1 및 2의 서열로 이루어진 폴리펩타이드 또는 실시예 1에 기재된 면역원을 사용하여 생성될 수 있다. "완전 인간 항체"는 인간 생식 계열 면역글로불린 서열로부터 유도되거나 이를 시사하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체이다. 완전 인간 항체의 생성을 실행하기 위해 제공되는 하나의 구체적 수단은 마우스 체액성 면역계의 "인간화"이다. 내인성 Ig 유전자가 비활성화된 마우스 내로의 인간 면역글로불린(Ig)의 유도는 임의의 바람직한 항원에 의해 면역화될 수 있는 동물인 마우스에서 완전 인간 모노클로날 항체(mAb)를 생성하는 하나의 수단이다. 완전 인간 항체를 이용하는 것은 치료제로서 마우스 또는 마우스-유래 mAb를 인간에게 투여함으로써 때때로 야기될 수 있는 면역원성 및 알레르기 반응을 최소화할 수 있다.

[0187] 완전 인간 항체는 내인성 면역글로불린 생산의 부재 하에 인간 항체 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 동물(보통 마우스)을 면역화함으로써 생산될 수 있다. 상기 목적을 위한 항원은 전형적으로 6개 이상의 인접 아미노산을 가지며, 선택적으로 담체, 예컨대 합텐에 콘주게이션된다. 예를 들어, Jakobovits *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-2555; Jakobovits *et al.*, 1993, Nature 362:255-258; and Bruggermann *et al.*, 1993, Year in Immunol. 7:33을 참고한다. 이러한 방법의 한 예에서, 트랜스제닉 동물은 내부에 마우스 중쇄 및 경쇄 면역글로불린을 암호화하는 내인성 마우스 면역글로불린 유전자위를 불능화하는 단계, 및 마우스 게놈 내로 인간 중쇄 및 경쇄 단백질을 암호화하는 인간 게놈 DNA 함유 유전자위의 대형 단편을 삽입하는 단계에 의해 생산된다. 이어서 모든 요망되는 면역계 변형을 갖는 동물을 수득하기 위해 인간 면역글로불린 유전자위의 완전 상보체보다 적은 부분을 갖는 부분적으로 변형된 동물이 교배된다. 면역원이 투여되면, 이들 트랜스제닉 동물은 면역원에 대해 면역특이적이지만 가변 영역을 포함하여, 귀과가 아닌 인간 아미노산 서열을 갖는 항체를 생산한다. 이러한 방법의 추가 상세사항에 대해서는, 예를 들어, WO 96/33735 및 WO 94/02602를 참고한다. 인간 항체를 제조하기 위한 트랜스제닉 마우스에 관한 추가 방법은 미국 특허 제5,545,807호; 제6,713,610호; 제

6,673,986호; 제6,162,963호; 제5,939,598호; 제5,545,807호; 제6,300,129호; 제6,255,458호; 제5,877,397호; 제5,874,299호 및 제5,545,806호; PCT 공보 WO 91/10741, WO 90/04036, WO 94/02602, WO 96/30498, WO 98/24893 및 EP 546073B1 및 EP 546073A1에 기재되어 있다.

[0188] 본 명세서에서 "HuMab" 마우스로서 지칭되는 상기 기재한 유전자이식 마우스는 내인성뮤 및 카파 쇠 좌위를 비활성화시키는 표적화된 돌연변이와 함께 비배열 인간 중쇄(뮤 및 감마) 및 카파 경쇄 면역글로불린 서열을 암호화하는 인간 면역글로불린 유전자 미니좌위를 포함한다(Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 및 카파 단백질의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 반응하여, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스젠은 고친화도 인간 IgG 카파 모노클로날 항체를 생성하기 위한 분류 전환 및 체세포 돌연변이를 겪는다(Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546). HuMab 마우스의 제조는 Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen et al., 1993, International Immunology 5:647-656; Tuailon et al., 1994, J. Immunol. 152:2912-2920; Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859; Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101; Taylor et al., 1994, International Immunology 6:579-591; Lonberg and Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93; Harding and Lonberg, 1995, Ann. N.Y Acad. Sci. 764:536-546; Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14:845-851에 상세히 기재되어 있으며; 상기 문헌들은 그 전체가 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된다. 추가로 미국 특허 제5,545,806호; 제5,569,825호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,789,650호; 제5,877,397호; 제5,661,016호; 제5,814,318호; 제5,874,299호; 및 제5,770,429호뿐만 아니라 미국 특허 제5,545,807호; 국제 특허 공개 WO 93/1227; WO 92/22646; 및 WO 92/03918을 참조하며, 이들 모두의 개시내용은 그들의 전문이 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참고로 포함된다. 이들 유전자이식 마우스에서 인간 항체를 생성하기 위해 이용되는 기법은 또한 WO 98/24893에, 그리고 문헌[Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156]에 개시되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다. 예를 들어, HCo7 및 HCo12 유전자이식 마우스 균주는 완전 인간 항-TREM2 항체를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 완전 인간 항-TREM 항체의 생성에 적합한 하나의 특정 유전자이식 마우스 균주는 실시예 1 및 미국 특허 제6,114,598호; 제6,162,963호; 제6,833,268호; 제7,049,426호; 제7,064,244호; Green et al., 1994, Nature Genetics 7:13-21; Mendez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156; Green and Jakobovitis, 1998, J. Ex. Med, 188:483-495; Green, 1999, Journal of Immunological Methods 231:11-23; Kellerman and Green, Current Opinion in Biotechnology 13, 593-597, 2002에 기재된 XenoMouse<sup>®</sup> 유전자이식 마우스이며, 이들 모두는 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0189] 인간-유래 항체는 또한 파지 디스플레이 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 파지 디스플레이는 예를 들어, Dower et al., WO 91/17271, McCafferty et al., WO 92/01047, and Caton and Koprowski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:6450-6454(1990)에 기재되어 있으며, 이들은 각각 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 파지 기술에 의해 생산된 항체는 보통 박테리아에서 항원 결합 단편, 예컨대 Fv 또는 Fab 단편으로서 생산되며, 이에 따라 효과기 기능은 없다. 효과기 기능은 2개 전략 중 하나에 의해 도입될 수 있다: 단편이 포유류 세포 내 발현을 위해 전체 항체 내로, 또는 요망되는 경우, 효과기 기능을 유발할 수 있는 제2 결합 부위를 갖는 이중특이적 항체 단편 내로 조작될 수 있다. 전형적으로, 항체의 Fd 단편(VH-CH1) 및 경쇄(VL-CL)는 PCR에 의해 개별적으로 클로닝되고 조합 파지 디스플레이 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 이어서 특정 항원으로의 결합에 대해 선택될 수 있다. 항체 단편은 파지 표면 상에서 발현되며, 항원 결합에 의한 Fv 또는 Fab(및 이에 따라 항체 단편을 암호화하는 DNA를 함유하는 파지)의 선택은 페닝으로 명명된 절차인, 수회의 항원 결합 및 재-증폭을 통해 달성된다. 항원에 대해 특이적인 항체 단편이 농축되고 최종 단리된다. 파지 디스플레이 기법은 또한 "가이드된 선택"으로 불리는, 설치류 모노클로날 항체의 인간화를 위한 접근에서 사용될 수 있다(문헌[Jespersen, L. S., et al., Bio/Technology 12, 899-903 (1994)] 참고). 이를 위해, 마우스 모노클로날 항체의 Fd 단편은 인간 경쇄 라이브러리와 조합되어 디스플레이될 수 있고, 이어서 생성 하이브리드 Fab 라이브러리가 항원으로 선택될 수 있다. 이에 의해, 마우스 Fd 단편이 주형을 제공하여 선택을 가이드한다. 이후, 선택된 인간 경쇄는 인간 Fd 단편 라이브러리와 조합된다. 생성 라이브러리의 선택은 전적으로 인간 Fab를 산출한다.

[0190] 본 발명에 따른 항-TREM2 항체를 생산하는 세포가 상기-기재된 면역화 및 기타 기술 중 임의의 것을 사용하여 수득되면, 본 명세서에 기재된 표준 절차에 따라 DNA 또는 mRNA를 단리 및 증폭시킴으로써 특정 항체 유전자가 클로닝될 수 있다. 이로부터 생산된 항체는 서열 분석될 수 있고, 동정된 CDR 및 상기 CDR을 암호화하는 DNA는 본 발명에 따른 다른 TREM2 작용제 항원 결합 단백질 또는 항체를 생성하기 위해 본 명세서에 기재된 바와 같이 조작될 수 있다.

[0191] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편)은 인간 TREM2(서열 번호 1) 또는 인간 TREM2(서열 번호 2)의 세포의 도메인에 결합하기 위해 기준 항체, 예컨대 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항-TREM2 항체와 경쟁한다. 용어 "경쟁"은 다른 항체 또는 결합 단편이 표적(예를 들어, 인간 TREM2)에 결합하는 것을 방해하는 항체 또는 다른 항원 결합 단백질의 능력을 지칭한다. 다른 항체 또는 결합 단편이 표적(예를 들어 인간 TREM2)에 결합하는 것을 항체 또는 결합 단편이 방해할 수 있는 정도, 및 그에 따라 그것이 경쟁하는 것으로 언급될 수 있는지 여부는 경쟁 결합 분석을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어: 고상 직접 또는 간접 방사성면역분석법(RIA), 고상 직접 또는 간접 효소 면역분석법(EIA), 샌드위치 경쟁 분석법(예를 들어, Stahli *et al.*, 1983, *Methods in Enzymology* 9:242-253 참고); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, Kirkland *et al.*, 1986, *J. Immunol.* 137:3614-3619 참고); 고상 직접-표지 분석법, 고상 직접-표지 샌드위치 분석법(예를 들어, Harlow and Lane, 1988, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press 참고); I-125 표지를 사용하는 고상 직접 표지 RIA(예를 들어, Morel *et al.*, 1988, *Molec. Immunol.* 25:7-15 참고); 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, Cheung, *et al.*, 1990, *Virology* 176:546-552 참고); 표면 플라즈몬 공명-기반 분석법(예를 들어, Biacore® 시스템 사용); 생체-층 간섭계-기반 분석(예를 들어, Octet® 시스템 사용); 및 직접 표지된 RIA(Moldenhauer *et al.*, 1990, *Scand. J. Immunol.* 32:77-82)를 포함하는 많은 유형의 경쟁 결합 분석법이 사용될 수 있다. 전형적으로, 경쟁 결합 분석은 항원, 표지되지 않은 시험 항체 또는 다른 항원 결합 단백질 및 표지된 기준 항체 또는 다른 항원 결합 단백질을 보유하는 고체 표면 또는 세포에 결합된 정제된 항원의 사용을 수반한다. 경쟁 저해는 시험 항체 또는 다른 항원 결합 단백질의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정된다. 보통, 시험 항체 또는 다른 항원 결합 단백질은 과량으로 존재한다. 경쟁 분석에 의해 확인된 항체 또는 다른 항원 결합 단백질(즉 경쟁 항체 및 항원 결합 단백질)은 기준 항체 또는 항원 결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 항원 결합 단백질을 포함한다. 보통, 경쟁 항체 또는 다른 항원 결합 단백질이 과량으로 존재할 때, 이는 목표 항원에 대한 기준 항체 또는 다른 항원 결합 단백질의 특이적 결합을 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%만큼 저해할 것이다. 일부 예에서, 기준 항체 또는 다른 항원 결합 단백질의 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 또는 97% 이상만큼 저해된다. 일부 실시형태에서, 경쟁 항원 결합 단백질(예를 들어, 항체 또는 이의 결합 단편)은 약 40% 내지 약 100%, 예컨대 약 60% 내지 약 100%, 구체적으로 약 70% 내지 약 100%, 더 구체적으로 약 80% 내지 약 100%의 기준 항체의 인간 TREM2 결합을 감소시킨다.

[0192] 경쟁 결합을 검출하기 위한 특히 적합한 정량적 분석은 표면 플라즈몬 공명 기술을 이용하여 상호작용 정도를 측정하는 Biacore® 기계를 사용한다. 예시적인 Biacore®-기반 경쟁 결합 분석은 기준 항체를 센서 칩에 고정시키는 것을 포함한다. 그리고나서, 표적 항원은 센서 칩과 접촉하여, 표적 항원이 고정된 기준 항체에 의해 포획된다. 이어서, 시험 항체는 포획된 표적 항원 위에 주사된다. 주사된 시험 항체가 고정화된 항체에 의해 인식된 것과 상이한 에피토프를 인식하면, 제2 결합 사건이 관찰되고 시험 항체는 표적 항원에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하지 않는 것으로 간주될 것이다.

[0193] 경쟁 결합을 검출하기 위한 다른 특히 적합한 분석법은 생체-층 간섭측정 방법론을 사용하여 결합 상호작용을 측정하는 Octet® 시스템(Pall ForteBio)과 함께 사용되는 동역학 센서를 사용한다. 이러한 분석은 실시예 4에 기재되어 있으며, 본 명세서에 기재된 16개의 상이한 항-TREM2 항체 각각은 인간 TREM2에 대한 결합을 ○위해 경쟁할 수 있는 능력에 대해 서로 평가되었다. 표 9에 제공된 분석 결과는 16개의 상이한 항체가 4개의 별개의 에피토프 빈으로 그룹화될 수 있음을 보여준다. 즉, 한 그룹의 항체(항체들 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3, 및 6E7)는 인간 TREM2에 결합하기 위해 서로 경쟁하여, 이들이 인간 TREM2 상의 동일하거나 유사한 에피토프를 공유함을 나타낸다. 항체들 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 및 5E3은 TREM2 결합을 위해 서로 경쟁했지만, 제1 그룹의 항체들 또는 항체 24A10, 24G6, 또는 25F12와는 경쟁하지 않았으며, 이는 상기 제2 그룹의 항체들이 인간 TREM2상의 별개의 에피토프에 결합함을 나타낸다. 항체들 24A10 및 24G6은 이들 두 항체들이 인간 TREM2 결합을 위해 서로 경쟁하였지만, 임의의 다른 항체와 경쟁하지 않았기 때문에, 인간 TREM2 상의 유사한 에피토프를 공유한다. 항체 25F12는 인간 TREM2 결합을 위해 다른 시험된 임의의 항체들과 경쟁하지 않았으며, 이는 상기 항체가 또 다른 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다.

[0194] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 46 내지 63으로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 110 내지 126으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열

번호 153 내지 162로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 180 내지 190으로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 61 및 295 내지 300으로부터 선택된 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 124 및 307 내지 312로부터 선택된 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 12G10, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 24C12, 24G6, 24A10, 10E3, 13E7, 14C12, 25F12, 32E3, 24F4, 16B8, 4C5, 6E7, 5E3, 4G10, V3, V9, V10, V23, V24, V27, V30, V33, V40, V44, V48, V49, V52, V57, V60, V68, V70, V73, V76, V83, V84, 및 V90을 포함하여 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항-TREM2 항체와 경쟁한다.

[0195] 일 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 61의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 124의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 인간 TREM2에 결합하기 위해 이 기준 항체와 경쟁하는 항원 결합 단백질은 실시예 4에 기재된 바와 같이, 항체 6E7 또는 에피토프 빈 A의 임의의 다른 항체(예를 들어, 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3)와 동일하거나 유사한 에피토프에 결합할 것이다.

[0196] 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 62의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 125의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 인간 TREM2에 결합하기 위해 이 기준 항체와 경쟁하는 항원 결합 단백질은 실시예 4에 기재된 바와 같이, 항체 5E3 또는 에피토프 빈 B의 임의의 다른 항체(예를 들어, 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12)와 동일하거나 유사한 에피토프에 결합할 것이다.

[0197] 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 52의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 115의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 인간 TREM2에 결합하기 위해 이 기준 항체와 경쟁하는 항원 결합 단백질은 항체 24G6 또는 항체 24A10(실시예 4에 기재된 바와 같이, 에피토프 빈 C)과 동일하거나 유사한 에피토프에 결합할 것이다.

[0198] 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하기 위해 기준 항체와 경쟁하며, 여기서 기준 항체는 서열 번호 56의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 119의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, 인간 TREM2에 결합하기 위해 이 기준 항체와 경쟁하는 항원 결합 단백질은 항체 25F12(실시예 4에 기재된 바와 같이, 에피토프 빈 D)와 동일하거나 유사한 에피토프에 결합할 것이다.

[0199] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 불변 영역으로의 하나 이상의 돌연변이 또는 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, TREM2 작용제 항원 결합 단백질이 Fc 영역(예를 들어, 모노클로날 항체)을 포함하는 실시형태에서, 항원 결합 단백질(예를 들어, 모노클로날 항체)의 중쇄 불변 영역 또는 Fc 영역은 항원 결합 단백질의 글리코실화, 효과기 기능, 및/또는 Fc $\gamma$  수용체 결합에 영향을 미치는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0200] 용어 "Fc 영역"은 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 나타내며 이는 온전한 항체의 파파인 소화에 의해 생성될 수 있다. 면역글로불린의 Fc 영역은 일반적으로 2개의 불변 도메인 CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하며, 선택적으로 CH4 도메인을 포함한다. 소정 실시형태에서, Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 면역글로불린으로부터의 Fc 영역이다. 일부 실시형태에서, Fc 영역은 인간 IgG1 또는 인간 IgG2 면역글로불린으로부터의 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. Fc 영역은 C1q 결합, 보체-의존적 세포독성(CDC), Fc $\gamma$  수용체 결합, 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC), 및 식균 작용과 같은 효과기 기능을 보유할 수 있다. 다른 실시형태에서, Fc 영역은 하기에 더 상세히 설명되는 바와 같이 효과기 기능을 감소시키거나 제거하도록 변형될 수 있다.

[0201] 면역글로불린의 Fc 영역의 기능 중 하나는 면역글로불린이 그의 표적에 결합할 때, 면역계와 상호 통신하는 것이다. 이는 통상적으로 "효과기 기능"으로서 지칭된다. 통신은 ADCC, 항체-의존적 세포 식균작용(ADCP), 및/또는 CDC를 초래한다. ADCC 및 ADCP는 면역계의 세포 표면 상에서 Fc $\gamma$  수용체에 대한 Fc 영역의 결합을 통해 매개된다. CDC는 상보체 시스템, 예를 들어, C1q의 단백질과 Fc의 결합을 통해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 항원 결합 단백질, 예를 들어 모노클로날 항체들은 항원 결합 단백질의 ADCC 활성화, CDC 활성화, ADCP 활성화 및/또는 클리어런스 또는 반감기를 포함하는, 효과기 기능을 향상시키기 위해 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 효과기 기능을 향상시킬 수 있는 예시적인 아미노산 치환(EU 넘버링 체계에 따름)은 E233L,

L234I, L234Y, L235S, G236A, S239D, F243L, F243V, P247I, D280H, K290S, K290E, K290N, K290Y, R292P, E294L, Y296W, S298A, S298D, S298V, S298G, S298T, T299A, Y300L, V305I, Q311M, K326A, K326E, K326W, A330S, A330L, A330M, A330F, I332E, D333A, E333S, E333A, K334A, K334V, A339D, A339Q, P396L 또는 임의의 앞서 언급한 것들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0202] 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 모노클로날 항체)은 효과기 기능을 감소시키기 위해 중쇄 불변 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 효과기 기능을 감소시킬 수 있는 예시적인 아미노산 치환(EU 넘버링 체계에 따름)은 C220S, C226S, C229S, E233P, L234A, L234V, V234A, L234F, L235A, L235E, G237A, P238S, S267E, H268Q, N297A, N297G, V309L, E318A, L328F, A330S, A331S, P331S 또는 임의의 앞서 언급한 것의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0203] 글리코실화는 항체, 특히 IgG1 항체의 효과기 기능에 기여할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 결합 단백질의 글리코실화의 수준 또는 유형에 영향을 미치는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 폴리펩타이드의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 O-연결된다. N-연결은 아스파라긴 잔기의 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 부착을 지칭한다. 트리-펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기에서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)은 아스파라긴 측쇄에 대한 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드에서 이들 트리-펩타이드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성한다. O-연결된 글리코실화는, 5-하이드록시시프롤린 또는 5-하이드록시시라이신이 또한 사용될 수 있지만, 하이드록시아미노산, 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에 대한 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스, 또는 자일로스 중 하나의 부착을 지칭한다.

[0204] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 글리코실화는 하나 이상의 글리코실화 부위를, 예를 들어, 결합 단백질의 Fc 영역에 첨가함으로써 증가된다. 항원 결합 단백질에 대한 글리코실화 부위의 첨가는 그것이 (N-연결 글리코실화 부위에 대해) 상기 기재한 하나 이상의 트리-펩타이드 서열을 포함하도록 아미노산 서열을 변경함으로써 편리하게 달성될 수 있다. 변경은 또한 (O-연결 글리코실화 부위의 경우) 출발 서열에 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기의 첨가, 또는 이에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다. 용이함을 위해, 항원 결합 단백질 아미노산 서열은 DNA 수준의 변화를 통해, 특히 목적으로 하는 아미노산으로 번역될 코돈이 생성되도록 사전선택된 염기에서 표적 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA를 돌연변이시킴으로써 변경될 수 있다.

[0205] 본 발명은 또한 개선된 ADCC 활성을 나타내는 푸코실화가 없거나 또는 감소된 항원 결합 단백질을 포함하는, 변경된 효과기 활성을 초래하는 변경된 탄수화물 구조를 갖는 TREM2 항원 결합 단백질 분자의 생성을 포함한다. 다양한 방법은 푸코실화를 감소시키기 위해 또는 제거하기 위해 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, ADCC 효과기 활성은 Fc $\gamma$ R1IIII 수용체에 대한 항체 분자의 결합에 의해 매개되는데, 이는 CH2 도메인의 N297 잔기에서 N-연결된 글리코실화의 탄수화물 구조에 의존하는 것으로 나타났다. 비푸코실화된 항체는 증가된 친화도로 이 수용체에 결합하고, 천연, 푸코실화 항체보다 더 효율적으로 Fc $\gamma$ R1IIII-매개 효과기 기능을 촉발한다. 예를 들어, 알파-1,6-푸코실 트랜스퍼라제 효소가 녹아웃된 CHO 세포에서 비푸코실화된 항체의 재조합체 생성은 100배 증가된 ADCC 활성을 갖는 항체를 초래한다(문헌[Yamane-Ohnuki et al., *Biotechnol Bioeng.* 87(5):614-22, 2004] 참조). 푸코실화 경로에서 알파-1,6-푸코실 트랜스퍼라제 효소 또는 다른 효소의 활성 감소를 통해, 예를 들어 siRNA 또는 안티센스 RNA 처리, 효소(들)를 녹아웃시키도록 세포주를 조작, 또는 선택적 글리코실화 저해제와 함께 배양을 통해 유사한 효과가 달성될 수 있다(문헌[Rothman et al., *Mol Immunol.* 26(12):1113-23, 1989] 참조). 일부 숙주 세포 균주, 예를 들어 Lec13 또는 랫트 하이브리도마 YB2/0 세포주는 낮은 푸코실화 수준을 갖는 항체를 자연적으로 생산한다(Shields *et al.*, *J Biol Chem.* 277(30):26733-40, 2002 and Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem.* 278(5):3466-73, 2003 참조). 예를 들어, GnT1III 효소를 과발현시키는 세포에서 항체를 재조합적으로 생성하는 것을 통한 이등분된 탄수화물 수준의 증가는 또한 ADCC 활성을 증가시키는 것으로 결정되었다(문헌[Umana et al., *Nat Biotechnol.* 17(2):176-80, 1999] 참조).

[0206] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 글리코실화는, 예를 들어, 결합 단백질의 Fc 영역으로부터 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거함으로써 감소 또는 제거된다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 비당화 인간 모노클로날 항체, 예를 들어, 비당화 인간 IgG1 모노클로날 항체이다. N-연결된 글리코실화 부위를 제거하거나 또는 변경시키는 아미노산 치환은 항원 결합 단백질의 N-연결 글리코실화를 감소시키거나 또는 제거할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 위치 N297(EU 넘버링 체계에 따름), 예컨대 N297Q, N297A 또는 N297G에 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 위치 N297에 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 항체로부터

의 Fc 영역을 포함한다. 일 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 N297G 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 202의 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0207] N297 돌연변이를 포함하는 본자의 안정성을 개선시키기 위해, TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 Fc 영역이 추가로 조작될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, Fc 영역 내 하나 이상의 아미노산은 이황화 상태로 이황화 결합 형성을 촉진시키기 위해 시스테인으로 치환된다. 따라서, IgG1 Fc 영역의 V259, A287, R292, V302, L306, V323 또는 I332(EU 넘버링 체계에 따름)에 대응하는 잔기는 시스테인으로 치환될 수 있다. 바람직하게는, 잔기의 특정 쌍은 우선적으로 서로 이황화 결합을 형성하여, 이황화결합 스캐프olding을 제한하거나 또는 방지하도록 시스테인으로 치환된다. 바람직한 쌍은 A287C 및 L306C, V259C 및 L306C, R292C 및 V302C, 및 V323C 및 I332C를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 R292C 및 V302C 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함한다. 상기 실시형태에서, Fc 영역은 또한 N297 돌연변이, 예컨대 N297G 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 203의 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0208] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 모노클로날 항체)의 중쇄의 힌지 영역 및/또는 CH1 도메인 및/또는 경쇄의 불변 영역에 대한 변형은 이황화 이중성을 감소시키거나 제거하기 위해 이루어질 수 있다. IgG2 항체의 힌지 및 CH1 영역에서의 이황화 결합이 서플링되어 상이한 수준의 활성을 가질 수 있는 상이한 구조적 이황화 이소형(IgG2A, IgG2B 및 IgG2A-B)을 생성할 수 있는 IgG2 항체의 구조적 이질성이 관찰되었다. 예를 들어, Dillon *et al.*, J. Biol. Chem., Vol. 283: 16206-16215; Martinez *et al.*, Biochemistry, Vol. 47: 7496-7508, 2008; and White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015를 참고한다. 단일 이황화 이소형의 형성을 촉진하거나, 항원 결합 단백질(예를 들어, 모노클로날 항체)을 특정 이황화 이소형(예를 들어, IgG2A 또는 IgG2B)으로 로킹하기 위해, 힌지 영역, CH1 도메인, 및/또는 경쇄 불변 영역에서 아미노산 치환이 일어날 수 있다. 상기 돌연변이는 WO 2009/036209 및 White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015에 기재되어 있으며, 이 둘은 본 명세서에 그 전문이 포함되며, 중쇄에서의 C131S, C219S, 및 C220S(EU 넘버링 체계에 따름) 돌연변이 및 경쇄에서의 C214S(EU 넘버링 체계에 따름) 돌연변이를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 IgG2 항-TREM2 작용제 항체이다. 일부 이러한 실시형태에서, TREM2 작용제 항체는 그의 중쇄내에 C131S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항체는 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C220S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, TREM2 작용제 항체는 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C219S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다.

[0209] 다른 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하는 항-TREM2 작용제 항체이다. IgG2 항체의 힌지 영역에서 이황화 결합의 독특한 배열은 특정 항암 항체에 대해 향상된 자극 활성을 부여하는 것으로 보고되었다(White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015). 이러한 향상된 활성은 IgG1 항체의 CH1 및 힌지 영역을 IgG2 항체의 것들과 교환함으로써 IgG1-타입 항체로 전달될 수 있다(White *et al.*, 2015). IgG2 힌지 영역은 아미노산 서열 ERKCCVECP(서열 번호 206)을 포함한다. 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 및 힌지 영역의 아미노산 서열은 하기의 아미노산 서열을 포함할 수 있다: ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSKV HTFPAVLQSS GLYLSVVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECP(서열 번호 207)을 포함한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 항-TREM2 작용제 항체는 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역과 조합하여 서열 번호 207의 서열을 포함한다. 상기 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 항-TREM2 항체를 특정 이황화 이소형으로 로킹시키기 위해 상기 기재된 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 그의 중쇄 내에 C131S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C220S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 그의 경쇄내에 C214S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름) 및 그의 중쇄내에 C219S 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 포함한다.

[0210] 항-TREM2 항체가 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하는 실시형태에서, 항-TREM2 항체는 항체의 글리코실화를 조절하기 위해 상기 기재된 Fc 영역내에 임의의 돌연변

이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 항-TREM2 항체의 인간 IgG1 Fc 영역은 그의 중쇄내에 아미노산 위치 N297(EU 넘버링 체계에 따름)에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 하나의 특정 실시형태에서, N297 돌연변이는 N297G 돌연변이이다. 특정 실시형태에서, Fc 영역은 그의 중쇄내에 R292C 및 V302C 돌연변이(EU 넘버링 체계에 따름)를 추가로 포함할 수 있다.

[0211] 특정 실시형태에서, 본 발명의 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 상기 Fc 영역은 하기의 아미노산 서열을 포함한다:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV  
NKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 : 281).

[0212]

[0213] 다른 실시형태에서, 본 발명의 항-TREM2 항체는 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 영역 및 힌지 영역 및 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역을 포함하며, 상기 Fc 영역은 하기의 아미노산 서열을 포함한다:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY  
VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV  
NKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ  
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 : 282).

[0214]

[0215] 혈청 반감기를 증가시키기 위한 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 변형은 또한, 예를 들어, 구조 수용체 결합 에피토프의 혼입 또는 첨가에 의해(예를 들어, 적절한 영역의 돌연변이에 의해 또는 에피토프를 펩타이드 태그 내로 혼입시키고, 이어서, 말단 또는 중간에서 항원 결합 단백질에 융합시킴으로써, 예를 들어, DNA 또는 펩타이드 합성에 의해; 예를 들어, WO96/32478 참조) 또는 PEG 또는 다당류 중합체를 포함하는 다른 수용성 중합체와 같은 분자를 첨가함으로써, 바람직하게 될 수 있다. 구조 수용체 결합 에피토프는 바람직하게는 Fc 영역의 1 또는 2개의 루프로부터의 임의의 하나 이상의 아미노산 잔기가 항원 결합 단백질 내 유사한 위치로 전달되는 영역을 구성한다. 더욱 더 바람직하게는, Fc 영역의 1 또는 2개의 루프로부터의 3개 이상의 잔기가 전달된다. 더욱 바람직하게는, 에피토프는 Fc 영역(예를 들어, IgG Fc 영역)의 CH2 도메인으로부터 취해지며, 항원 결합 단백질의 CH1, CH3 또는 VH 영역, 또는 하나 초과에 이러한 영역에 전달된다. 대안적으로, 에피토프는 Fc 영역의 CH2 도메인으로부터 취해지고, 항원 결합 단백질의 CL 영역 또는 VL 영역, 또는 둘 다에 전달된다. Fc 변이체 및 그들의 구조 수용체와의 상호작용의 설명에 대해 국제 특허 출원 WO 97/34631 및 WO 96/32478을 참고한다.

[0216] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 334의 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 335의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 334의 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 336의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 337의 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 338의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 339의 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 340의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 341의 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호 342의 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0217] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 334, 337, 339 또는 341의 아미노산 서열로 구성되거나, 본질적으로 구성된 경쇄를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 서열 번호 335, 336, 338, 340 또는 342의 아미노산 서열로 구성되거나, 본질적으로 구성된 중쇄를 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 경쇄 및 중쇄를 포함하며, (a) 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄는 서열 번호 335의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고; (b) 경쇄는 서열 번호 334의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성

되고, 중쇄는 서열 번호 336의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고; (c) 경쇄는 서열 번호 337의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄는 서열 번호 338의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고; (d) 경쇄는 서열 번호 339의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄는 서열 번호 340의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되거나; (e) 경쇄는 서열 번호 341의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성되고, 중쇄는 서열 번호 342의 아미노산 서열로 구성되거나 본질적으로 구성된다.

[0218] 일부 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 "이중특이적"이며, 이는 이들이 2개의 상이한 항원, 인간 TREM2 및 제2 항원에 특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 제2 항원은 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 용이하게 하는 단백질, 예컨대 혈액-뇌 장벽 수송을 매개하는 수용체이다. 상기 수용체는 인슐린 수용체, 트랜스페린 수용체, 렙틴 수용체, 인슐린-유사 성장 인자(IGF) 수용체, 저밀도 지단백질 수용체(예를 들어, 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 8(LRP8), 저밀도 지단백질 수용체-관련 단백질 1(LRP1), 저밀도 지단백질 수용체 관련 단백질 2(LRP2)), 헤파린-결합 표피 성장 인자-유사 성장 인자, CD98 중쇄(CD98hc), 베시긴, 인간 막관통 단백질 30A(TMEM30A) 및 글루코스 수송체 유형 1(Glut1)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일 실시형태에서, 제2 항원은 인간 인슐린 수용체이다. 일 실시형태에서, 제2 항원은 인간 인슐린-유사 성장 수용체이다. 또 다른 실시형태에서, 제2 항원은 인간 트랜스페린 수용체이다. 일 실시형태에서, 제2 항원은 TMEM30A이다. 이들 중 임의의 경우에, 인간 TREM2 결합 도메인은 다가 이중특이성(IgG-Fab, IgG-scFv)의 N-말단 또는 C-말단에 있거나, 또는 Spiess, C. et al., *Molecular Immunology* 67, 95-106(2015) and Brinkman, U. et al., *MABS* 9(2)182-212(2017)에 기재된 다중-특이적 결합 포맷으로 발현될 수 있었다.

[0219] 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 다가이다. 결합 단백질의 원자가는 결합 단백질 내의 개별 항원 결합 도메인의 수를 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질과 관련하여 용어 "1가", "2가" 및 "4가"는 각각 1, 2 및 4개의 항원 결합 도메인을 갖는 결합 단백질을 지칭한다. 따라서, 다가 항원 결합 단백질은 2개 이상의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 2가이다. 따라서, 상기 이중특이적 2가 항원 결합 단백질은 2개의 항원 결합 도메인: 인간 TREM2에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인 및 제2 항원에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인, 예컨대 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 용이하게 하는 항원을 함유한다. 다른 실시형태에서, 이중특이적 항원 결합 단백질은 다가이다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이중특이적 항원 결합 단백질은 3 또는 4개의 항원-결합 도메인: 인간 TREM2에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인 및 제2 항원에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인, 예컨대 혈액-뇌 장벽을 통한 수송을 용이하게 하는 항원을 포함하는 3가 또는 4가이다.

[0220] "결합 도메인"과 상호교환적으로 사용되는 용어 "항원 결합 도메인"은 항원과 상호작용하고 항원 결합 단백질에 항원에 대한 특이성 및 친화도를 부여하는 아미노산 잔기를 함유하는 항원 결합 단백질의 영역을 지칭한다. 결합 도메인은 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 기능성 단편으로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인 및 인간 인슐린 수용체에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인 및 인간 트랜스페린 수용체에 결합하는 1개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 2개의 항원-결합 도메인 및 인간 인슐린 수용체에 결합하는 2개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 2개의 항원-결합 도메인 및 인간 트랜스페린 수용체에 결합하는 2개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인 및 인간 인슐린-유사 성장 수용체에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 이중특이적 항원 결합 단백질은 인간 TREM2에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인 및 TMEM30A에 결합하는 1 또는 2개의 항원-결합 도메인을 포함한다. 이중특이적 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 인간 TREM2에 결합하는 항원 결합 도메인은 본 명세서에 기재된 임의의 항-TREM2 작용제 항체로부터 유래될 수 있다. 인간 인슐린 수용체, 인간 인슐린-유사 성장 수용체, TMEM30A, 또는 인간 트랜스페린 수용체에 결합하는 항원 결합 도메인은 당 업계에 공지된 이들 수용체에 대한 모노클로날 항체, 예컨대 미국 특허 제7,388,079호; 미국 특허 제8,663,598호; 및 미국 특허 공보 2015/0110791, Abulrob, A. et al., *J. Neurochem.* 95, 1201-1214(2005), and Muruganandam, A. et al., *FASEB J.* 16, 240-242(2002)에 기재된 것들로부터 유래될 수 있다. 특정 실시형태에서, 인간 인슐린 수용체, 인간 인슐린 유사 성장 수용체, TMEM30A, 또는 인간 트랜스페린 수용체에 결합하는 항원 결합 도메인은 단일 도메인 항체이다. 특정 실시형태에서, 인간 TREM2 결합 도메인은 다가 이중특이성(IgG-Fab, IgG-scFv)의 N-말단 또는 C-말단에 있거나, 당 업계에 공지된 다중-특이적 결합 형식, 예컨대 Spiess, C. et al., *Molecular Immunology* 67, 95-106(2015) and Brinkman, U. et al., *MABS* 9(2)182-212(2017)에 기재된 다중-특이적 결합

형식으로 발현된다.

[0221] 이종특이적 항체의 제조 방법은 당 업계에 공지되어 있다. "이종특이적" 항원 결합 단백질 또는 항체를 제조하는 하나의 상기 방법은 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한다. 예를 들어, Songsivilai and Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321; Kostelny *et al.*, 1992, *J. Immunol.* 148:1547-1553을 참고한다. 다른 방법은 세포에서 공동-발현될 때 중쇄의 이중이량체 형성을 용이하게 하는 "손잡이" 및 "구멍"을 생성하도록 중쇄의 Fc 부분을 조작하는 단계를 포함한다. 예를 들어, WO 96/027011을 참고한다. 또 다른 방법은 또한 중쇄의 Fc 부분을 조작하는 단계를 포함하지만, 세포에서 공동-발현될 때 중쇄의 동종이량체 형성을 방해하면서 이중이량체 형성을 장려하기 위해 정전기 조향을 사용한다. 예를 들어, WO 2009089004 및 WO 2014081955를 참고한다.

[0222] 본 발명은 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질, 예컨대 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체를 암호화하는 하나 이상의 단리된 폴리뉴클레오타이드 또는 단리된 핵산을 포함한다. 또한, 본 발명은 핵산을 포함하는 벡터, 핵산을 포함하는 숙주 세포 또는 세포주, 및 본 발명의 항원 결합 단백질의 제조 방법을 포함한다. 핵산은 예를 들어, 항원 결합 단백질의 전부 또는 일부, 예를 들어, 본 발명의 항체의 하나 또는 둘 다의 사슬, 또는 이의 단편, 유도체, 뮤테인 또는 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 혼성화 프로브로 사용하기에 충분한 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 확인, 분석, 돌연변이 또는 증폭시키기 위한 PCR 프라이머 또는 시퀀싱 프라이머, 폴리뉴클레오타이드의 발현을 억제하기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 상기의 상보적 서열을 포함한다. 핵산은 원하는 사용 또는 기능에 적절한 길이일 수 있으며, 하나 이상의 추가 서열, 예를 들어 조절 서열을 포함할 수 있고/있거나 더 큰 핵산, 예를 들어 벡터의 일부일 수 있다. 본 발명의 핵산 분자는 단일 가닥 및 이중 가닥 형태의 DNA 및 RNA뿐만 아니라 상응하는 상보적 서열을 포함한다. DNA는 예를 들어 cDNA, 게놈 DNA, 화학적으로 합성된 DNA, PCR에 의해 증폭된 DNA 및 이들의 조합을 포함한다. 본 발명의 핵산 분자는 전장 유전자 또는 cDNA 분자뿐만 아니라 이들의 단편의 조합을 포함한다. 본 발명의 핵산은 인간 기원 및 비-인간 종으로부터 유래될 수 있다.

[0223] 번역글로불린 또는 이의 영역(예를 들어, 가변 영역, Fc 영역 등) 또는 관심 폴리펩타이드로부터의 관련 아미노산 서열은 직접 단백질 시퀀싱에 의해 결정될 수 있고, 적합한 암호화 뉴클레오타이드 서열은 범용 코돈 테이블에 따라 설계될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편을 암호화하는 게놈 또는 cDNA는 통상적인 절차, 예컨대 실시예 3에 기재된 방법을 사용하여 상기 항체(예를 들어, 하이브리도마)를 생성하는 세포로부터 단리 및 시퀀싱될 수 있다.

[0224] 본 명세서에서 "단리된 폴리뉴클레오타이드"와 상호교환적으로 사용되는 "단리된 핵산"은 자연 발생원으로부터 분리된 핵산의 경우 핵산이 단리된 유기체의 게놈에 존재하는 인접한 유전자 서열로부터 분리된 핵산이다. 예를 들어 PCR 산물, cDNA 분자 또는 올리고뉴클레오타이드와 같은 주형으로부터 효소적으로 또는 화학적으로 합성된 핵산의 경우, 이러한 과정에서 생성된 핵산이 분리된 핵산인 것으로 이해된다. 단리된 핵산 분자는 별개의 단편 형태 또는 더 큰 핵산 작제물의 성분으로서의 핵산 분자를 지칭한다. 바람직한 일 실시형태에서, 핵산은 실질적으로 내인성 오염 물질이 없다. 핵산 분자는 바람직하게는 표준 생화학적 방법에 의해 그의 성분 뉴클레오타이드 서열의 확인, 조작 및 회수를 가능하게 하는 실질적으로 순수한 형태 및 양 또는 농도로 적어도 1회 단리된 DNA 또는 RNA로부터 유래된다(예컨대 Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY(1989)에 요약된 것들). 이러한 서열은 바람직하게는 진핵생물 유전자에 전형적으로 존재하는 내부 비-번역 서열, 또는 인트론에 의해 중단되지 않은 오픈 리딩 프레임의 형태로 제공 및/또는 구성된다. 번역되지 않은 DNA의 서열은 오픈 리딩 프레임으로부터 5' 또는 3'로 존재할 수 있으며, 이는 암호화 영역의 조작 또는 발현을 방해하지 않는다. 달리 구체화되지 않는 한, 본 명세서에 논의되는 임의의 단일-가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 좌선성 말단은 5' 말단이고; 이중 가닥 폴리뉴클레오타이드 서열의 좌선성 방향은 5' 방향으로서 지칭된다. 발생기 RNA 전사체의 5'에서 3' 생산 방향은 전사 방향으로서 언급되며; RNA 전사체의 5' 말단에 대해 5'인 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥 상의 서열 영역은 "상류 서열"로서 지칭되고; RNA 전사체의 3' 말단에 대해 3'인 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥 상의 서열 영역은 "하류 서열"로서 지칭된다.

[0225] 본 발명은 또한 중간 정도 엄격한 조건, 보다 바람직하게는 매우 엄격한 조건 하에 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 혼성화하는 핵산을 포함한다. 혼성화 조건의 선택과 적절한 조건을 고안하기 위한 지침에 영향을 미치는 기본 매개변수는 Sambrook, Fritsch, and Maniatis(1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11; and *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel *et al.*, eds., John Wiley & Sons, Inc.,

sections 2.10 and 6.3-6.4)에 제시되어 있으며, 예를 들어, DNA의 길이 및/또는 염기 조성에 기초하여 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 적당히 엄격한 조건을 달성하는 한 가지 방법은 5 x SSC, 0.5% SDS, 1.0 mM EDTA(pH 8.0), 약 50% 포름아미드의 혼성화 완충액, 6 x SSC 및 약 55°C의 혼성화 온도를 포함하는 사전 세척 용액(또는 다른 유사한 혼성화 용액, 예컨대 약 50%의 포름아미드를 함유하는 것, 혼성화 용액의 온도는 42°C), 및 0.5 x SSC, 0.1% SDS 중의 약 60°C 세척 조건을 사용하는 것을 포함한다. 일반적으로, 매우 엄격한 조건은 상기와 같은 혼성화 조건으로 정의되지만, 대략 68°C, 0.2 x SSC, 0.1% SDS에서 세척하는 것으로 정의된다. SSPE(1 x SSPE는 0.15 M NaCl, 10 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 및 1.25 mM EDTA임, pH 7.4)는 혼성화 및 세척 완충액에서 SSC(1 x SSC는 0.15 M NaCl 및 15 mM 시트르산 나트륨임)로 대체될 수 있으며; 혼성화가 완료된 후 15분 동안 세척이 수행된다. 세척 온도 및 세척 염 농도가 당업자에게 공지되어 있고 하기에 추가로 기술된 바와 같이 혼성화 반응 및 이중 안정성을 지배하는 기본 원리를 적용함으로써 원하는 정도의 엄격성을 달성하기 위해 필요에 따라 조정될 수 있음을 이해해야 한다(예를 들어, Sambrook *et al.*, 1989 참고).

[0226] 핵산을 미공지 서열의 표적 핵산에 혼성화할 때, 하이브리드 길이는 혼성화 핵산의 길이인 것으로 가정된다. 공지된 서열의 핵산이 혼성화될 때, 하이브리드 길이는 핵산의 서열을 정렬시키고 최적 서열 상보성의 영역 또는 영역들을 동정함으로써 결정될 수 있다. 길이가 50개 염기쌍 미만일 것으로 예상되는 하이브리드의 혼성화 온도는 하이브리드의 용융 온도(T<sub>m</sub>)보다 5 내지 10°C 낮아야 하며, 여기서 T<sub>m</sub>은 하기 식에 따라 결정된다. 길이가 18개 염기쌍 미만인 하이브리드의 경우, T<sub>m</sub>(°C) = 2(A + T 염기의 #) + 4(G + C 염기의 #). 길이가 18개의 염기쌍을 초과하는 하이브리드의 경우, T<sub>m</sub>(°C) = 81.5 + 16.6(log<sub>10</sub> [Na<sup>+</sup>]) + 0.41(% G + C) - (600/N), 여기서 N은 하이브리드의 염기 수이며, [Na<sup>+</sup>]는 혼성화 완충액 중의 나트륨 이온의 농도이다(1 x SSC의 경우 [Na<sup>+</sup>] = 0.165M). 바람직하게는, 각각의 상기 혼성화 핵산은 적어도 15개 뉴클레오타이드(또는 더욱 바람직하게는 적어도 18개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 25개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 30개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 40개 뉴클레오타이드, 또는 가장 바람직하게는 적어도 50개 뉴클레오타이드)인 길이를 가지거나, 또는 혼성화하는 본 발명의 핵산 길이의 적어도 25%(더욱 바람직하게는 적어도 50%, 또는 적어도 60%, 또는 적어도 70%, 및 가장 바람직하게는 적어도 80%)인 길이를 가지며, 혼성화하는 본 발명의 핵산과 적어도 60%(더욱 바람직하게는 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%, 및 가장 바람직하게는 적어도 99.5%) 서열 동일성을 가지며, 위에서 상세히 설명된 바와 같이 서열 겹을 최소화하면서 중첩 및 동일성을 최대화하도록 정렬될 때 혼성화 핵산의 서열을 비교함으로써 서열 동일성이 결정된다.

[0227] 본 명세서에 기재된 변이체를 포함하는 항원 결합 단백질의 변이체는 카세트 또는 PCR 돌연변이유발 또는 당업계에 공지된 다른 기술을 사용하여 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA에서 뉴클레오타이드의 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 변이체를 암호화하는 DNA를 생성한 후, 본 명세서에 요약된 바와 같이 세포 배양에서 재조합 DNA를 발현시킴으로써 제조될 수 있다. 그러나, 약 100-150개 이하의 잔기를 갖는 변이체 CDR을 포함하는 항원 결합 단백질은 확립된 기술을 사용하여 시험관내 합성에 의해 제조될 수 있다. 변이체는 전형적으로 예를 들어 항원에 결합하는 자연발생 유사체와 동일한 정성적 생물학적 활성을 나타낸다. 이러한 변이체는 예를 들어 항원 결합 단백질의 아미노산 서열 내의 잔기의 결실 및/또는 삽입 및/또는 치환을 포함한다. 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합은 최종 작제물이 요망되는 특성을 갖는 경우에만, 최종 작제물에 도달하도록 이루어진다. 아미노산 변화는 또한, 글리코실화 부위의 개수 또는 위치를 변화시키는 것과 같이, 항원 결합 단백질의 번역 후 가공을 변경시킬 수 있다. 특정 실시형태에서, 항원 결합 단백질 변이체는 에피토프 결합에 직접 관여하는 아미노산 잔기를 변형시키려는 의도로 제조된다. 다른 실시형태에서, 에피토프 결합에 직접 관여하지 않는 잔기 또는 임의의 방식으로 에피토프 결합에 관여하지 않는 잔기의 변형이 본원에 논의된 목적을 위해 바람직하다. 임의의 CDR 영역, 프레임워크 영역, 및/또는 불변 영역내에서의 돌연변이유발이 고려된다. 공분산 분석 기술은 항원 결합 단백질의 아미노산 서열에서 유용한 변형을 설계하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다. 예를 들어, Choulier, *et al.*, 단백질 41:475-484, 2000; Demarest *et al.*, J. Mol. Biol. 335:41-48, 2004; Hugo *et al.*, Protein Engineering 16(5):381-86, 2003; Aurora *et al.*, 미국 특허 공보 번호 2008/0318207 A1; Glaser *et al.*, 미국 특허 공보 번호 2009/0048122 A1; Urech *et al.*, WO 2008/110348 A1; Borrás *et al.*, WO 2009/000099 A2를 참고한다. 공분산 분석에 의해 결정된 이러한 변형은 항원 결합 단백질의 효능, 약동학적, 약력학적 및/또는 제조가능성 특성을 개선시킬 수 있다.

[0228] 표 6은 본 명세서에 기재된 항-TREM2 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 암호화하는 예시적인 핵산 서열을 보여준다. 항-TREM2 항체 가변 영역을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질을 구

측하는데 사용될 수 있다.

[0229] [표 6]

예시적인 항-TREM2 항체 가변 영역 핵산 시열

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 시열	시열 번호
결핵 가변 영역			

[0230]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 시열	시열 번호
12G10	LV-01	CAGGCTGFGCCGACTCAGCCGCTCCCTCTCGCATCTCTGGAGTATTAGCCAGTCTCACCTGCACCTTACCGAGTGGCATCAATGTTGGTACTACAGGATATACTGGTACCAGCAGAAAGCCAGGGAGTCTCCCCAGTATCTCC TGAGGTACAAATCAGACTCAGATAAGCAGCAGGGCTCTGGAGTCCCCA GCCGCTTCTCTGGATCCAAGGATGCTTCGGCCAATGCAGGGATTTTACT CATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTTACTGTATGATT TGGTACAGCAGTGTGTGTTATTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCCGCTA	208
26A10	LV-02	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGA CAGCCAGCATCACCTGTCTGGAGATAAAATGGGAGATAAGTATGTTTG CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCGTGTGGTTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATG AGGCTGACTATTACTGTACAGGCGTGGGACAGTAACAACACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	209
26C10	LV-03	TCCTTTGAGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGA CAGCCAGCATCACCTGTCTGGAGATAAAATGGGGGATAAGTATGTTTG CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCGTGTGGTTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATG AGGCTGACTATTACTGTACAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	210
26F2	LV-04	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGA CAGCCAGCATCACCTGTCTGGAGATAAAATGGGGGATAAGTATGTTTG CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCGTGTGGTTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATG AGGCTGACTATTACTGTACAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	211
33B12	LV-05	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGA CAGCCAGCATCACCTGTCTGGAGATAAAATGGGGGATAAGTATGTTTG CTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCGTGTGGTTCATCTATCAA GATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAC TCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATG AGGCTGACTATTACTGTACAGGCGTGGGACAGTACCACTGTGGTATTCGG CGGAGGGACCAAGCTGACCCGTCCTA	212
24C12	LV-06	GGCATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCGGAGTGTTTGTACAGCTC CAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGGTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAAATCCGGGGTCCCT GACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCA GCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATAACTGTACGAATATTA TATTACTCCGATCACCCTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATAAA	213
24G6	LV-07	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTC CAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAGTCCGGGGTCCCT GACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCA GCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATAACTGTACGAATATTA TAGTACTCCGCTCATTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA	214
24A10	LV-08	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCG AGAGGGCCACCATCACCTGCAAGTCCAGCCACAATGTTTATACAGCTC CAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAGGACAGCC TCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAAATCCGGGGTCCCT GACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCA	215

[0231]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
		GCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCACCAATATTA TAGTACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
10E3	LV-09	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCAGGGG AAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTITAGCAGCAACT AGCCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGTCTCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGTCAAGT GGTCTGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGA TTTTGCATTTTATTACTGTCTGCAGGATAATAAATTGGCTCCCACTTCG GCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA	216
13E7	LV-10	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCAGGGG AAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTITAGCAGCAACT AGCCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGTCTCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGTCAAGT GGTCTGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAATAAATTGGCTCCCACTTCG GCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA	217
25F12	LV-11	GAAAAAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCAGGGG AAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTITAAACAACAATT AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTAT GGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTG GGTCTGGGACAGAGTTCACCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGA TTTTGCAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAATAAATTGGCTCCGACGTTTCG GCCAAGGGACCAAGTGGAAATCAAA	218
32E3	LV-12	GAAATTTGTTGACGCAGTCTCCAGGCCACCTGTCTTTGTCTCCGGGGG AAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGATTATTAGCAGCAACTA CTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATC TATAGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACITCACCATCAGCAGACTGGAGCCTG AAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCTGCAGGATTTGATAGCTCACCGATCAC CTTCGGCCGAGGGACACGACTGGACATTA	219
24F4	LV-13	GAAATTTGTTGACGCAGTCTCCAGGCCACCTGTCTTTGTCTCAGGGG AAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTITAGCAGCAGCT ACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCAT CTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACITCACCATCAGCAGACTGGAGCCTG AAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCTGCAGGATGATACCTCACCATTCACT TTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAA	220
16B8	LV-14	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCTCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGATATTAAACAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCTCTTTCAAACTGGGGTCCCTTCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTGTCAACAGTCTAACAGTITTCCTCGATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA	221
4C5	LV-15	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCTCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGATATTAGCAACTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAG ATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACAGTITTCCTCGCAATTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	222
6E7 V9 V30 V33 V44	LV-16	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCTCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCAGTTTGCAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAG	223

[0232]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 시열	시열 번호
V68		ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	
5E3	LV-17	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAATCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTTACCCGTTCACTTTCCGCTGGGACCAAGTGGAGATCAA	224
4G10	LV-18	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGCCTGGGCAAGTCAGGGCATAAGAAATGATTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAATGCCCTAAGCGCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTTACCCGTTGACGTTTCGGCCAGGGACCAAGGTGGAATCACA	225
V3	LV-101	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGGTTCCCTCGCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	226
V24	LV-102	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCATACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	227
V27	LV-103	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	228
V40	LV-104	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACGTTTCCCTCGCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	229
V48	LV-105	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTGCCTCGCACTTTTGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	230
V49	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAACATCACTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAG	231

[0233]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
		ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTATCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	
V52	LV-107	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACCGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	232
V60	LV-108	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTGGGACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	233
V73	LV-106	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTCTGCAAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	234
V76	LV-109	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAAGGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGAGAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	235
V84	LV-110	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	236
V10	LV-201	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TTCTGCATCCAGTTTGC AAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	313
V23	LV-202	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGTTTCCCTCTTACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA	314
V57	LV-203	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTGGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGC AAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAAG	315

[0234]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
		ATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	
V70	LV-204	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAAGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTA TGCTGCAGGGAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAA GATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTT TGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	316
V83	LV-205	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAAGGTATTAGCAGCTGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGTGAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	317
V90	LV-206	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAG ACAGAGTCAACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAAGGTATTAGCAGATGGTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCTGATCTA TGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAG ATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACAGTTTCCCTCGCACTTTT GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA	318
중쇄 가변 영역			
12G10 24C12	HV-01	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG TCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGC CATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC AGCTATTGGTGGTGGTGGTGTAGCACATACTGCGCAGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCAACATCTCCAGAGACAATTC AAGAATACGCTGTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGATATTA TCTGTGCGA AATTTATATAGCAGTGGCTGGTTCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTTGGTCAACCGTCTCTCA	237
26A10	HV-02	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCGGGGGGG TCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGATTACCTTCAGTAGCTTTGG CATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTTCTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGA GAGAGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGAGTCTTCTCTACGGTTTGG CGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCAACCGTCTCTCA	238
26C10	HV-03	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCCTGGGGG TCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGATTACCTTCAGTAGCTTTGG CATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCGTTCTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTCTGTGTGA GAGAGGGGGTATAACTATGGTTCGGGGAGTCTTCTCTACGGTATGGA CGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCAACCGTCTCTCA	239
26F2	HV-04	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCCTGGGGG TCCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGG CATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC ATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCAACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTTCTATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTCTGTGCGA GAGAGGGGGTATTACTATGGTTCGGGGAGTCTTCTCTACGGTATGGA CGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCAACCGTCTCTCA	240

[0235]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
33B12	HV-05	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAAAAGTAGTTTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCCACATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCAITCTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGGAGAGAGGGGGTCTTACTATGGTTCGGGGAGTCTCTTCTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGACCACGGTCCACCTCTCTCA	241
24G6	HV-06	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAAGAACCGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGGCGTATACACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTCTCTCA	242
24A10	HV-07	GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGTTACCATCTCCAGAGACAATCCAAAGAACCGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGGAGGGTGGGAGCTATTTTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGTCTCTCA	243
10E3	HV-08	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTCTGGATACAGCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCCTGGAGTGGATGGGATCATCTATCTGGAGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCAAAGCCAGTCCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGTGCTCTTGATATCTGGGGCCAAGGACATTGGTACCGTCTCTCA	244
13E7	HV-09	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAAGGGTCTGGATACAGCTTTACCAGTACTGGATCGGCTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCCTGGAGTGGATGGGATCATCTATCTGGAGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCAAAGCCAGTCCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACAGGGGATCTGGGGTGTGCTCTTGATTTCTGGGGCCAAGGACATTGGTACCGTCTCTCA	245
25F12	HV-10	CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGTGTCTATGGTGGTCTTCAGTAGTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGATTGGGAAATCAATCATAGTGGAAAACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTCAACATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGTATTACGATATCTTGACTGGTTATCATGATGCTTTTGATATTTGGACCAAGGGACAATGGTACCGTCTCTCA	246
32E3	HV-11	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTCTGGATACAGCTTTACCAGTACTGGATCGGCTGGGTCCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCCTGGAGTGGATGGGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCAAAGGCCAGTCCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCTACCTGCAGTGGAGCACCTGAAGGCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGCGCGCATGACATTATACCAGCAGCCCTGGTGTCTTTGATATCTGGGGCCAAGGACAATGGTACCGTCTCTCA	247

[0236]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 시열	시열 번호
24F4	HV-12	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACACCTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGCTCTTCCA AGGCCAGGTACCCATCTCAGTCGACAAAGTCCAGCAGCACCCGCTACCTG CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATATATTACTGTACG AGACAGGCCATAGCAGTGTGACTGGTTTGGGGGTTTCGACCCCTGGGGC CAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA	248
16B8	HV-13	CAGGTTCAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATG GTATCAGCTGGGTGCGCACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGG GATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGTCC AGGCCAGAGTACCATGACACAGACATCCACGAGTACAGTCTACA TGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTAATTACTGTGC GAGACGGGATACAGCTATGGTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA	249
4C5	HV-14	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAAAGTAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGACACAGTTTTACCAACTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGCTCTTCCA AGGCCAGGTACCCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTG CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCCGTGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTACTATGATAGTAGTGGTATTTTGTACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA	250
6E7	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGCTCTTCCA AGGCCAGGTACCCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA	251
5E3	HV-16	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAAGAGCCTGGGGCC TCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCAGGCTACT ATATACACTGGGTGCGCACAGGCCCTGGACTAGGGCTTGAGTGGATGG GATGGATCAACCCTTACAGTGGTGGCACAACCTCTGCACAGAAATTCA GGGCAGGGTACCATGACAGGGACACGTCATCAGCTCAGCCTACAT GGAATGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTAATTACTGTGC GAGAGATGGAGGCTACTGGCCCTACGGTACGGACGCTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	252
4G10	HV-17	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTCCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGCTCTTCCA AGGCCAGGTACCCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTTTTTG AAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGC GACAGGGTATAGAAGTACTGGTACGGGAGGTTGGAGCTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	253
V3	HV-101	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGCGAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGCTCTTCCA AGATCAGGTACCCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCA	254

[0237]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
V24	HV-102	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATTGCCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTGAGATACAGCCCGTCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GATCTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	255
V27	HV-103	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACGCTCCGTCCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGTGA GAAGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	256
V40	HV-104	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGGGAGTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTAGATACAGCCCGTCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTCGGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	257
V48	HV-105	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGGTAGTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTAGATACAGCCCGTCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GAATGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	258
V49	HV-106	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTAATAGTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGACGATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGACTGAGCCCGTCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GAAGTAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	259
V52	HV-107	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGAGAGTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTTCCA AGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA GAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	260
V60	HV-108	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACCATTTTACCAGTACTG GATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGG GATCATCTATCCTGGTGACTCTGATGTAGATACAGCCCGTCTTCAA GGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTAC AGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGA ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTATTATAGTACTACTGGGGC CAGGGAACCTGGTACCGTGTCTCA	261

[0238]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
V73	HV-109	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGGTAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGGGTTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GAGGGAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	262
V76	HV-110	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTGGGAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGGAGTTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATAGTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	263
V84	HV-111	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACGGGTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTCGGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	264
V9	HV-201	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGAGGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	319
V10 V23 V57 V70 V83	HV-15	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	320
V30	HV-202	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	321
V33	HV-203	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	322

[0239]

Ab ID.	VL 또는 VH 그룹 명칭	핵산 서열	서열 번호
V44	HV-204	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTAGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	323
V68	HV-205	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTAGGTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	324
V90	HV-206	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAG TCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCGAGT GGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAGTGGATGG GGATCATCTATCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTCTCCA AGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCCGCTACCTA CAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCCGCATGTATTTCTGTGCGA GACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCTGGTACCCTGTCTCTCA	325

[0240]

[0241]

본 발명의 항원 결합 단백질의 항-TREM2 결합 도메인을 암호화하는 단리된 핵산은 표 6에 열거된 임의의 뉴클레오타이드 서열에 대하여 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 적어도 95% 동일, 또는 적어도 98% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TREM2 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 단리된 핵산은 서열 번호 208 내지 236 및 313 내지 318로부터 선택된 서열에 대하여 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 적어도 95% 동일, 또는 적어도 98% 동일한 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TREM2 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 단리된 핵산은 서열 번호 208 내지 236 및 313 내지 318로부터 선택된 서열을 포함한다. 관련 실

시형태에서, 항-TREM2 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 단리된 핵산은 서열 번호 237 내지 264 및 319 내지 325로부터 선택된 서열에 대하여 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 적어도 95% 동일, 또는 적어도 98% 동일한 서열을 포함한다. 다른 관련 실시형태에서, 항-TREM2 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 단리된 핵산은 서열 번호 237 내지 264 및 319 내지 325로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0242] 표 6에 제공된 핵산 서열은 단지 예시일 뿐이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 유전자 코드의 축퇴성으로 인해, 매우 많은 수의 핵산이 제조될 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질의 CDR, 가변 영역, 및 중쇄 및 경쇄 또는 다른 성분을 암호화한다. 따라서, 특정 아미노산 서열을 확인한 후, 당업자는 암호화된 단백질의 아미노산 서열을 변화시키지 않는 방식으로 하나 이상의 코돈의 서열을 간단히 변형시킴으로써 임의의 수의 상이한 핵산을 만들 수 있다.

[0243] 본 발명은 또한 본 발명의 항원 결합 단백질의 하나 이상의 성분(예를 들어, 가변 영역, 경쇄, 및 중쇄)을 암호화하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 벡터를 포함한다. 용어 "벡터"는 숙주 세포 내로 단백질 암호 정보를 전달하기 위해 사용되는 임의의 분자 또는 독립체(예를 들어, 핵산, 플라스미드, 박테리오파지 또는 바이러스)를 지칭한다. 벡터의 예는 플라스미드, 바이러스 벡터, 비-에피솜 포유류 벡터 및 발현 벡터, 예를 들어, 재조합 발현 벡터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "발현 벡터" 또는 "발현 작제물"은 특정 숙주 세포에서 작동가능하게 연결된 암호화 서열의 발현에 필요한 목적하는 암호화 서열 및 적절한 핵산 제어 서열을 함유하는 재조합 DNA 분자를 지칭한다. 발현 벡터는 전사, 번역에 영향을 미치거나 또는 제어하고, 인트론이 존재한다면, 그에 작동 가능하게 연결된 암호 영역의 RNA 스플라이싱에 영향을 미치는 서열을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 원핵생물에서의 발현에 필요한 핵산 서열은 프로모터, 임의로는 조작자 서열, 리보솜 결합 부위 및 가능하게는 다른 서열을 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 인핸서 및 종결 및 폴리아데닐화 신호를 이용하는 것으로 알려져 있다. 분비 신호 펩타이드 서열은 또한, 선택적으로, 발현된 폴리펩타이드가 원한다면 세포로부터의 관심 대상의 폴리펩타이드의 더 손쉬운 단리를 위해 재조합 숙주 세포에 의해 분비될 수 있도록, 관심 대상의 암호 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 벡터에 의해 암호화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 신호 펩타이드 서열은 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 열거된 임의의 가변 영역 폴리펩타이드 서열의 아미노 말단에 현수/융합될 수 있다. 특정 실시형태에서, MDMRVPALLLGGLLWLRGARC(서열 번호 265)의 아미노산 서열을 갖는 신호 펩타이드가 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B의 임의의 가변 영역 폴리펩타이드 서열의 아미노 말단에 융합된다. 다른 실시형태에서, MAWALLLLTLTQGTGSWA(서열 번호 266)의 아미노산 서열을 갖는 신호 펩타이드가 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B의 임의의 가변 영역 폴리펩타이드 서열의 아미노 말단에 융합된다. 또 다른 실시형태에서, MTCSPLLLTLIHCTGSWA(서열 번호 267)의 아미노산 서열을 갖는 신호 펩타이드가 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B의 임의의 가변 영역 폴리펩타이드 서열의 아미노 말단에 융합된다. 본 명세서에 기재된 가변 영역 폴리펩타이드 서열의 아미노 말단에 융합될 수 있는 다른 적합한 신호 펩타이드 서열은 하기를 포함한다: MEAPAQLLFLLLWLPDTTG(서열 번호 268), MEWTWRVFLVAAATGAHS(서열 번호 269), METPAQLLFLLLWLPDTTG(서열 번호 270), MKHLWFFLLLVAAAPRWLS(서열 번호 272), MEWSWVFLFLLSVTTGVHS(서열 번호 273), MDIRAPTQLLGLLLWLPGAKC(서열 번호 274), MDIRAPTQLLGLLLWLPGARC(서열 번호 275), MDTRAPTQLLGLLLWLPGATF(서열 번호 276), MDTRAPTQLLGLLLWLPGARC(서열 번호 277), METGLRWLLVAVLKGVC(서열 번호 278), METGLRWLLVAVLKGVCQE(서열 번호 279), 및 MDMRAPTQLLGLLLWLPGARC(서열 번호 280). 다른 신호 또는 분비 펩타이드는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, 특정 숙주 세포에서의 발현을 용이하게 하거나 또는 최적화하기 위해 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 열거된 임의의 가변 영역 폴리펩타이드 쇄에 융합될 수 있다.

[0244] 전형적으로, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 생성하기 위해 숙주 세포에서 사용되는 발현 벡터는 플라스미드 유지 및 항원 결합 단백질의 성분을 암호화하는 외인성 뉴클레오타이드 서열의 클로닝 및 발현을 위한 서열을 함유할 것이다. 총괄적으로 "측접 서열"로서 지칭되는 이러한 서열은 특정 실시형태에서 전형적으로 다음의 뉴클레오타이드 서열 중 하나 이상을 포함한다: 프로모터, 하나 이상의 인핸서 서열, 복제 기점, 전사 종결 서열, 공여자 및 수용자 스플라이스 부위를 포함하는 완전한 인트론 서열, 폴리펩타이드 분비를 위한 리더 서열을 암호화하는 서열, 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 서열, 발현된 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산을 삽입하기 위한 폴리링커 영역, 및 선택 가능한 마커 구성요소. 각각의 이들 서열은 이하에 논의된다.

[0245] 선택적으로, 벡터는 "태그"-암호화 서열, 즉, 폴리펩타이드 암호화 서열의 5' 또는 3' 말단에 위치한 올리고뉴클레오타이드 분자를 포함할 수 있고; 올리고뉴클레오타이드 태그 서열은 폴리His(예컨대, 핵사His), FLAG, HA(혈구응집소 인플루엔자 바이러스), myc, 또는 또 다른 "태그"를 암호화하되, 이를 위해 상업적으로 입수가능한 항체가 존재한다. 이 태그는 전형적으로 폴리펩타이드의 발현 시 폴리펩타이드에 융합되고, 숙주 세포로부터의

폴리펩타이드의 친화도 정제 또는 검출을 위한 수단으로서 작용할 수 있다. 친화도 정제는 친화도 기질로서 태그에 대한 항체를 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있다. 선택적으로, 태그는 후속적으로 절단을 위해 특정 펩티다제를 이용하는 것과 같은 다양한 수단에 의해 정제된 폴리펩타이드로부터 제거될 수 있다.

[0246] 측접 서열은 상동성(즉, 숙주 세포와 동일한 종 및/또는 균주로부터 유래), 이종성(즉, 숙주 세포 종 또는 균주 이외의 종으로부터 유래), 혼성체(즉, 하나 초과와 공급원으로부터의 측접 서열의 조합), 합성 또는 천연일 수 있다. 이렇게 해서, 측접 서열의 공급원은 임의의 원핵 또는 진핵 유기체, 임의의 척추동물 또는 무척추동물 유기체, 또는 임의의 식물일 수 있고, 단, 측접 서열은 숙주 세포 기작에서 기능성이고 숙주 세포 기작에 의해 활성화될 수 있다.

[0247] 본 발명의 벡터에서 유용한 측접 서열은 당 업계에 잘 공지된 임의의 몇몇 방법에 의해 얻을 수 있다. 전형적으로, 본 명세서에서 유용한 측접 서열은 맵핑에 의해 그리고/또는 제한 엔도뉴클레아제 분해에 의해 사전에 동정될 것이고, 따라서 적절한 제한 엔도뉴클레아제를 이용하여 적절한 조직 공급원으로부터 단리될 수 있다. 일부 경우에, 측접 서열의 완전 뉴클레오타이드 서열은 공지될 수 있다. 본 명세서에서, 측접 서열은 핵산 합성 또는 클로닝을 위해 일상적인 방법을 이용하여 합성될 수 있다.

[0248] 측접 서열의 모두가 알려져 있든 단지 일부가 알려져 있든, 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 이용하여 그리고/또는 동일 또는 다른 종으로부터의 적합한 프로브, 예컨대 올리고뉴클레오타이드 및/또는 측접 서열 단편을 이용하여 게놈 라이브러리를 스크리닝함으로써 얻을 수 있다. 측접 서열이 알려져 있지 않은 경우, 측접 서열을 포함하는 DNA의 단편은, 예를 들어, 암호 서열 또는 심지어 다른 유전자 또는 유전자들을 포함할 수 있는 더 큰 조각의 DNA로부터 단리될 수 있다. 단리는 적절한 DNA 단편을 생성하기 위한 제한 엔도뉴클레아제 분해 다음에 아가로스 겔 정제, 퀴아젠(Qiagen)(등록상표) 칼럼 크로마토그래피(캘리포니아주 채츠워스에 소재), 또는 당 업계에 공지된 다른 방법을 이용하는 단리에 의해 수행될 수 있다. 이 목적을 수행하기 위한 적합한 효소의 선택은 당 업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0249] 복제 기점은 전형적으로 상업적으로 구입한 해당 원핵생물 발현 벡터의 부분이고, 기점은 숙주 세포 내 벡터의 증폭을 돕는다. 선택 벡터가 복제 기점 부위를 포함하지 않는다면, 공지된 서열에 기반하여 화학적으로 합성되고, 벡터 내로 결합될 수 있다. 예를 들어, 플라스미드 pBR322(매사추세츠주 비버리에 소재한 뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs))로부터의 복제기점은 대부분의 그램 음성 박테리아에 적합하며, 다양한 바이러스 기점(예를 들어, SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 또는 유두종바이러스, 예컨대 HPV 또는 BPV)은 포유류 세포에서 벡터를 클로닝시키는데 유용하다. 일반적으로, 복제기점 성분은 포유류 발현 벡터에 필요하지 않다(예를 들어, SV40 기점은 단지 그것이 또한 바이러스 초기 프로모터를 포함하기 때문에 종종 사용된다).

[0250] 전사 종결 서열은 전형적으로 폴리펩타이드 암호 영역 말단의 3'에 위치되고, 전사를 종결시키는 작용을 한다. 보통, 원핵 세포 내 전사 종결 서열은 G-C 풍부 단편 다음에 폴리-T 서열이다. 서열이 라이브러리로부터 용이하게 클로닝되거나 또는 심지어 벡터의 부분으로서 상업적으로 구입된다면, 이는 또한 핵산 합성을 위한 공지된 방법을 이용하여 용이하게 합성될 수 있다.

[0251] 선택 가능한 마커 유전자는 선택 배양 배지에서 성장된 숙주 세포의 생존 및 성장에 필수적인 단백질을 암호화한다. 전형적인 선택 마커 유전자는 (a) 항생제 또는 다른 독소, 예를 들어, 원핵생물 숙주 세포에 대해 암피실린, 테트라사이클린, 또는 카나마이신에 대한 내성을 부여하거나; (b) 세포의 영양 요구성 결핍을 보완하거나; 또는 (c) 복합체 또는 한정 배지로부터 이용가능하지 않은 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 암호화한다. 구체적인 선택 가능한 마커는 카나마이신 내성 유전자, 암피실린 내성 유전자, 및 테트라사이클린 내성 유전자이다. 유리하게는, 네오마이신 내성 유전자는 또한 원핵 숙주 세포와 진핵 숙주 세포 둘 다에서 선택을 위해 사용될 수 있다.

[0252] 다른 선택 가능한 유전자는 발현될 유전자를 증폭시키기 위해 사용될 수 있다. 증폭은 성장 또는 세포 생존에 중요한 단백질의 생성에 필요한 유전자가 재조합 세포의 연속적 생성의 염색체 내에서 동시에 반복되는 과정이다. 포유류 세포에 적합한 선택 가능한 마커의 예는 다이하이드로엽산 환원효소(DHFR) 및 무프로모터 티미딘 키나제 유전자를 포함한다. 포유류 세포 형질전환체는 선택 압력에 위치되고, 여기서 형질전환체만이 벡터 내에 존재하는 선택 가능한 유전자 때문에 생존하기에 독특하게 적합화된다. 배지 내 선택 제제의 농도가 성공적으로 증가되는 조건 하에 형질전환된 세포를 배양시킴으로써 선택 압력이 부과되고, 이에 의해 선택 가능한 유전자와 다른 유전자, 예컨대 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질의 하나 이상의 성분을 암호화하는 DNA 둘 다의 증폭을 야기한다. 그 결과, 증가된 양의 폴리펩타이드가 증폭된 DNA로부터 합성된다.

- [0253] 리보솜-결합 부위는 보통 mRNA의 번역 개시에 필요하며, 샤인-달가르노(Shine-Dalgarno) 서열(원핵생물) 또는 코작(Kozak) 서열(진핵생물)에 의해 특성 규명된다. 구성요소는 전형적으로 프로모터에 대해 3'에 그리고 발현 될 폴리펩타이드의 암호 서열에 대해 5'에 위치된다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 암호화 영역은 내부 리보솜 결합 부위(IRES)에 작동가능하게 연결되어 단일 RNA 전사체로부터 2개의 오픈 리딩 프레임의 번역이 가능하다.
- [0254] 일부 경우에, 예컨대 글리코실화가 진핵생물 숙주 세포 발현 시스템에서 요망되는 경우, 글리코실화 또는 수율을 개선시키기 위해 다양한 프레- 또는 프로서열을 조작할 수 있다. 예를 들어, 특정 신호 펩타이드의 펩티다제 절단 부위를 변경시키거나, 또는 또한 글리코실화에 영향을 미칠 수 있는 프로서열을 첨가할 수 있다. 최종 단백질 산물은 (성숙 단백질의 제1 아미노산에 대해) -1 위치에서, 전체적으로 제거되지 않을 수도 있는 발현에 부수적인 하나 이상의 추가적인 아미노산을 가질 수 있다. 예를 들어, 최종 단백질 산물은 아미노-말단에 부착된 펩티다제 절단 부위에서 발견되는 1 또는 2개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 대안적으로, 효소가 성숙 폴리펩타이드 내의 이러한 면적에서 절단한다면, 일부 효소 절단 부위의 사용은 목적으로 하는 폴리펩타이드의 약간 절단된 형태를 초래할 수 있다.
- [0255] 본 발명의 발현 및 클로닝 벡터는 전형적으로 숙주 유기체에 의해 인식되고 폴리펩타이드를 암호화하는 분자에 작동가능하게 연결된 프로모터를 포함할 것이다. 본 명세서에 사용된 용어 "작동가능하게 연결된"은 주어진 유전자의 전사 및/또는 원하는 단백질 분자의 합성을 지시할 수 있는 핵산 분자가 생성되는 방식으로 2개 이상의 핵산 서열의 연결을 지칭한다. 예를 들어, 단백질 암호 서열의 발현이 제어 서열의 전사 활성화와 양립 가능한 조건하에 달성되도록 단백질 암호 서열에 "작동 가능하게 연결된" 벡터 내 제어 서열이 그에 대해 결합된다. 보다 구체적으로, 시스-작용 전사 조절 요소의 임의의 조합을 포함하는 프로모터 및/또는 인핸서 서열은 적절한 숙주 세포 또는 다른 발현 시스템에서 암호화 서열의 전사를 자극 또는 조절하는 경우 이 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된다.
- [0256] 프로모터는 (일반적으로 약 100 내지 1000bp 내에서) 구조적 유전자의 전사를 제어하는 구조적 유전자의 시작 코돈에 대해 상류에(즉, 5') 위치된 비전사 서열이다. 프로모터는 통상적으로 2개의 분류(유도성 프로모터 및 구성적 프로모터) 중 하나로 그룹화된다. 유도성 프로모터는 배양 조건의 일부 변화, 예컨대 영양소의 존재 또는 부재 또는 온도의 변화에 반응하여 그들의 제어 하에 DNA로부터 증가된 수준의 전사를 개시한다. 반면에, 구성적 프로모터는 그들이 작동 가능하게 연결된, 즉, 유전자 발현에 대한 제어가 거의 없거나 전혀 없는 유전자를 균일하게 전사시킨다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식되는 매우 다수의 프로모터는 잘 공지되어 있다. 적합한 프로모터는 제한 효소 분해에 의해 공급원 DNA로부터 프로모터를 제거함으로써 그리고 목적으로 하는 프로모터 서열을 벡터 내로 삽입함으로써 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 단백질의 중쇄, 경쇄 또는 다른 성분을 암호화하는 DNA에 작동 가능하게 연결된다.
- [0257] 효모 숙주와 함께 사용하기 위한 적합한 프로모터는 또한 당 업계에 잘 공지되어 있다. 효모 인핸서는 유리하게는 효모 프로모터와 함께 사용된다. 포유류 숙주 세포와 함께 사용하기 위한 적합한 프로모터는 잘 공지되어 있고, 바이러스, 예컨대 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스(예컨대 아데노바이러스 혈청형 2, 8 또는 9), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 거대세포 바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스 및 시미안 바이러스 40(SV40)의 계놈으로부터 얻은 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 적합한 포유류 프로모터는 이중성 포유류 프로모터, 예를 들어, 열충격 프로모터 및 액틴 프로모터를 포함한다.
- [0258] 관심을 가질 수 있는 추가의 프로모터는 하기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: SV40 초기 프로모터 (Benoist and Chambon, 1981, Nature 290:304-310); CMV 프로모터(Thornsen et al., 1984, Proc. Natl. Acad. U.S.A. 81:659-663); Rous 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복에 함유된 프로모터(Yamamoto et al., 1980, Cell 22:787-797); 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터(Wagner et al., 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 1444-1445); 메탈로티오닌 유전자로부터의 프로모터 및 조절 서열(Printer et al., 1982, Nature 296:39-42); 및 원핵생물 프로모터, 예컨대 베타-락타마제 프로모터(Villa-Kamaroff et al., 1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75:3727-3731); 또는 tac 프로모터(DeBoer et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80:21-25). 조직 특이성을 나타내고 유전자식 동물에 사용된 하기 동물 전사 조절 영역이 또한 관심의 대상이다: 췌장 선 방 세포에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 조절 영역(Swift et al., 1984, Cell 38:639-646; Ornitz et al., 1986, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, 1987, Hepatology 7:425-515); 췌장 베타 세포에서 활성인 인슐린 유전자 조절 영역(Hanahan, 1985, Nature 315: 115-122); 림프구 세포에서 활성인 면역글로불린 유전자 조절 영역(Grosschedl et al., 1984, Cell 38:647-658; Adames et al., 1985, Nature 318:533-538; Alexander et al., 1987, Mol. Cell. Biol. 7: 1436-1444); 고환, 유방, 림프 및 비만 세포에서

활성인 마우스 유방 종양 바이러스 조절 영역(Leder et al., 1986, Cell 45:485-495); 간에서 활성인 알부민 유전자 조절 영역(Pinkert et al., 1987, Genes and Devel. 1:268-276); 간에서 활성인 알파-페도-단백질 유전자 조절 영역(Krumlauf et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-1648; Hammer et al., 1987, Science 253:53-58); 간에서 활성인 알파 1-항트립신 유전자 조절 영역(Kelsey et al., 1987, Genes and Devel. 1: 161-171); 골수 세포에서 활성인 베타-글로빈 유전자 조절 영역(Mogram et al., 1985, Nature 315:338-340; Kollias et al., 1986, Cell 46:89-94); 뇌의 회소돌기아교세포에서 활성인 미엘린 염기성 단백질 유전자 조절 영역(Readhead et al., 1987, Cell 48:703-712); 골격근에서 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 조절 영역(Sani, 1985, Nature 314:283-286); 및 시상하부에서 활성인 생식선자극 방출 호르몬 유전자 조절 영역(Mason et al., 1986, Science 234: 1372-1378).

- [0259] 고급 진핵생물에 의해 항원 결합 단백질의 성분(예를 들어, 경쇄, 중쇄 또는 가변 영역)을 암호화하는 DNA의 전사를 증가시키기 위해 인핸서 서열이 벡터에 삽입될 수 있다. 인핸서는 전사를 증가시키기 위해 프로모터 상에서 작용하는 길이가 보통 약 10 내지 300 bp인 DNA의 시스-작용성 구성요소이다. 전사 단위에 대해 5'과 3' 위치 둘 다에서 발견되는 인핸서는 상대적으로 배향 및 위치 독립적이다. 포유류 유전자로부터 입수 가능한 몇몇 인핸서 서열(예를 들어, 글로빈, 엘라스타제, 알부민, 알파-태아-단백질 및 인슐린)은 공지되어 있다. 그러나, 전형적으로, 바이러스로부터의 인핸서가 사용된다. 당 업계에 공지된 SV40 인핸서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서는 진핵생물 프로모터의 활성화를 위한 예시적인 항상 구성요소이다. 인핸서는 암호 서열에 대해 벡터에서 5' 또는 3' 중 하나에 위치될 수 있지만, 전형적으로 프로모터로부터의 5' 부위에 위치된다. 적절한 천연 또는 이중성 신호 서열을 암호화하는 서열(리더 서열 또는 신호 펩타이드)은 항원 결합 단백질의 세포외 분비를 촉진시키기 위해 발현 벡터 내로 혼입될 수 있다. 신호 펩타이드 또는 리더의 선택은 항원 결합 단백질이 생성될 숙주 세포 유형에 의존하며, 이중성 신호 서열은 천연 신호 서열을 대체할 수 있다. 신호 펩타이드의 예는 상기에 기재되어 있다. 포유류 숙주 세포에서 기능성인 다른 신호 펩타이드는: 미국 특허 제4,965,195호에 기재된 인터류킨-7(IL-7)에 대한 신호 서열; 문헌[Cosman et al., 1984, Nature 312:768]에 기재된 인터류킨-2 수용체에 대한 신호 서열; 유럽 특허 제0367 566호에 기재된 인터류킨-4 수용체 신호 펩타이드; 미국 특허 제4,968,607호에 기재된 I형 인터류킨-1 수용체 신호 펩타이드; 유럽 특허 제0 460 846호에 기재된 II형 인터류킨-1 수용체 신호 펩타이드를 포함한다.
- [0260] 발현 벡터는 시작 벡터, 예컨대 상업적으로 입수 가능한 벡터로부터 구성될 수 있다. 이러한 벡터는 모든 목적으로 하는 측정 서열을 포함할 수도 있고 또는 포함하지 않을 수도 있다. 본 명세서에 기재된 측정 서열 중 하나 이상이 벡터에 이미 존재하지 않는 경우, 그들은 개개로 얻어지고 벡터 내로 결합될 수 있다. 각각의 측정 서열을 얻기 위해 사용되는 방법은 당 업계에 잘 공지되어 있다. 발현 벡터는 숙주 세포 내로 도입됨으로써 본 명세서에 기재된 핵산에 의해 암호화된 융합 단백질을 포함하는 단백질을 생성할 수 있다.
- [0261] 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 상이한 성분들을 암호화하는 핵산이 동일한 발현 벡터에 삽입될 수 있다. 예를 들어, 항-TREM2 항체 경쇄 또는 가변 영역을 암호화하는 핵산은 항-TREM2 항체 중쇄 또는 가변 영역을 암호화하는 핵산과 동일한 벡터로 클로닝될 수 있다. 상기 실시형태에서, 2개의 핵산은 내부 리보솜 진입 부위(IRES)에 의해 그리고 단일 프로모터의 제어하에 분리되어, 경쇄 및 중쇄가 동일한 mRNA 전사체로부터 발현될 수 있다. 대안적으로, 2개의 핵산은 경쇄 및 중쇄가 2개의 개별 mRNA 전사체로부터 발현 되도록 2개의 개별 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-TREM2 항체 경쇄 또는 가변 영역을 암호화하는 핵산은 하나의 발현 벡터로 클로닝되고, 항-TREM2 항체 중쇄 또는 가변 영역을 암호화하는 핵산은 제2 발현 벡터로 클로닝된다. 상기 실시형태에서, 숙주 세포는 본 발명의 완전한 항원 결합 단백질을 생성하기 위해 두 발현 벡터로 공동 형질감염될 수 있다.
- [0262] 벡터가 구축되고 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질의 성분을 암호화하는 하나 이상의 핵산 분자가 벡터 또는 벡터들의 적절한 부위(들)에 삽입된 후, 완성된 벡터(들)는 증폭 및/또는 폴리펩타이드 발현을 위해 적합한 숙주 세포에 삽입될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 성분을 암호화하는 하나 이상의 발현 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포 또는 세포주를 포함한다. 본 명세서에 사용된 용어 "숙주 세포"는 핵산으로 형질전환되거나 형질전환될 수 있고, 이로써 관심 대상의 유전자를 발현시키는 세포를 지칭한다. 상기 용어는, 관심 대상의 유전자가 존재한다면, 자손이 본래 모 세포에 대한 형태 또는 유전적 구성과 동일하든 아니든 모 세포의 자손을 포함한다. 바람직하게는 적어도 하나의 발현 조절 서열(예를 들어, 프로모터 또는 인핸서)에 작동가능하게 연결된 본 발명의 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포는 "재조합 숙주 세포"이다.
- [0263] 선택된 숙주 세포 내로 항원결합 단백질에 대한 발현 벡터의 형질전환은 형질감염, 감염, 인산칼슘 공동침전,

전기천공법, 미량주사법, 리포펙션, DEAE-텍스트란 매개 형질감염, 또는 다른 공지된 기법을 포함하는 잘 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 선택된 방법은 부분적으로 사용될 숙주 세포 유형의 기능일 것이다. 이들 방법 및 다른 적합한 방법은 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., 2001]에 제시되어 있다.

[0264] 적절한 조건하에 배양될 때 숙주 세포는 항원 결합 단백질을 합성하고, 이는 후속적으로 (숙주 세포가 그것을 배양 배지 내로 분비한다면) 배양 배지로부터 또는 (그것의 분비되지 않는다면) 그것을 생성하는 숙주 세포로부터 직접적으로 수집될 수 있다. 적절한 숙주 세포의 선택은 다양한 인자, 예컨대 목적으로 하는 발현 수준, 활성에 바람직하거나 또는 필수적인 폴리펩타이드 변형(예컨대, 글리코실화 또는 인산화) 및 생물학적으로 활성인 분자로의 폴딩의 용이함에 의존할 것이다.

[0265] 예시적인 숙주 세포는 원핵생물, 효모 또는 고급 진핵생물 세포를 포함한다. 원핵생물 숙주 세포에는 유박테리아, 예컨대 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아(Enterobacteriaceae), 예컨대 에스체리키아(*Escherichia*), 예컨대, 대장균(*E. coli*), 엔테로박터(*Enterobacter*), 어위니아(*Erwinia*), 클렙시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 살모넬라(*Salmonella*), 예컨대, 살모넬라 타이피무리움(*Salmonella typhimurium*), 세라티아(*Serratia*), 예컨대, 세라티아 마르세스칸스(*Serratia marcescans*), 및 시겔라(*Shigella*)뿐만 아니라 바실러스(*Bacillus*), 예컨대 *B. 서브틸리스(subtilis)* 및 *B. 리케니포르미스(licheniformis)*, 슈도모나스(*Pseudomonas*), 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)가 포함된다. 진핵 미생물, 예컨대 사상 진균 또는 효모는 재조합 폴리펩타이드에 대해 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 또는 일반 제빵 효모가 하등 진핵생물 숙주 미생물 중에서 가장 일반적으로 사용된다. 그러나, 여러 다른 속, 종, 및 균주, 예컨대 피치아(*Pichia*), 예컨대 *P. 파스토리스(pastoris)*, 스킴조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*); 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*), 야로위아(*Yarrowia*); 칸디다(*Candida*); 트리코더마 리이시아(*Trichoderma reesia*); 뉴로스포라 크라싸(*Neurospora crassa*); 슈반니오마이세스(*Schwanniomyces*), 예컨대 슈반니오마이세스 옥시덴탈리스(*Schwanniomyces occidentalis*); 및 필라멘트성 진균, 예컨대, 뉴로스포라(*Neurospora*), 페니실리움(*Penicillium*), 톨리포클라디움(*Tolyocladium*), 및 아스페르길러스(*Aspergillus*) 숙주, 예컨대 *A. 니둘란스(nidulans)* 및 *A. 나이거(niger)*가 일반적으로 이용 가능하며 본원에서 유용하다.

[0266] 글리코실화된 항원 결합 단백질의 발현을 위한 숙주 세포는 다세포 유기체로부터 유래된다. 무척추 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 스포도테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*)(애벌레), 이집트 숲모기(*Aedes aegypti*)(모기), 흰줄숲모기(*Aedes albopictus*)(모기), 노랑초파리(*Drosophila melanogaster*)(초파리), 및 누에나방(*Bombyx mori*)과 같은 숙주로부터의 수많은 바칼로바이러스 균주 및 변이체 및 상응하는 허용 곤충 숙주 세포가 확인되어 있다. 상기 세포의 형질감염을 위한 다양한 바이러스 균주, 예를 들어, 오토그라파 칼리포니카(*Autographa californica*) NPV의 L-1 변이체 및 누에나방(*Bombyx mori*) NPV의 Bm-5 균주가 공개적으로 이용가능하다.

[0267] 척추동물 숙주 세포가 또한 적합한 숙주이고, 이러한 세포로부터 항원 결합 단백질의 재조합 생산이 일상적인 절차가 되었다. 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유동물 세포주는 당 업계에 널리 공지되어 있으며, CHOK1 세포(ATCC CCL61)를 포함하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, DXB-11, DG-44, 및 중국 햄스터 난소 세포/-DHFR를 포함하지만 이에 제한되지 않는 미국 유형 배양 수집(ATCC)으로부터 이용가능한 불멸화 세포주(CHO, Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216, 1980); SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 라인(COS-7, ATCC CRL 1651); 인간 배아 신장 라인(현탁 배양에서 성장을 위해 서브클로닝된 293 또는 293개의 세포, (Graham et al., J. Gen Virol. 36: 59, 1977); 아기 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10); 마우스 세르톨리 세포(TM4, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980)); 원숭이 신장 세포(CVI ATCC CCL 70); 아프리카 그린 원숭이 신장 세포(VERO-76, ATCC CRL-1587); 인간 자궁경부 암종 세포(HELA, ATCC CCL 2); 개 신장 세포(MDCK, ATCC CCL 34); 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442); 인간 폐 세포(W138, ATCC CCL 75); 인간 간 세포(Hep G2, HB 8065); 마우스 유방 종양(MMT 060562, ATCC CCL51); TRI 세포(Mather et al., Annals N. Y Acad. Sci. 383: 44-68, 1982); MRC 5 세포 또는 FS4 세포; 포유동물 골수종 세포, 및 다수의 다른 세포주를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시형태에서, 세포주는 세포주가 고발현 수준을 갖고 인간 TREM2 결합 특성을 갖는 항원 결합 단백질을 구성적으로 생성하는지의 결정을 통해 선택될 수 있다. 다른 실시형태에서, 그 자체의 항체를 생성하지는 않지만, 이중성 항체를 생성하고 분비하는 능력을 갖는 B 세포로부터의 세포주가 분비될 수 있다. CHO 세포는 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 발현시키기 위한 일부 실시형태에서 바람직한 숙주 세포이다.

[0268] 숙주 세포는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질의 생성을 위해 상기 기재된 핵산 또는 벡터로 형질전환 또는 형질 감염되고, 프로모터를 유도하거나, 형질전환체를 선택하거나, 목적하는 서열을 암호화하는 유전자를 증폭시키기 위해 적절하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양된다. 또한, 선택적 마커에 의해 분리된 전사 단위의 다중 복제본을 갖는 신규한 벡터 및 형질감염된 세포주는 항원 결합 단백질의 발현에 특히 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질, 예컨대 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편을 생성하는 방법을 제공하며, 이 방법은 하나 이상의 발현 벡터에 의해 암호화된 항원 결합 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에 배양 배지에서 본 명세서에 기재된 하나 이상의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계; 및 배양 배지 또는 숙주 세포로부터 항원 결합 단백질을 회수하는 단계를 포함한다.

[0269] 본 발명의 항원 결합 단백질을 생성하는데 사용되는 숙주 세포는 다양한 배지에서 배양될 수 있다. 시판되는 배지, 예컨대 Ham's F10(Sigma), 최소 필수 배지(MEM, Sigma), RPMI-1640(Sigma), 및 Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM, Sigma)가 숙주 세포 배양에 적합하다. 또한, Ham *et al.*, Meth. Enz. 58: 44, 1979; Barnes *et al.*, Anal. Biochem. 102: 255, 1980; 미국 특허 제4,767,704호; 제4,657,866호; 제4,927,762호; 제4,560,655호; 또는 제5,122,469호; WO90103430; WO 87/00195; 또는 미국 특허 Re. No. 30,985에 기재된 임의의 배지가 숙주 세포를 위한 배양 배지로 사용될 수 있다. 임의의 이들 배지는 필요에 따라 호르몬 및/또는 다른 성장 인자(예컨대, 인슐린, 트랜스페린, 또는 표피 성장 인자), 염(예컨대 염화나트륨, 칼슘, 마그네슘 및 포스페이트), 완충제(예컨대 HEPES), 뉴클레오타이드(예컨대, 아데노신 및 티미딘), 항생제(예컨대 겐타마이신 약물), 미량 원소(마이크로몰 범위의 최종 농도로 보통 존재하는 무기 화합물로 정의됨), 및 글루코스 또는 동등한 에너지원으로 보충될 수 있다. 임의의 다른 필요한 보충제는 또한 당업자에게 알려진 적절한 농도로 포함될 수 있다. 온도, pH 등과 같은 배양 조건은 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 이전에 사용된 조건이며, 당업자에게 명백할 것이다.

[0270] 숙주 세포를 배양할 때, 항원 결합 단백질은 세포내, 주변세포질 공간에서 생성되거나, 배지로 직접 분비될 수 있다. 항원 결합 단백질이 제1 단계로서 세포내 생산되는 경우, 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 하나인 미립자 파편은, 예를 들어 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거된다. 항원 결합 단백질은 예를 들어, 하이드록시 아파타이트 크로마토그래피, 양이온 또는 음이온 교환 크로마토그래피, 크기 배제 크로마토그래피, 또는 바람직하게는 친화성 리간드로서 관심 항원(들) 또는 단백질 A 또는 단백질 G를 사용하는 친화도 크로마토그래피를 사용하여 정제될 수 있다. 단백질 A는 인간 면역글로불린  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  또는  $\gamma 4$  중쇄에 기초한 폴리펩타이드를 포함하는 단백질을 정제하는데 사용될 수 있다(Lindmark *et al.*, J. Immunol. Meth. 62: 1-13, 1983). 단백질 G는 모든 마우스 이소형 및 인간 면역글로불린  $\gamma 3$ 에 권장된다(Guss *et al.*, EMBO J. 5: 15671575, 1986). 친화성 리간드가 부착되는 기질은 가장 흔하게는 아가로오스이지만, 다른 기질도 이용 가능하다. 기계적으로 안정한 기질, 예를 들어 제어된 기공 유리 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠은 아가로오스로 달성될 수 있는 것보다 더 빠른 유속 및 더 짧은 처리 시간을 허용한다. 단백질이 CH3 도메인을 포함하는 경우, 베이커본드(Bakerbond) ABX수지(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)가 정제에 사용된다. 에탄올 침전, 역상 HPLC, 크로마토포커싱, SDS-PAGE 및 항산 암모늄 침전과 같은 단백질 정제를 위한 다른 기술도 회수될 특정 항원 결합 단백질에 따라 가능하다.

[0271] 특정 실시형태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 부형제, 가용화제, 유화제, 보존제, 및/또는 보조제와 함께 본 발명의 하나 또는 다수의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편)을 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 액체, 동결 및 동결건조 조성물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. "약제학적으로-허용가능한"은 사용된 투여량 및 농도에서 인간 수혜자에게 비독성이고/이거나 인간에게 투여될 때 알레르기 반응 또는 부작용을 일으키지 않는 분자, 화합물 및 조성물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 예를 들어 조성물의 pH, 삼투도, 점도, 선명도, 색상, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 속도 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 변형, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 함유할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 적합한 제형 물질은 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 알기닌 또는 라이신); 향균제; 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산수소나트륨); 완충제(예컨대, 붕산염, 중탄산염, 트리스-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 다른 유기산); 증량제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제(예컨대, 에틸렌다이아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 텍스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착화제, 향미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염형성 반대이온(예컨대 나트륨); 보존제(예컨대 염화벤즈알코올, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 펜에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 솔브

산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(예컨대 플루로닉스(pluronic), PEG, 소르비탄 에스터, 폴리솔베이트, 예컨대 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팜); 안정성 향상제(예컨대, 수크로스 또는 소르비톨); 등장성 향상제(예컨대, 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약제학적 보조제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 치료 용도로 분자를 제형화하기 위한 방법 및 적합한 물질은 약학 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company에 기재되어 있다.

[0272] 일부 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 약제학적 담체, 예컨대 멸균 포스페이트 완충 식염수 용액, 정균수 등을 포함한다. 다양한 수성 담체, 예를 들어, 물, 완충수, 0.4% 식염수, 0.3% 글리신 등이 사용될 수 있으며, 온화한 화학적 변형된, 알부민, 지단백질, 글로불린 등과 같은 안정성을 향상시키기 위한 다른 단백질을 포함할 수 있다.

[0273] 제형 중 항원 결합 단백질의 예시적인 농도는 약 0.1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml 또는 약 0.1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 25 mg/mL, 또는 대안적으로 약 2 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 범위일 수 있다. 항원 결합 단백질의 수성 제형은 예를 들어, 약 4.5 내지 약 6.5, 또는 약 4.8 내지 약 5.5, 또는 대안적으로 약 5.0의 pH 범위의 pH-완충된 용액에서 제조될 수 있다. 이 범위 내의 pH에 적합한 완충제의 예는 아세트이트(예를 들어, 아세트산나트륨), 숙시네이트(예컨대, 숙신산 나트륨), 글루코네이트, 히스티딘, 시트레이트 및 다른 유기산 완충제를 포함한다. 완충제 농도는 예를 들면, 완충제 및 제형의 원하는 등장성에 따라서, 약 1mM 내지 약 200 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 60 mM일 수 있다.

[0274] 항원 결합 단백질을 안정화시킬 수 있는 등장화제가 제형에 포함될 수 있다. 예시적인 등장화제는 만니톨, 수크로스 또는 트레할로스와 같은 폴리올을 포함한다. 바람직하게는 수성 제형이 등장성이지만, 고장성 또는 저장성 용액이 적합할 수 있다. 제형 중 폴리올의 예시적인 농도는 약 1% 내지 약 15% w/v의 범위일 수 있다.

[0275] 계면활성제가 또한 항원 결합 단백질 제형에 첨가되어 제형화된 항원 결합 단백질의 응집을 감소시키고/시키거나 제형 중의 미립자의 형성을 최소화하고/하거나 흡착을 감소시킬 수 있다. 예시적인 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80) 또는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188)를 포함한다. 계면활성제의 예시적인 농도는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.005% 내지 약 0.2%, 또는 대안적으로, 약 0.004% 내지 약 0.01% w/v의 범위일 수 있다.

[0276] 일 실시형태에서, 제형은 상기 확인된 제제(즉, 항원 결합 단백질, 완충제, 폴리올 및 계면활성제)를 함유하고, 벤질 알코올, 페놀, m-크레졸, 클로로부탄올 및 벤제토늄 클로라이드와 같은 하나 이상의 보존제를 본질적으로 함유하지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 보존제는 예를 들어, 약 0.1% 내지 약 2%, 또는 대안적으로 약 0.5% 내지 약 1%의 범위의 농도로 제형에 포함될 수 있다. 하나 이상의 다른 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제, 예컨대 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company에 기재된 것들은 이들이 제형의 원하는 특성에 악영향을 미치지 않는 경우에 제형에 포함될 수 있다.

[0277] 항원 결합 단백질의 치료용 제형은 원하는 순도를 갖는 항원 결합 단백질을 선택적인 생리학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제(REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company)와 혼합함으로써 저장을 위해 동결건조된 제형 또는 수용액 형태로 제조된다. 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 용량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이며, 완충제(예를 들어, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산); 항산화제(예를 들어, 아스코르브 산 및 메티오닌); 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 헥사메토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올, 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜; 레조르시놀, 시클로헥사놀, 3-헨탄올 및 m-크레졸); 저 분자량(예를 들어, 약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 친수성 중합체(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈); 아미노산(예를 들어, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신); 단당류, 이당류 및, 글루코스, 만노스, 말토오스 또는 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대-이온; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80) 또는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

- [0278] 일 실시형태에서, 청구된 발명의 적합한 제형은 등장화하고 안정화하는, 등장화제, 예컨대 폴리올, 소르비톨, 수크로스 또는 염화나트륨과 조합하여, 등장성 완충제, 예컨대 포스페이트, 아세테이트, 또는 TRIS 완충제를 함유한다. 이러한 등장화제의 한 예는 5% 소르비톨 또는 수크로스이다. 또한, 제형은 예를 들어 응집을 방지하거나 안정성을 향상시키기 위해, 0.01% 내지 0.02% wt/vol의 계면활성제를 임의로 포함할 수 있다. 제형의 pH는 4.5 내지 6.5 또는 4.5 내지 5.5의 범위일 수 있다. 항원 결합 단백질을 위한 약제학적 제형의 다른 예시적인 설명은 미국 특허 공보 번호 2003/0113316 및 미국 특허 제6,171,586호에서 찾을 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0279] 항원 결합 단백질의 현탁액 및 결정 형태가 또한 고려된다. 현탁액 및 결정 형태를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0280] 생체내 투여에 사용되는 제형은 멸균되어야 한다. 본 발명의 조성물은 공지된 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있다. 예를 들어, 멸균은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다. 생성된 용액은 무균 조건 하에서 사용하기 위해 포장되거나 여과될 수 있고, 동결건조될 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 용액과 조합된다.
- [0281] 특히 폴리펩타이드가 액체 조성물에서 비교적 불안정한 경우, 장기간 저장을 위해 폴리펩타이드를 안정화시키기 위해 동결-건조 공정이 종종 사용된다. 동결건조 주기는 일반적으로 동결, 1차 건조 및 2차 건조의 3단계로 구성된다(Williams and Polli, Journal of Parenteral Science and Technology, Volume 38, Number 2, pages 48-59, 1984) 참고. 동결 단계에서, 용액은 충분히 동결될 때까지 냉각된다. 이 단계에서 용액의 대량 물이 얼음을 형성한다. 얼음은 진공을 사용하여 얼음의 증기압 이하로 챔버 압력을 감소시킴으로써 수행되는 1차 건조 단계에서 승화된다. 마지막으로, 흡수된 또는 결합된 물은 감소된 챔버 압력 및 상승된 선반 온도 하에 2차 건조 단계에서 제거된다. 이 공정은 동결건조 케이크로 알려진 재료를 생산한다. 그 후, 케이크는 사용 전에 재구성될 수 있다.
- [0282] 비경구 투여를 위한 약제의 제조에 항균제의 희석 용액이 때때로 사용되기는 하지만, 동결건조된 물질에 대한 표준 재구성 실습은 순수한 물의 부피(보통 동결건조 동안 제거된 부피와 동일함)를 다시 첨가하는 것이다(Chen, Drug Development and Industrial Pharmacy, Volume 18: 1311-1354, 1992 참고).
- [0283] 일부 경우에 동결건조된 제품에 대한 안정화제로서 작용하는 부형제가 주목되었다(Carpenter *et al.*, Volume 74: 225-239, 1991 참고). 예를 들어, 공지된 부형제는 폴리올(만니톨, 소르비톨 및 글리세롤 포함); 당(글루코스 및 수크로스 포함); 및 아미노산(알라닌, 글리신 및 글루탐산 포함)을 포함한다.
- [0284] 또한, 폴리올 및 당은 또한 폴리펩타이드를 동결 및 건조-유도 손상으로부터 보호하고 건조된 상태로 저장하는 동안 안정성을 향상시키기 위해 종종 사용된다. 일반적으로, 당, 특히 이당류는 동결-건조 공정 및 저장 동안 모두 효과적이다. 단당류 및 이당류 및 PVP와 같은 중합체를 포함한 다른 부류의 분자는 또한 동결건조된 생성물의 안정화제로 보고되어 있다.
- [0285] 주사를 위해, 약제학적 제형 및/또는 약제는 상기 기재된 바와 같은 적절한 용액으로 재구성하기에 적합한 분말일 수 있다. 이들의 예로는 동결건조, 회전 건조 또는 분무 건조된 분말, 비정질 분말, 과립, 침전물 또는 미립자가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 주사를 위해, 제형은 선택적으로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 조절제 및 이들의 조합을 함유할 수 있다.
- [0286] 서방성 제제가 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 항원 결합 단백질을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 기질을 포함하며, 이 기질은 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐 형태이다. 서방성 기질의 예는 폴리에스테르, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드(미국 특허 제3,773,919호), L-글루탐산 및  $\gamma$  에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비-분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 Lupron Depot™(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가 가능한 마이크로스피어), 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜 산과 같은 중합체가 100일 이상 동안 분자의 방출을 가능하게 하는 반면, 특정 하이드로겔은 더 짧은 시간 동안 단백질을 방출한다. 캡슐화된 폴리펩타이드가 체내에 오랫동안 남아 있는 경우, 37°C에서 수분에 노출된 결과로 변성 또는 응집되어 생물학적 활성이 상실되고 면역원성이 변화될 수 있다. 관련된 메커니즘에 따라 안정화를 위한 합리적인 전략이 고안될 수 있다. 예를 들어, 응집 메커니즘이 티오-이황화물 교환을 통한 분자간 S-S 결합 형성인 것으로 밝혀지면, 설프하이드드릴 잔기를 개질하고, 산성 용액으로부터 동결건조하고, 수분 함량을 조절하고, 적절한 첨가제를 사용하고, 특정 중합체 기질 조성물을 개발

함으로써 안정화가 달성될 수 있다.

- [0287] 본 발명의 제형은 단기 작용, 빠른 방출, 장기 작용 또는 지속 방출되도록 설계될 수 있다. 따라서, 약제학적 제형은 또한 제어 방출 또는 서방형을 위해 제형화될 수 있다.
- [0288] 특정 투여량은 치료될 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 전두측두엽 치매, 또는 나수-하코라병), 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 및 대상체의 식이, 용량 간격, 투여 경로, 배설 속도 및 약물의 조합에 따라 조정될 수 있다.
- [0289] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 비경구, 피하, 복강내, 폐내, 척수강내, 뇌내, 뇌실내 및 비강내 및 원하는 경우 국부 치료를 위해 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 피내 또는 피하 투여를 포함한다. 또한, 항원 결합 단백질은 펄스 주입에 의해, 특히 항원 결합 단백질의 용량이 감소함에 따라 적절하게 투여된다. 바람직하게는, 투여는 부분적으로 투여가 단기적인지 만성적인지에 따라 주사, 가장 바람직하게는 정맥내 또는 피하 주사에 의해 제공된다. 국부, 특히 경피, 경점막, 직장, 경구 또는 원하는 부위에 가까운 카테터를 통한 국소 투여를 포함하는 다른 투여 방법이 고려된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 생리학적인 용액에 매일 내지 매주 내지 매월(예를 들어, 매일, 격일마다, 3일마다, 또는 주당 2, 3, 4, 5 또는 6회)의 빈도로, 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 범위의 용량으로, 바람직하게는 일주일에 한 번, 2주에 한 번 또는 한 달에 한 번의 빈도로 0.1 내지 45 mg/kg, 0.1 내지 15 mg/kg 또는 0.1 내지 10 mg/kg 범위의 용량으로 정맥내 또는 피하로 투여된다.
- [0290] 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질(예를 들어, 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체 및 이의 결합 단편)은 치료를 필요로 하는 환자의 TREM2 결핍 또는 TREM2의 생물학적 기능 상실과 관련된 병태를 예방, 치료 또는 개선하는데 유용하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 장애의 발병을 예방하거나 병리를 변화시키려는 의도로 수행된 중재이다. 따라서, "치료"는 치료적 처치와 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 환자는 예를 들어 장애 또는 병태로 이미 진단되거나 고통받는 환자, 및 예를 들어 유전자 마커에 기반하여 장애 또는 병태로 발전할 위험이 있는 환자와 같이 장애 또는 병태를 예방할 환자를 포함한다. "치료"는 임의의 주관적 또는 객관적 매개변수, 예컨대 환자에 대해 더 용인가능한 증상, 또는 손상, 병리 또는 병태 생성의 경감, 차도, 감소, 퇴보 또는 쇠퇴 속도의 늦춤, 덜 쇠퇴하게 하는 최종 퇴보 지점의 생성, 또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙의 개선을 포함하는 손상, 병리 또는 병태의 개선에서의 임의의 성공 징후를 포함한다. 증상의 치료 또는 개선은 신체 검사, 환자에 의한 자가-보고, 인지 검사, 운동 기능 검사, 신경정신병학적 검사 및/또는 정신의학적인 평가를 포함하는 객관적 또는 주관적 매개변수에 기반할 수 있다.
- [0291] TREM2 생물학적 활성화는 식균작용, 증식, 생존 및 염증성 사이토카인 생성의 조절과 같은 골수 세포 과정; 과골 세포생성; 과골세포 분화; 자가면역의 음성 조절; 염증 반응; 뼈 리모델링 및 복구; 뼈 흡수; 조직 복구, 미세 신경증 및 뇌 항상성을 포함하는 다양한 생리학적인 과정에 연루되어 있다. 예를 들어, Colonna, *Nature Reviews Immunology*, Vol. 3: 445-453, 2003; Paradowska-Gorycka *et al.*, *인간 Immunology*, Vol. 74: 730-737, 2013; and Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, Vol. 7: 420-427, 2016을 참고한다. TREM2 기능 상실 또는 TREM2 결핍은 경화성 백질뇌병증(PLOSL; 나수-하코라병으로도 알려져 있음), 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 다발성 경화증, 프리온 질병, 뇌졸중, 골다공증 및 골유화증을 동반한 다낭성 지질막성 골이형성증을 포함한 여러 장애 및 질병과 관련이 있다. 예를 들어, Jonsson *et al.*, *New England Journal of Medicine*, Vol. 368: 107-116, 2013; Guerreiro *et al.*, *New England Journal of Medicine*, Vol. 368: 117-127, 2013; Paradowska-Gorycka *et al.*, *인간 Immunology*, Vol. 74: 730-737, 2013; and Ulrich and Holtzman, *ACS Chem. Neurosci.*, Vol. 7: 420-427, 2016을 참고한다. 따라서, 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 TREM2 결핍 또는 TREM2 생물학적 기능 또는 활성화의 상실과 관련된 이러한 질환 또는 장애 또는 다른 병태를 예방, 개선 또는 치료하기 위해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 유효량의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 TREM2 결핍 또는 TREM2 기능의 상실과 관련된 병태를 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체 또는 이의 결합 단편이다. 용어 "환자"는 인간 환자를 포함하고, 용어 "대상체"와 상호교환적으로 사용된다.
- [0292] "유효량"은 일반적으로 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키고/시키거나, 증상 및/또는 근본적인 원인을 제거하고/하거나 증상의 발생 및/또는 그들의 근본적인 원인을 예방하고/하거나, 특정 병태로부터 초래되거나 또는 이와 관련된 손상을 개선시키거나 또는 교정하는데 충분한 양이다. 일부 실시형태에서, 유효량은 치료적 유효

효량 또는 예방적 유효량이다. "치료적 유효량"은 질환 상태 또는 증상(들), 특히 질환 상태와 관련된 상태 또는 증상(들)을 교정하거나, 또는 질환 상태 또는 어떠한 방법으로든 질환과 관련된 임의의 다른 바람직하지 않은 증상의 진행을 달리 예방하거나, 방해하거나, 지연시키거나 또는 반전시키는(즉, "치료 효과"를 제공하는)데 충분한 양이다 "예방적 유효량"은 대상체에게 투여될 때, 의도된 예방적 효과, 예를 들어, 질환의 개시(또는 재발)의 예방 또는 지연, 또는 질환의 개시(또는 재발) 가능성 감소 효과를 가질 항원 결합 단백질의 양이다. 전체 치료적 또는 예방적 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 생기지 않으며, 일련의 용량의 투여 후에만 생길 수 있다. 따라서, 치료적 또는 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0293] 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료 또는 개선될 수 있는 TREM2 결핍 또는 TREM2 기능 상실과 관련된 병태 또는 장애는 나수-하코라병, 알츠하이머병, 전두측두엽 치매, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨 병, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 진신성 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 프리온 질병, 뇌졸중, 골다공증, 골석화증, 및 골경화증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법에 따라 예방, 치료 또는 개선될 수 있는 병태 또는 장애는 알츠하이머병, 나수-하코라병, 전두측두엽 치매, 다발성 경화증, 프리온 질병, 또는 뇌졸중이다.

[0294] 일 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 유효량의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 알츠하이머병을 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자에게 투여되는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체, 예컨대 가변 및 CDR 서열이 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 제시되어 있는 항체이다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 투여받는 환자는 알츠하이머병이 발생할 위험이 있는 환자이다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 환자는 *TREM2* 유전자내에 rs75932628-T 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자를 갖는 것으로, 예를 들어, 환자는 rs75932628에 CT의 유전자형을 갖는 것으로 결정되었다. 관련 실시형태에서, 알츠하이머병이 발생할 위험이 있는 환자는 서열 번호 1의 47번 위치에서 아르기닌 대신 히스티딘을 암호화하는 TREM2 변이체 대립유전자를 보유하는 것으로 결정된 환자이다. 다른 실시형태에서, 환자는 *TREM2* 유전자내에 rs143332484-T 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자를 갖는 것으로, 예를 들어, 환자는 rs143332484에 CT의 유전자형을 갖는 것으로 결정되었다. 관련 실시형태에서, 알츠하이머병이 발생할 위험이 있는 환자는 서열 번호 1의 62번 위치에서 아르기닌 대신 히스티딘을 암호화하는 TREM2 변이체 대립유전자를 보유하는 것으로 결정된 환자이다. 일부 실시형태에서, 알츠하이머병이 발생할 위험이 있는 환자는 *TREM1* 유전자에 rs6910730-G 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자, *TREM2* 유전자의 상류에 rs7759295-C 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자, 및/또는 *APOE* 유전자의 적어도 하나의 4 대립유전자를 갖는 것으로 결정되었다.

[0295] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 유효량의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 전두측두엽 치매 또는 나수-하코라병을 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자에게 투여되는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체, 예컨대 가변 및 CDR 서열이 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 제시되어 있는 항체이다. 일부 실시형태에서, TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 투여받는 환자는 전두측두엽 치매 또는 나수-하코라병이 발생할 위험이 있는 환자이다. 예를 들어, 상기 일 실시형태에서, 환자는 *TREM2* 유전자내에 rs104894002-A 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자를 갖는 것으로, 예를 들어, 환자는 rs104894002에 GA 또는 AA의 유전자형을 갖는 것으로 결정되었다. 관련 실시형태에서, 전두측두엽 치매 또는 나수-하코라병이 발생할 위험이 있는 환자는 서열 번호 1의 33번 위치에서 글루타민 대신 정지 코돈의 치환의 결과로서 절단된 TREM2 단백질을 암호화하는 TREM2 변이체 대립유전자를 보유하는 것으로 결정된 환자이다. 또 다른 실시형태에서, 환자는 *TREM2* 유전자내에 rs201258663-A 돌연변이를 함유하는 적어도 하나의 대립유전자를 갖는 것으로, 예를 들어, 환자는 rs201258663에 GA 또는 AA의 유전자형을 갖는 것으로 결정되었다. 관련 실시형태에서, 전두측두엽 치매 또는 나수-하코라병이 발생할 위험이 있는 환자는 서열 번호 1의 66번 위치에서 트레오닌 대신 메티오닌을 암호화하는 TREM2 변이체 대립유전자를 보유하는 것으로 결정된 환자이다. 일부 실시형태에서, 전두측두엽 치매 또는 나수-하코라병이 발생할 위험이 있는 환자는 서열 번호 1의 38번 위치에서 티로신 대신 시스테인을 암호화하는 TREM2 변이체 대립유전자를 보유하는 것으로 결정된 환자이다.

[0296] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 유효량의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 다발성 경화증을 예방, 치료 또는 개선하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 환자에게 투여되는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체, 예컨대 가변 및 CDR 서열이 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 제시되어 있는 항체이다. 일부 실시형태에서,

TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 투여받는 환자는 다발성 경화증이 발생할 위험이 있는 환자이다.

[0297] 실시예 9 및 10에 기재된 바와 같이, pSyk 수준의 증가에 의해 측정될 때 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시킬 수 있는 작용제 항-TREM2 항체는 TREM2에서의 기능 손실 돌연변이로 인한 대식세포 및 미세아교 세포로부터의 생존을 결합을 구제하고, TREM2-결핍 대식세포로부터의 CCL2 분비를 복원하였다. 이들 결과는 작용제 항-TREM2 항체에 의한 TREM2/DAP12 신호전달의 활성화가 대식세포/미세아교 세포 기능을 향상시킬 수 있으며, 이는 차례로 불충분한 대식세포/미세아교 세포 기능과 관련된 병태에서 치료적일 수 있음을 나타낸다. 따라서, 특정 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 유효량의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 골수성 세포, 예컨대 미세아교 세포, 대식세포, 또는 수지상 세포의 생존 또는 증식을 증가시키는 방법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 환자에게 투여되는 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 항-TREM2 작용제 모노클로날 항체, 예컨대 가변 및 CDR 서열이 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 및 3B에 제시되어 있는 항체이다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 신경퇴행성 장애에 걸릴 위험이 있거나, 이를 앓고 있거나, 또는 진단되었다. 일 실시형태에서, 신경퇴행성 장애는 알츠하이머병이다. 일부 실시형태에서, 치료를 필요로 하는 환자는 자가면역 장애에 걸릴 위험이 있거나, 이를 앓고 있거나, 또는 진단되었다. 일 실시형태에서, 자가면역 장애는 다발성 경화증이다.

[0298] 본 발명의 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 생물학적 샘플에서 인간 TREM2의 검출 및 인간 TREM2를 발현시키는 세포 또는 조직의 동정에 유용하다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 진단 분석, 예를 들어 조직 또는 세포(대식세포 또는 미세아교 세포)에서 발현된 TREM2, 또는 뇌척수액, 혈액, 혈청 또는 혈장과 같은 체액에서 TREM2의 가용성 형태의 존재를 검출 및/또는 정량하기 위한 면역분석에 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 골수성 세포에서 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시켜 이들 세포의 생물학적 활성을 조절하는데 사용될 수 있다. 이러한 생물학적 활성에는 사이토카인 방출, 식균작용 및 미세아교 세포증이 포함된다.

[0299] 본 명세서에 기재된 TREM2 작용제 항원 결합 단백질은 TREM2 기능 장애와 관련된 병태, 예컨대 신경퇴행성 질환(예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병), 중추 신경계 손상(외상성 뇌손상, 척수 손상, 뇌졸중), 자가면역 질환(다발성 경화증, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스), 전두측두엽 치매, 나수-하코라병 및 골 장애(예를 들어, 골다공증, 골석화증, 골경화증)을 검출, 진단 또는 모니터링하기 위한 진단 목적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 뇌척수액에서 가용 형태의 TREM2 수준의 상승이 다발성 경화증 환자에서 관찰되었다(Piccio *et al.*, Brain, Vol. 131: 3081-3091, 2008). 또한, 당업자에게 공지된 고전적인 면역조직학적 방법을 사용하여 샘플내 TREM2의 존재를 검출하는 방법이 제공된다(예를 들어, Tijssen, 1993, Practice and Theory of Enzyme Immunoassays, Vol 15(Eds R.H. Burdon and P.H. van Knippenberg, Elsevier, Amsterdam); Zola, 1987, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158(CRC Press, Inc.); Jalkanen *et al.*, 1985, J. Cell. Biol. 101:976-985; Jalkanen *et al.*, 1987, J. Cell Biol. 105:3087-3096). TREM2의 존재를 검출하는데 유용한 방법의 예는 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질을 사용하는, 면역분석, 예컨대 효소 결합 면역 흡착 측정법(ELISA) 및 방사면역측정법(RIA)을 포함한다. TREM2의 검출은 생체내 또는 시험관내에서 수행될 수 있다.

[0300] 진단 용도를 위해, 항원 결합 단백질은 검출가능한 표지기로 표지될 수 있다. 적합한 표지기는 다음을 포함하지 만, 이들로 제한되지 않는다: 방사성동위원소 또는 방사성핵종(예를 들어, <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>35</sup>S, <sup>90</sup>Y, <sup>99</sup>Tc, <sup>111</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I), 형광기(예를 들어, FITC, 로다민, 란탄족 인광체), 효소기(예를 들어, 겨자무과산화효소, β-갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광기, 바이오틴일기, 또는 2차 리포터(예를 들어, 류신 지퍼쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인식되는 사전결정된 폴리펩타이드 에피토프. 일부 실시형태에서, 표지기는 잠재적 입체 장애를 감소시키기 위한 다양한 길이의 스페이서 아암을 통해 항원 결합 단백질에 결합된다. 단백질을 표지하기 위한 다양한 방법은 당 업계에 공지되어 있고, 사용될 수 있다.

[0301] 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항원 결합 단백질은 TREM2를 발현시키는 세포 또는 세포들을 동정하기 위해 사용될 수 있다. 구체적 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 표지기로 표지되고, TREM2에 대한 표지된 항원 결합 단백질의 결합이 검출된다. 항원 결합 단백질은 또한 생물학적 샘플에서 면역침전 분석에 사용될 수 있다. 추가 구체적 실시형태에서, TREM2에 대한 항원 결합 단백질의 결합이 생체내에서 검출된다. 추가 구체적 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 단리되고, 당 업계에 공지된 기법을 이용하여 측정된다. 예를 들어, Harlow and Lane, 1988, Antibodies: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor(ed. 1991 and periodic

supplements); John E. Coligan, ed., 1993, Current Protocols In Immunology New York: John Wiley & Sons 을 참고한다.

[0302] 수행된 실험 및 달성된 결과를 포함하는 하기 실시예는 단지 예시적 목적을 위해 제공되며 첨부되는 청구범위의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다.

[0303] 실시예

[0304] 실시예 1. 인간 항-TREM2 항체의 생성

[0305] 면역화

[0306] XenoMouse<sup>®</sup> 유전자이식 마우스를 면역화하여 인간 TREM2에 대한 완전한 인간 항체를 생성하였다. 이들 유전자이식 마우스는 면역화시 항원-특이적 완전 인간 항체의 생성을 허용하는 인간 면역글로블린 트랜스진을 보유한다. 예를 들어, 미국 특허 제6,114,598호; 제6,162,963호; 제6,833,268호; 제7,049,426호; 제7,064,244호; Green *et al.*, 1994, *Nature Genetics* 7:13-21; Mendez *et al.*, 1997, *Nature Genetics* 15:146-156; Green and Jakobovitis, 1998, *J. Ex. Med.*, 188:483-495; Green, 1999, *Journal of Immunological Methods* 231:11-23; Kellerman and Green, *Current Opinion in Biotechnology* 13, 593-597, 2002를 참고하며, 이들 모두는 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. XMG2-K, XMG2-KL, XMG4-K 및 XMG4-KL XenoMouse<sup>®</sup> 균주로부터의 동물을 면역화를 위해 사용하였다. XenoMouse<sup>®</sup> 균주 XMG2-K 및 XMG2-KL의 마우스는 카파 경쇄(XMG2-K) 또는 카파 및 람다 경쇄(XMG2-KL) 모두를 갖는 완전 인간 IgG2 항체를 생성한다. XenoMouse<sup>®</sup> 균주 XMG4-K 및 XMG4-KL의 마우스는 카파 경쇄(XMG4-K) 또는 카파 및 람다 경쇄(XMG4-KL) 모두를 갖는 완전 인간 IgG4 항체를 생성한다.

[0307] 다수의 면역원 및 면역화 경로를 사용하여 XenoMouse<sup>®</sup> 균주에서 인간 TREM2에 대한 면역 반응을 생성하였다. 가용성 재조합 단백질 면역화를 위해, Gly-Ser-Ser 링커를 통해 인간 IgG1 Fc 영역의 N-말단에 융합된 인간 TREM2(아미노산 1-174; 서열 번호 2)의 세포외 도메인(ECD)을 포함하는 융합 단백질인, 가용성 TREM2 단백질로 마우스를 면역화시켰다. 피하 주사를 사용하여 4~8주에 걸쳐 8~12회 CpG 올리고데옥시뉴클레오타이드(CpG-ODN) 또는 CpG-ODN 및 폴리이노신산: 폴리시티딜산(폴리 I:C) 및 QS-21 보조제와 혼합된 가용성 TREM2 단백질로 동물을 면역화시켰다. 초기 부스트는 10 µg의 단백질을 함유하는 반면, 후속 부스트는 5 µg의 단백질을 함유하였다.

[0308] 금 비드(BioRad, Hercules, California)를 마우스 GM-CSF, CpG-ODN, 및 야생형 인간 TREM2(서열 번호 1) 및 야생형 인간 DAP12(서열 번호 3)를 암호화하는 발현 벡터로 코팅하여, 유전자 면역화를 위한 면역원을 생성하였다. 제조사의 지시에 따라 Helios Gene Gun 시스템(BioRad, Hercules, California)을 사용하여 면도된 마우스 복부의 표피로 유전자 면역원을 전달하였다. 6~8주에 걸쳐 마우스를 유전자 면역원으로 12~16회 면역화시켰다.

[0309] 아큐리(Accuri) 또는 FacsCalibur(BD 바이오사이언시즈(BD Biosciences)) 유세포분석기 상에서의 살아있는 세포 FACS 분석에 의해 또는 TREM2-특이적 ELISA에 의해 인간 TREM2-특이적 혈청 역가를 모니터링하였다. 4개의 개별 수확물로부터의 인간 TREM2에 대해 가장 높은 혈청 고유 역가를 갖는 동물을 희생시켜, 하이브리도마 생성에 사용하였다. 하기 표 7은 각 수확 그룹에 대한 설명이다.

[0310] [표 7]

TREM2 면역화 그룹

그룹	면역원	보조제	XenoMouse <sup>®</sup> 균주	수확물
수확물 1	인간 TREM2 가용성 단백질	CpG	G2K	3마리의 마우스
			G2KL	3마리의 마우스
수확물 3	인간 TREM2 가용성 단백질	CpG + Poly I:C + QS-21	G2K	6마리의 마우스
			G2KL	4마리의 마우스
수확물 4	pTT5 벡터/인간 TREM2 + pTT5 벡터/인간 DAP12	CpG + mGM-CSF	G2K	10마리의 마우스
			G2KL	4마리의 마우스
수확물 5	pTT5 벡터/인간 TREM2 + pTT5 벡터/인간 DAP12	CpG + mGM-CSF	G4K	4마리의 마우스
			G4KL	4마리의 마우스

[0311]

- [0312] 모노클로날 항체의 제조
- [0313] 적합한 항원-특이적 혈청 역가를 나타내는 동물을 동정하고 나서, 비장 및/또는 배수 림프절로부터 림프구를 얻었다. (각각의 수확물로부터의) 풀링한 림프구를 적합한 배지(예를 들어, 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium: DMEM); 캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠)에서 분쇄함으로써 림프 조직으로부터 분리시켰다. 표준 방법을 이용하여 B 세포를 선택 및/또는 확장시키고, 통상적인 기술을 사용하여 적합한 융합 파트너(예를 들어, 비-분비성 골수종 P3X63Ag8.653 세포)와 융합시켰다.
- [0314] 수확물 1의 경우, 선별된 면역 조직 수확물로부터의 융합된 하이브리도마 풀을 폴리클로날 웰로 플레이팅하고, 배기시켜 조건화된 가용성 인간 TREM2 단백질(상기 기재된 융합 단백질)에 대한 결합을 스크리닝하였다. 이 플레이팅으로부터의 적중(hit)을 풀링하고나서 클론 당 FACS-분류하여 웰당 하나의 생세포를 수득하였다. 수확물 3, 4 및 5의 경우, 선별된 면역 조직으로부터의 융합된 하이브리도마 풀을 FACS-기반 풍부화를 위한 물질의 공급원으로서 사용하였다. 구체적으로, 하이브리도마 세포를 해동시키고, 3 내지 4일 동안 DMEM 선택 배지에서 배양하였다. 배지는 벌크 정렬 전날 BDQY 하이브리도마 배지로 변경되었다. 세포를 10 mL 멸균 FACS 완충액으로 세척한 후, 1 mL 반응 부피에서 2 내지 5 µg/mL 농도의 비오틴화 가용성 TREM2 단백질과 함께 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 가용성 TREM2 단백질로 면역화한 수확물 3 그룹의 경우, 이 단계를 100 µg/mL 폴리클로날 인간 IgG(Jackson ImmunoResearch)의 존재하에 수행하여, Fc 영역에 대한 임의의 결합체를 차단하였다. 이들 수확물이 유전자-면역화된 동물로부터 유래되었기 때문에 수확물 4 및 5의 경우 폴리클로날 인간 IgG 차단 단계가 생략되었다.
- [0315] 10 mL FACS 완충액에서 1회 희석 세척 후, Alexa Fluor 488 접합된 염소 항-인간 IgG(Jackson Immunoresearch) 및 Alexa Fluor 647 접합된 스트렙타비딘(Jackson Immunoresearch)을 각각 5 µg/mL 함유하는 1 mL 항체 각테일을 세포에 첨가하였다. 그런 다음, 세포를 4°C에서 30분동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 10 mL FACS 완충액으로 세척하고, 5 µL의 7-AAD(BD Pharmingen, Cat: 559925)를 함유하는 2 mL의 BDQY에 재현탁한 다음, 40 마이크론 세포 스트레이너를 통해 넣어, 임의의 덩어리를 제거하였다. Alexa Fluor 488 및 Alexa Fluor 647 형광 신호에 대해 이중 양성인 생세포 집단을 게이팅함으로써 BD FACSAria에서 세포를 벌크 분류하였다.
- [0316] 분류된 세포를 24-웰 조직 배양 플레이트로 옮기고, 며칠 동안 배양한 후, 항원 특이적 세포의 농축을 체크하기 위해 상기 기재된 방법을 사용하여 다시 카운팅 및 염색하였다. 이어서, 세포를 BDQY 하이브리도마 배지를 함유하는 384-웰 마이크로타이터 플레이트로 단일세포분류하고, 최대 2주 동안 배양한 후 스크리닝을 위해 상청액을 수집하였다.
- [0317] **실시예 2. TREM2-특이적 결합 항체의 선택**
- [0318] 실시예 1에 기술된 하이브리도마로부터 생산된 항체를 인간 TREM2에의 결합, 인간 TREM2의 작용제 활성화 및 다른 TREM 단백질에 대한 교차-반응성에 대해 스크리닝하였다. 상기 스크린의 방법 및 결과는 하기 기재되어 있다.
- [0319] 기본 TREM2 결합 스크린
- [0320] 소진된 하이브리도마 상청액을 ELISA에 의해 인간 TREM2에 대한 결합에 대하여 테스트하였다. 간단히 말해서, 384 웰 코닝 분석 플레이트 3702를 1X PBS에서 10 µg/mL(40 µL/웰)의 뉴트라비딘(Thermo 3100B)과 함께 4°C에서 밤새 인큐베이션하여, 뉴트라비딘 플레이트를 생성하였다. Biotek 플레이트 와셔를 사용하여 플레이트를 1X PBS로 세척한 후, 실온(RT)에서 30분 동안 1% 우유/1X PBS(90 µL/웰)로 차단하였다. 이어서 플레이트를 플레이트 와셔를 사용하여 1X PBS로 다시 세척하였다. 포획 샘플은 비오틴화된 가용성 인간 TREM2 단백질(TREM2 ECD-huIgG1 Fc 융합 단백질)이고, 40 µL/웰의 부피로 1% 우유/1X PBS에서 0.5 µg/mL로 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하여 TREM2 단백질을 플레이트의 웰에 고정시켰다. 인큐베이션 후, 플레이트를 플레이트 와셔를 사용하여 1X PBS로 다시 세척하였다. 시험될 각각의 하이브리도마 상청액 10 µL 및 1% 우유/1X PBS(1:5 희석) 40 µL를 각각의 플레이트 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 다시, 플레이트를 플레이트 와셔를 사용하여 1X PBS로 세척하였다. 1% 우유/1X PBS에서 함께 1:2000 희석된 염소 항-인간 카파-HRP(Southern Biotech, 2060-05) 및 염소 항-인간 람다-HRP(Southern Biotech, 2070-05), 또는 1% 우유/1X PBS에서 1:4000 희석된 염소 항-인간 IgG Fc POD를 플레이트(40 µL/웰)에 첨가하고, 그 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 플레이트 와셔를 사용하여 1X PBS로 세척한 후, 40 µL/웰의 TMB 기질(Neogen, lot # 150114)을 플레이트에 첨가하고, 그 플레이트를 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후 반응을 1N 염산(40 µL/웰)으로 켄칭하였다. 플레이트 리더에 의해, 450 nm에서의 OD 판독 값을 얻었다.

- [0321] 기본 ELISA 스크린은 4개의 개별 수확 그룹으로부터의 TREM2 결합에 대해 양성인 2,523개의 항체를 확인시켜주었다. 상기 확인된 항체를 기능 분석 스크린으로 진행시켰다.
- [0322] TREM2 기능 분석 스크린
- [0323] ELISA 분석에서 TREM2 결합에 대해 양성으로 시험된 항체를 세포-기반 포스포-Syk(pSyk) 신호전달 분석에서 인간 TREM2의 작용제 활성화에 대해 평가하였다. 막관통 당단백질인, 인간 TREM2는 티로신 키나제 ζ-사슬 관련 단백질 70(ZAP70) 및 비장 티로신 키나제(Syk)의 모집을 통해 신호전달 및 기능을 위해 어댑터 단백질, DAP12와 커플링한다(Colonna, Nature Reviews Immunology, Vol. 3: 445-453, 2003). Syk의 인산화된 형태는 TREM2/DAP12 신호전달의 활성화를 나타낸다. 따라서, TREM2/DAP12 조절에 반응하여 Syk의 인산화된 형태를 검출하기 위한 세포-기반 AlphaLISA(Perkins Elmer) 분석이 개발되었다. 분석은 토끼-항-pSyk 항체, 비오틴화된 마우스 항-전체 Syk 항체, 항-토끼 IgG 항체에 접합된 수용체 비드, 및 스트랩타비딘으로 코팅된 공여체 비드를 사용한다. 세포 용해물에 존재하는 인산화된 형태의 Syk는 토끼-항-pSyk 항체 및 마우스 항-전체 Syk 항체 둘다에 의해 결합된다. 항-토끼 IgG 항체에 접합된 수용체 비드는 토끼 항-pSyk 항체에 결합하고, 스트랩타비딘-코팅된 공여체 비드는 비오틴화된 마우스 항-전체 Syk 항체에 결합한다. 680 nm의 파장에서 공여체 비드의 여기는 일중항 산소의 방출을 초래하고, 이는 결국 수용체 비드에서 증폭된 형광 신호를 생성하여 615 nm에서 방출을 생성한다. 공여체 및 수용체 비드가 서로 근접하게 위치하지 않으면 615 nm에서의 방출이 검출되지 않는다(즉, Syk가 인산화되지 않아서 토끼 항-pSyk 항체에 의해 결합되지 않기 때문에 수용체 비드가 복합체로 모집되지 않는다). 따라서, 615 nm에서 방출된 광량은 세포 용해물에 존재하는 인산화된 Syk의 양에 비례하며, 이는 항-TREM2 항체에 의한 TREM2/DAP12 신호전달의 활성화를 나타낸다.
- [0324] 인간 TREM2 및 인간 DAP12(G13 세포주)를 안정적으로 발현하는 HEK293T 세포를 조직 배양액 처리된 96-하프 영역 웰 플레이트에서 웰 당 40,000 세포로 (90 또는 80 μL로) 또는 폴리-D-리신-코팅된 플레이트에서 웰 당 50,000 세포로 (200 μL로) 성장 배지에 플레이팅하였다. 세포를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션하였다 항-인간 TREM2 항체를 (초기 단일 포인트 스크리닝을 위한) 단일 농도로, 또는 (역량 테스트를 위한) 농도 범위로 첨가하였다. 세포 및 항체를 실온에서 30 내지 40분 동안 인큐베이션한 후, 배양 배지를 완전히 제거하였다. 세포를 얼음 상에서 45 내지 60분 동안 프로테아제/포스파타제 억제제를 함유하는 20 μL(40,000 세포의 경우) 또는 25 μL(50,000 세포의 경우)의 용해 완충제로 세포를 용해시켰다. 세포 용해물(5 μL)을 토끼 항-pSyk 항체(최종 농도: 1 nM), 비오틴화된 마우스 항-Syk 항체(최종 농도: 1 nM) 및 항-토끼 IgG 항체(최종 농도: 10 μg/mL)에 접합된 수용체 비드의 15 μL 혼합물을 함유하는 384-웰 화이트 분석 플레이트의 적당한 웰로 옮겼다. 이어서 분석 플레이트를 얼음에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 이후, 스트랩타비딘(5 μL)으로 코팅된 공여체 비드를 웰에 첨가하고(최종 농도: 40 μg/mL), 분석 플레이트를 암실에서 1시간 동안 실온에서 배양하였다 AlphaLISA 신호(카운트)는 EnVision Multilabel 리더에 의해 측정하였다. 항체 작용제 활성화는 대조군에 대한 배수로 보고하였다(S/B): S/B= 샘플 pSyk 신호(카운트)/기저 pSyk 신호(이소형 대조군 pSyk 신호 카운트).
- [0325] TREM2 결합에 대해 양성으로 시험된 하이브리도마 상청액으로부터의 항체를 pSyk 분석에서 단일 농도로 초기에 시험하였다. 상기 단일 포인트 스크리닝을 위해, 항-huTREM2 항체를 함유하는 소진된 하이브리도마 상청액(ESN)을 부피(수확물 1의 경우 10 μL, 1:10 희석) 또는 농도(수확물 3, 4 및 5의 경우 이전에 10 μg/mL로 표준화된 20 μL의 ESN, 1:5 희석)에 기초하여 세포에 첨가하였다. 4개의 개별 수확물로부터 TREM2 결합에 대해 양성인 2,523개의 항체 중, 140개의 항체가 단일 농도에서 pSyk 분석에서 활성을 나타냈다. 상기 항체들을 효능 스크리닝을 위해 진행하였다.
- [0326] 효능 스크리닝은 초기에 정제되지 않은, 정량화된 클론 하이브리도마-유도된 항-TREM2 항체에서, 및 이후에는 정제된 하이브리도마-유도된 및/또는 재조합 모노클로날 항체에서 수행되었다. 수확물 1의 경우, 항-TREM2 항체를 100 μg/mL로부터 0.005 μg/mL로 3배 연속 적정하고, 각 희석액 10 μL를 세포에 첨가하였다(최종 항체 농도는 10 μg/mL로부터 0.0005 μg/mL로, 66.67 nM 내지 0.003 nM). 수확 3, 4 및 5의 효능 스크리닝을 위해, 배양 배지를 세포로부터 완전히 제거하였다. 항-TREM2 항체를 성장 배지에서 2 μg/mL로부터 0.003 μg/mL로 3배 연속 적정하고, 각 희석액 50 μL를 세포에 첨가하였다(최종 항체 농도는 13.33 nM 내지 0.02 nM). 각각의 항-TREM2 항체의 경우 EC50 값은 10-포인트 용량 반응 곡선으로부터 GraphPad Prism Version 6.07의 4-매개변수 로지스틱 적합 모델에 의해 결정하였다.
- [0327] 효능에 대해 스크리닝된 140개의 항체 중에서, 추가의 스크리닝 및 특성 분석을 위해 93개의 항체를 선택하였다. 도 1a는 수확물 1로부터 상위 작용제 항-TREM2 항체에 대한 용량-반응 곡선을 나타내는 반면, 도 1b는 수확물 3, 4, 및 5로부터의 상위 작용제 항-TREM2 항체에 대한 용량-반응 곡선을 나타낸다. 4개의 모든 수

확률로부터의 상위 18개 항체에 대한 EC50 값이 하기 표 8에 제공된다. 낮은 나노몰 또는 서브나노몰 EC50 값으로부터 명백한 바와 같이, 항-TREM2 항체의 대부분은 TREM2/DAP12 신호전달의 강력한 작용제이다. 여러 항체들은 상업적으로 입수가 가능한 랫트 항-인간/마우스 TREM2 항체(mAb17291; 랫트 IgG2b 클론 #237920, R&D Systems)보다 더 강력하고, 더 높은 수준의 TREM2/DAP12 신호전달의 최대 활성화 수준을 생성하며, 이는 본 분석에서 0.50 nM의 EC50 값 및 13.8의 Emax를 가졌다. 중요하게는, 항-TREM2 항체의 작용제 활성화는 가교결합체의 부재(예를 들어, 단백질 G, 단백질 A, 또는 항-인간 이차 항체) 또는 항체의 고정화(예를 들어, 플레이트-결합된 항체)시에 관찰되었으며, 이는 항체가 가용성의 단량체 형태로 인간 TREM2를 효과적으로 관여시키고 활성화시킬 수 있음을 시사한다. 많은 작용제 항체의 경우, 표적 수용체를 효과적으로 활성화시키기 위해 항체를 클러스터링하기 위해 이들의 Fc 영역의 가교결합이 필요하다. 예를 들어, Naton *et al.*, *British Journal of Haematology*, Vol. 139: 568-577, 2007; Vonderheide and Glennie, *Clin. Cancer Res.*, Vol. 19: 1035-1043, 2013을 참고한다. 다른 TREM2 항체에 대한 작용제 활성을 달성하기 위한 이러한 가교결합 요건을 관찰하였다. 예를 들어, 미국 특허 제8,981,061호 및 WO 2016/023019를 참고한다. 본 명세서에 기재된 TREM2 항체는 이들이 인간 TREM2의 가교결합 비의존성 작용제라는 점에서 상기 다른 TREM2 항체에 비해 유리하다(예를 들어, 이들은 작용성 활성을 위해 Fc 도메인을 통한 가교결합 또는 올리고머화가 필요하지 않음).

[0328] TREM2 항체의 선택성 및 교차-반응성

[0329] 효능 스크린에서 작용제 활성을 나타내는 항-TREM2 항체를 마우스 및 사이노몰구스 TREM2에 대한 교차-반응성뿐만 아니라 인간 TREM1 단백질에 대한 교차-반응성에 대해 추가로 평가하였다. 종 교차-반응성 스크린을 위해, 마우스 TREM2 및 마우스 DAP12 cDNA 또는 사이노몰구스 TREM2 및 사이노몰구스 DAP12 cDNA, Gibco™ Opti-MEM® 배지(Gibco, Cat. No. 31985088) 및 293Fectin™ 시약(Invitrogen, Cat. No. 12347019)을 포함하는 발현 벡터로 제조사가 설정한 프로토콜에 따라 HEK293 세포를 형질감염시켰다. 인간 TREM1/DAP12를 안정적으로 발현하는 세포주를 사용하여 TREM1 교차-반응성을 평가하였다. 형질감염된 세포 각각에서 상청액을 1시간 동안 인큐베이션함으로써, 인간 TREM1, 마우스 TREM2 또는 사이노몰구스 TREM2에 결합하는 모노클로날 항체의 존재에 대해 하이브리도마 상청액을 스크리닝한 후 세척 단계를 수행하였다. 그리고나서, 세포를 15분 동안 Alexa Fluor 647(Jackson Immunochemicals 109-605-098)에 접합된 염소 항-인간 Fc 항체와 함께 배양하였다. Intellicyt 오토샘플러와 함께 Accuri FACS 기계를 사용하여 결합을 FACS에 의해 검출하였다. 관련없는 이소형 대조군 항체가 FACS 분석에 포함되었다. 데이터는 관련없는 대조군 항체 결합에 대한 기하평균(GM) 배수로 보고되었다. 교차-반응성에 대하여 스크리닝된 4개의 수확물로부터의 93개의 항체 중에서, 50개의 항체를 사이노몰구스 TREM2와 교차-반응시키고, 9개의 항체를 마우스 TREM2와 교차-반응시켰다. 시험된 항체 중 어느 것도 인간 TREM1과 교차-반응성이 없었다. 4개의 모든 수확물로부터 상위 18개의 항-TREM2 모노클로날 항체에 대한 모든 스크린의 데이터가 하기 표 8에 요약되어 있다.

[0330] [표 8]

하이브리도마 스크린으로부터의 상위 항-TREM2 모노클로날 항체에 대한 요약 데이터

항체 ID	OD 450 인간 TREM2 (ELISA)	이소형	대조군에 대한 pSyk 배수	pSyk EC50 (nM)	사이노 TREM2 GM 배수	마우스 TREM2 GM 배수	인간 TREM1 GM 배수
4C5	3.62	G2	9.26	0.18	42.3	0.4	0.8
4G10	3.17	G2	11.72	0.47	96.3	4.1	1.2
5E3	3.88	G2	8.02	0.24	89.6	2.6	1.1
6E7	3.17	G2	13.69	0.29	82.7	1.2	1.2
24A10	2.75	G2	6.8	32.9	1.4	1.1	1.1
24F4	1.20	G2	5.8	2.4	34.0	10.1	1.2
24G6	2.76	G2	11.8	1.0	12.2	0.9	1.3
25F12	1.29	G2	4.2	2.6	2.2	0.8	1.2
26A10	1.16	G2	6.0	1.3	37.5	0.8	1.5
26C10	1.59	G2	4.8	2.2	46.0	0.9	1.7
26F2	1.48	G2	5.4	1.4	72.8	1.1	1.6
32E3	1.41	G2	8.2	1.2	31.0	1.0	1.1
33B12	1.34	G2	6.0	1.0	21.7	1.0	1.4
10E3	0.55	G2	12.1	0.4	82.8	1.1	1.6
12G10	3.49	G2	11.1	0.4	2.1	1.1	1.1
13E7	0.73	G2	11.4	0.4	67.5	1.1	1.4
14C12	0.71	G2	11.1	0.4	63.2	1.1	1.4
16B8	0.59	G4	ND	ND	23.3	1.1	1.1

[0331]

[0332] 실시예 3. 인간 항-TREM2 작용제 항체의 서열분석

[0333]

퀴아젠 RNeasy 미니 또는 인비트로젠 mRNA 캐처(catcher) 플러스 키트를 이용하여 TREM2-작용제 항체-생성 하이브리도마 세포를 함유하는 웰로부터 RNA(총 또는 mRNA)를 정제하였다. 역전사를 통한 cDNA 합성, 다음에 증합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 이용하여 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역(V) 유전자를 증폭시키기 위해 정제된 RNA를 사용하였다. 퀴아젠 일 단계 역전사효소 PCR 키트(퀴아젠)를 이용하여 전체 인간 항체 감마 중쇄를 얻었다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 다중복합 PCR을 이용하여 감마 중쇄의 가변 영역을 증폭시키기 위해 이 키트를 사용하였다. 5' 감마 쇠-특이적 프라이머를 항체 중쇄의 신호 서열로 어닐링시키는 한편, 3' 프라이머를 감마 불변 도메인의 영역으로 어닐링시켰다. 퀴아젠 일 단계 역전사효소 PCR 키트(퀴아젠)를 이용하여 전체 인간 카파 경쇄를 얻었다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 다중복합 PCR을 이용하여 카파 경쇄의 가변 영역을 증폭시키기 위해 이 키트를 사용하였다. 5' 카파 경쇄-특이적 프라이머를 항체 경쇄의 신호 서열로 어닐링시키는 한편, 3' 프라이머를 카파 불변 도메인의 영역으로 어닐링시켰다. 퀴아젠 일 단계 역전사효소 PCR 키트(퀴아젠)를 이용하여 전체 인간 람다 경쇄를 얻었다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 다중복합 PCR을 이용하여 람다 경쇄의 가변 영역을 증폭시키기 위해 이 키트를 사용하였다. 5' 람다 경쇄-특이적 프라이머를 경쇄의 신호 서열로 어닐링시키는 한편, 3' 프라이머를 람다 불변 도메인의 영역으로 어닐링시켰다.

[0334]

증폭된 cDNA를 엔도뉴클레아제 I 및 알칼리성 포스파타제를 이용하여 효소적으로 정제하고, 정제된 PCR 산물을 직접적으로 서열분석하였다. 대응하는 핵산 서열로부터 생물정보학적으로 아미노산 서열을 유추하였다. 임의의 관찰된 돌연변이가 PCR의 결과가 아니라는 것을 확인하기 위해 각각의 하이브리도마 샘플에 대해 2회의 추가적인, 독립적 RT-PCR 증폭 및 서열분석 주기를 완료하였다. 경쇄 가변 영역에 대한 아미노산 서열 및 예시적인 항체에 대한 관련 CDR이 표 1A에 제공되는 반면, 중쇄 가변 영역에 대한 아미노산 서열 및 항체에 대한 관련 CDR이 표 1B에 제공된다. 표 6은 예시적인 항체의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열을 제공한다.

[0335]

이어서, 각각의 경쇄 및 중쇄 가변 영역에 대한 유도된 아미노산 서열을 분석하여 항체의 생식계열 서열 유래를 결정하고, 생식계열 서열로부터의 편차를 확인하였다. 각각의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열과 이들의 원래 생식

선 서열의 비교는 도 2a 내지 4b에 도시되어 있다. 생식선 유전자의 동일성은 각각의 항체 클론 번호 옆에 표시되어 있다. 서열분석한 항체의 CDR에 대응하는 아미노산 서열을 정렬하고 나서, 이들 정렬을 사용하여 유사성에 따라 클론을 그룹화하였다.

[0336] 실시예 4. 작용제 항-TREM2 항체의 에피토프 비닝 분석

[0337] Octet<sup>®</sup> HTX 기기(Pal1 ForteBio)에서 항-인간 Fc(Kinetic) 센서(18-5090)를 사용하여 작용제 항-인간 TREM2 항체의 서브세트의 에피토프 빈을 측정하였다. 하이브리도마로부터 생성된 16개의 상이한 항-TREM2 항체 각각을 정량화하고, 2분 동안 5 µg/mL로 항-인간 Fc 센서 중 하나에 로딩하였다("로드 항체"). 이어서, 센서를 관련없는 인간 IgG2 항체 100 µg/mL로 5분 동안 차단시켰다. 재조합 가용성 인간 TREM2 단백질(Flag/His 태그(인간 TREM2 ECD-FlagHis)에 커플링된 인간 TREM2 세포의 도메인(아미노산 1 내지 174))을 4 µg/mL로 5분 동안 센서에 첨가하여, 로드 항체에 대한 가용성 TREM2 단백질의 결합을 허용하였다. 다음으로, 16개의 상이한 항-TREM2 항체("샌드위치 항체") 각각을 5 µg/mL로 센서에 첨가하고, 5분동안 결합시켰다. 모든 분석 완충액은 10 mM Tris(pH 7.6), 0.1% Triton X-100, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 및 1 mg/mL BSA를 함유하였다. 분석을 25°C에서 수행하였다. 실험 동역학 결과를 1:1 결합 모델에 맞추었다.

[0338] 로드 항체 및 샌드위치 항체가 인간 TREM2 상의 유사한 에피토프에 결합하는 경우, 센서에 샌드위치 항체의 첨가는 결합 이벤트를 생성하지 않을 것이다. 그러나, 샌드위치 항체의 첨가가 결합 이벤트를 생성하는 경우, 샌드위치 항체는 로드 항체와 상이한, 인간 TREM2상의 에피토프에 결합하고, 2개의 항체는 상이한 에피토프 빈으로 분류된다. 도 5는 6E7 항체가 로딩되고 샌드위치 항체로서 5E3 항체 또는 6E7 항체에 노출된 센서로부터의 결합 데이터를 도시한다. 예상된 바와 같이, 가용성 인간 TREM2 단백질의 첨가로 결합의 증가가 관찰되었으며, 이는 6E7 항체가 인간 TREM2상의 에피토프에 특이적으로 결합했음을 나타낸다. 센서-고정화된 6E7 항체가 인간 TREM2상의 이 특정 에피토프에 이미 결합되어 있기 때문에 샌드위치 항체로서 6E7이 첨가될 때 더 이상의 결합이 관찰되지 않았다. 그러나, 샌드위치 항체로서 5E3 항체를 첨가한 경우, 결합의 증가가 관찰되었으며, 이는 5E3 항체가 6E7 항체와 상이한, 인간 TREM2 상의 에피토프에 결합한다는 것을 나타낸다.

[0339] 16개의 상이한 항-TREM2 항체에 대한 에피토프 비닝 데이터의 요약이 하기 표 9에 제시되어있다. 결합 데이터에 기초하여, 항체는 4개의 별개의 에피토프 빈으로 그룹화될 수 있다. 항체 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3, 및 6E7은 항체 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 및 5E3에 의해 결합된 에피토프(bin B)와 상이한, 유사한 에피토프(bin A)를 공유하는 것으로 나타난다. 항체 24A10 및 24G6은 인간 TREM2 상의 유사한 에피토프(bin C)를 공유하는 반면, 항체 25F12는 다른 시험된 항체 중 임의의 것과 상이한 결합 에피토프(bin D)를 갖는다.

[0340] [표 9]

에피토프 비닝 분석 요약

로드 Ab	샌드위치 항체															Bin	
	10E3	13E7	24F4	4C5	4G10	32E3	6E7	16B8	26A10	26C10	26F2	33B12	5E3	24A10	24G6		25F12
10E3	-0.024	-0.019	-0.032	-0.005	-0.016	-0.023	0.051	0.280	0.259	0.285	0.275	0.271	0.222	0.347	0.331	0.089	A
13E7	-0.019	-0.017	-0.016	ND	ND	-0.027	0.051	0.312	0.272	0.323	0.294	0.287	0.259	0.375	0.356	0.104	A
24F4	-0.002	-0.002	0.038	ND	ND	-0.021	0.054	0.454	0.449	0.552	0.477	0.454	0.434	0.585	0.623	0.180	A
4C5	0.000	ND	ND	-0.014	-0.016	-0.016	ND	ND	ND	0.368	ND	ND	ND	ND	0.438	0.154	A
4G10	-0.008	ND	ND	-0.011	-0.026	-0.020	ND	ND	ND	0.334	ND	ND	ND	ND	0.376	0.142	A
32E3	0.007	0.010	-0.001	-0.018	-0.029	-0.010	0.079	0.400	0.362	0.419	0.411	0.384	0.338	0.481	0.444	0.236	A
6E7	-0.012	-0.010	-0.039	ND	ND	-0.024	0.009	0.504	0.491	0.594	0.523	0.520	0.514	0.616	0.583	0.213	A
16B8	0.330	0.329	0.270	ND	ND	0.120	0.429	-0.009	-0.018	-0.031	-0.003	-0.017	-0.047	0.481	0.481	0.252	B
26A10	0.367	0.371	0.319	ND	ND	0.157	0.475	0.028	-0.041	-0.017	0.009	0.023	0.052	0.596	0.557	0.347	B
26C10	0.348	0.349	0.346	ND	ND	0.141	0.472	0.666	-0.033	-0.032	-0.003	-0.009	-0.073	0.605	0.654	0.327	B
26F2	0.354	0.363	0.282	0.31	0.18	0.143	0.506	0.031	-0.016	-0.015	-0.008	0.002	-0.045	0.544	0.629	0.330	B
33B12	0.303	0.303	0.250	ND	ND	0.132	0.434	0.007	-0.020	-0.033	-0.009	-0.014	-0.055	0.438	0.446	0.275	B
5E3	0.415	0.428	0.311	ND	ND	0.176	0.565	-0.004	-0.027	-0.042	-0.014	-0.015	-0.165	0.530	0.552	0.335	B
24A10	0.380	0.383	0.336	ND	ND	0.162	0.495	0.423	0.454	0.541	0.490	0.470	0.441	0.023	0.600	0.340	C
24G6	0.317	0.338	0.251	0.268	0.184	0.126	0.412	0.369	0.354	0.384	0.399	0.388	0.328	-0.031	-0.019	0.284	C
25F12	0.273	0.276	0.244	0.265	0.199	0.154	0.371	0.399	0.343	0.418	0.366	0.345	0.380	0.509	0.488	0.011	D

[0341] 실시예 5. 작용제 항-TREM2 항체의 결합 친화도 측정

[0343] 인간 TREM2에 대한 작용제 항체의 결합 친화도를 정량하기 위해, Octet<sup>®</sup> HTX 기기(Pal1 ForteBio) 상의 항-인간 Fc(Kinetic) 센서를 사용하여 결합 및 해리 속도 상수 및 평형 해리 상수를 측정하였다. 작용제 항-TREM2 항체를 10 µg/mL로 250 µL의 DMEM 널 배지에서 구성하였다. 250µL의 분석 완충액(10 mM Tris(pH 7.6), 0.1%Triton X-100, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 및 1 mg/mL BSA)을 항체 용액에 500 µL의 최종 부피 및 5 µg/mL의 최종 항체 농도로 첨가하였다. 항-인간 Fc 센서를 200 µL의 분석 완충액에서 최소 10분 동안 예비-배양하였다. 이어서, 센서를 10 mM 글리신 pH 1.5에서 5초 동안 재생시켰다. 시험 작용제 항-TREM2 항체를 센서 상에 2분 동안 로딩하고, 2분 동안 기준선 측정을 수행하였다. 6-포인트 희석 시리즈로 100 nM에서 시작하여 2-배 연속 희석 시리즈로 재조합 가용성 인간 TREM2 단백질(Flag/His 태그(인간 TREM2 ECD-FlagHis)에 커플링된 인간

TREM2 세포의 도메인(아미노산 1-174) 또는 재조합 가용성 사이노몰구스 TREM2 단백질(Flag/His 태그에 커플링된 사이노몰구스 TREM2 세포의 도메인)에 항체-로딩된 센서를 결합시켰다. 재조합 TREM2 단백질을 항체-로딩된 센서와 10분 동안 회합시킨 후, 10분 동안 해리를 측정하였다. 25°C에서 분석을 진행하였다. 실험 동역학 결과는 평형 해리 상수뿐만 아니라 결합 및 해리 속도 상수를 측정하기 위해 1:1 결합 모델에 전체적으로 적합하였다. 표 10은 선별된 항체에 대한 인간 TREM2에 대한 분석 결과를 제공하고, 표 11은 선별된 항체에 대한 사이노몰구스 TREM2에 대한 분석 결과를 제공한다.

[0344] [표 10]

인간 TREM2에 대한 결합 친화도

항체 ID	$K_D(M)$	$k_{on}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{off}(s^{-1})$
4C5	3.1E-09	1.6E+05	4.9E-04
4G10	3.3E-09	3.0E+05	9.8E-04
5E3	2.1E-09	2.5E+05	5.3E-04
6E7	2.6E-09	2.7E+05	6.9E-04
10E3	1.03E-08	1.77E+05	1.82E-03
13E7	1.10E-08	1.44E+05	1.58E-03
24G6	3.13E-09	2.20E+05	6.88E-04

[0345]

[0346] [표 11]

사이노 TREM2에 대한 결합 친화도

항체 ID	$K_D(M)$	$k_{on}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{off}(s^{-1})$
4C5	3.6E-09	3.3E+05	1.2E-03
4G10	1.7E-09	5.6E+05	9.6E-04
5E3	1.6E-09	7.0E+05	1.1E-03
6E7	2.5E-09	4.6E+05	1.1E-03
10E3	1.13E-08	3.24E+05	3.66E-03
13E7	8.71E-09	2.72E+05	2.37E-03
24G6	1.99E-08	4.86E+05	9.65E-03

[0347]

[0348] **실시예 6. THP-1 세포에서 항-TREM2 항체의 작용제 활성화**

[0349] THP-1 세포에서 인간 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시키는 능력에 대해 선별된 항-TREM2 항체를 평가하였다. THP-1 세포주는 인간 백혈병 단핵구 세포주이며, 이는 일반적으로 인간 단핵구 및 대식세포 기능의 시험관내 모델로서 사용된다(Chanput *et al.*, International Immunopharmacology, Vol. 23: 37-45, 2014).

[0350] 현탁액 THP-1 세포( $1 \times 10^6$  세포/mL)는 20 nM Phorbol 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA)를 함유하는 성장 배지(RPMI, 10% FBS(열 비활성화됨, 1% Glutamax, 1% HEPES, 1% Pen/Strep)에서 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 72시간 동안 인큐베이션함으로써 분화하였다. 72시간 자극 후, 세포가 조직 배양-처리된 접시의 표면에 부착되었다. PMA를 PBS로 부드럽게 세척하고, 10 ng/mL IL-4를 함유하는 새로운 성장 배지로 보충하였다. 세포를 추가 72시간 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 연속 배양하였다. 6일(세포 분화 종료)에, 세포를 비-효소 세포 해리 완충액 또는 세포 스트리퍼에 의해 수확하고, 조직 배양액-처리된 96-웰 플레이트에 웰당 100,000개의 세포에서 성장 배지로 플레이팅하였다. 세포를 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0351] 다음날, 세포를 항-인간 TREM2 항체로 실온에서 10분 동안 처리하고, 이어서 배지를 제거하였다. 세포를 얼음상에서 45 내지 60분 동안 30 μL 용해 완충액으로 용해시켰다. 세포 용해물(5 μL)을 실시예 2에 기재된 AlphaLISA 분석법을 사용하여 인산화된 Syk(pSyk) 수준을 결정하기 위해 384 웰 플레이트로 옮겼다. GraphPad 프리즘 버전 6.07의 4-매개변수 로지스틱 적합 모델에 의해 용량-반응 곡선으로부터 각각의 항-TREM2 항체에 대한 EC50을 측정하였다.

[0352] 실험 결과를 도 6 및 표 12에 나타낸다. 시험된 모든 항-TREM2 항체는 분화된 THP-1 세포에서 용량-의존적 방식으로 pSyk 수준을 유도하였다. 모든 항-TREM2 항체는 상업적 랫트 항-인간/마우스 항체(랫트 IgG2b 클론 #237920, R&D Systems)인, mAB17291("RnD")보다 더 큰 Syk의 활성화를 생성하였으며, 10개의 항체는 상업적 항체보다 2-배 이상 큰 최대 활성화를 생성하였다. 항체 10E3 및 13E7은 가장 높은 Emax 값을 나타냈으며, 이는 상업적 항체에 대한 값보다 약 4.5-배 더 컸다.

[0353] [표 12]

항-TREM2 항체에 의한 THP-1 세포에서 TREM2/DAP12 신호전달의 활성화

항체 ID	EC50 (nM)	E <sub>max</sub> *
4C5	1.715	265.4
4G10	0.5791	235.7
5E3	0.5935	194.8
6E7	0.8989	273.4
10E3	1.004	456.5
13E7	0.4617	459.6
16B8	0.4176	139.8
24G6	0.6622	221.1
25F12	1.048	121.5
26F2	0.07778	207.4
32E3	1.246	196.6
33B12	2.845	245.7
RnD	0.3834	100*

\*E<sub>max</sub> = % RnD 항체와 비교하여 항체의 최대 활성화(100%로 고정됨)

[0354]

[0355] 실시예 7. 작용제 항-TREM2 항체의 조작

[0356] 항체의 생물리학적, 발현 및/또는 안정성 특성을 개선시키기 위해 후속 조작을 위해 항-TREM2 항체의 서브세트를 선택하였다. 항체 10E3, 13E7, 4C5, 6E7, 5E3, 및 24G6의 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 잠재적 화학적 핫스팟(예를 들어, 아스파테이트 이성질체화, 아스파라긴 탈아미드화 및 트립토판 산화) 및 공분산 위반에 대해 분석하였다. 공분산 위반의 정정은 항체의 열 안정성, 발현 및 생물리학적 특성을 개선시킬 수 있다(예를 들어, WO 2012/125495 참고). 하기 표 13-18은 6개의 항체 각각에 대한 서열 분석 결과를 요약하고, 항체들의 안정성, 발현 및/또는 생물리학적 특성을 개선시키기 위해 이루어질 수 있는 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 내의 특정 위치에서 특이적 돌연변이를 확인한다. 서열 내의 특정 영역(예를 들어, 프레임워크 영역 1, 2, 3, 또는 4(FR1, FR2, FR3, 또는 FR4) 또는 상보성 결정 영역 1, 2, 또는 3(CDR1, CDR2, 또는 CDR3)도 표시된다.

[0357] [표 13]

10E3 항체의 조작된 변이체

10E3 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 54)</b>				
64	FR3	공분산 위반	V	G, A
79	FR3	공분산 위반	Q	E, D
80	FR3	공분산 위반	S	P, A
85	FR3	공분산 위반	F	V, L, A, D, I, L, M, T
94	CDR3	잠재적인 트립토판 산화 부위	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q
100	FR4	공분산 위반	P	R, Q, G
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 117)</b>				
19	FR1	공분산 위반	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, NS, DQ, TS, DV
57-58	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DI	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	잠재적인 트립토판 산화 부위	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

[0358]

[0359] [표 14]

13E7 항체의 조작된 변이체

13E7 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 55)</b>				
64	FR3	공분산 위반	V	G, A
79	FR3	공분산 위반	Q	E, D
80	FR3	공분산 위반	S	P, A
94	CDR3	잠재적인 트립토판 산화 부위	W	F, Y, S, T, A, H, I, Q
100	FR4	공분산 위반	P	R, Q, G
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 118)</b>				
19	FR1	공분산 위반	M	K, R, T, E, N, Q
55-56	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, NS, TS, DV
57-58	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DT	ST, ET, DA, DV, QT
104	CDR3	잠재적인 트립토판 산화 부위	W	F, Y, T, S, A, H, I, Q

[0360]

[0361] [표 15]

4C5 항체의 조작된 변이체

4C5 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 60)</b>				
60	FR3	공분산 위반	L	S, P, D, A
92-93	CDR3	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DN, DQ, TS, NS, DV
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 123)</b>				
27	FR1	공분산 위반	H	Y, D, F, N
55-56	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DT	ST, ET, DA, DV, QT
105-106	CDR3	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

[0362]

[0363] [표 16]

6E7 항체의 조작된 변이체

6E7 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 61)</b>				
56-57	CDR2/FR3 경계	잠재적인 탈아미드화 부위	NG	SG, TG, QG, NA, EG, NV
92-93	CDR3	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DN, DQ, DV, TS, NS
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 124)</b>				
55-56	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS
57-58	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DT	ST, ET, DA, DV, QT
105-106	CDR3	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, DV, TS, NS, GT

[0364]

[0365] [표 17]

5E3 항체의 조작된 변이체

5E3 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 62)</b>				
36	FR2	퀀센서스 위반	F	Y
46	FR2	공분산 위반	S	L, R, V, F
61	FR3	퀀센서스 위반	K	R
100	FR4	공분산 위반	P	Q, G, R
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 125)</b>				
43	FR2	공분산 위반	L	Q, K, H
76	FR3	공분산 위반	I	T
85	FR3	공분산 위반	R	S, G, N, D
99-100	CDR3	잠재적인 이성질체화 부위	DG	EG, DA, DY, DV, QG, SG, TG
116	FR4	공분산 위반	T	L, M, P, R

[0366]

[0367] [표 18]

24G6 항체의 조작된 변이체

24G6 VL 서열 또는 VH 서열내 위치	영역	핫 스팟	모체 아미노산	아미노산 치환
<b>경쇄 가변 서열(서열 번호: 52)</b>				
91	FR3	공분산 위반	F	V, I, T, L, D
<b>중쇄 가변 서열(서열 번호: 115)</b>				
62-63	CDR2	잠재적인 이성질체화 부위	DS	ES, QS, DA, DQ, TS, DV, NS

[0368]

[0369] [표 19]

조작된 항체의 예시적인 가변 영역 아미노산 서열

Ab ID.	LC 가변 영역 서열	HC 가변 영역 서열
24G6	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSS	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC
(SST28	QSVLYSSNKHFLAWYQKPGQPP	AASGFTFSSYAMSWVRQAPGK
347 및	KLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT	GLEWVSAISGSGGSTYYAESVK
SST20	DFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYST	GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
4812)	PLTFGGGTKVEIK (서열 번호: 326)	AEDTAVYYCAKAYTPMAFFDY

[0370]

		WGQGTLVTVSS (서열 번호: 327)
6E7 (SST29 857)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRAS QGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGTDFLTISSL QPEDFATYFCQADAFPRTFGQGTK LEIK (서열 번호: 328)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KSGYSFTSYWIAWVRQMPGK GLEWMGHIYPGDADARYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARQRTFYDSSDYF DYWGQGTLVTVSS (서열 번호:329)
13E7 (SST20 2443)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRAS QSVSSNLAWFQKPGQAPRLLIYGA STRATGIPARFSGSGTEFTLTISSL QPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTK VDIK (서열 번호: 330)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KSGYSFTSYWIGWVRQMPGK GLEWMGHIYPGDADARYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYFCARRRQGFIDALDF WGQGTLVTVSS (서열 번호: 331)
5E3 (SST29 825)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRAS QGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAA SSLQSGVPSRFSGSGTDFLTISSL QPEDFATYQCQYSTYPTFGQGTK VDIK (서열 번호: 332)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTGYYIHWRQAPGQ GLEWMGWINPYSGGTTSAQKF QGRVTMTRDTSTSSAYMELSR RSDDTAVYYCARDAGYLALYG TDVWGQGTLVTVSS (서열 번호:333)

[0371]

[0372]

[표 20]

조각된 항체의 예시적인 가변 뉴클레오타이드 서열

Ab ID.	LC 가변 영역	HC 가변 영역
24G6 (SST 2834 7 및 SST2)	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAG ACTCCCTGGCTGTGTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCC AGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCA ACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGA CCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCT	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCT TTAGCAGCTATGCCATGAGCT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA

[0373]

0481 2)	AAGCTGCTCATTACTGGGCATCTA CCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCG ATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT GCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTAT TACTGTCAGCAATATFATAGTACTCC GCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAA (서열 번호: 343)	AGGGACTGGAGTGGGTCTCAG CTATTAGTGGTGTGGTGGTA GCACATACTACGCAGAATCCG TGAAGGCCCGGTTTACCATCT CCAGAGACAATTCCAAGAACA CGCTGTATCTGCAAATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTATATTAAGTGTGCGAAGG CGTATACACCTATGGCATTCTT TGACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호: 344)
6E7 (SST 2985 7)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTCCACATCACTTGTGGGCG AGTCAAGGTATTAGCAGCTGGTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCAAGCTCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGCAGTGGATC TGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTG CAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGA CGCTTTCCTCGCACTTTTGGCCAGG GGACCAAGCTGGAGATCAAA (서열 번호: 345)	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAAGATCTCC TGTAAGGGTTCGGATACAGTT TTACCAGCTACTGGATCGCCTG GGTGCGCCAGATGCCCGGGAA AGGCCGAGGATGGATGGGGAT CATCTATCCTGGTGACGCTGAT GCCAGATACAGCCCGTCTTCC AAGGCCAGGTCACCATCTCAG CCGACAAGTCCATCAGACCG CCTACCTACAGTGGAGCAGCC TGAAGCCTCGGACACCGCCA TGTATTTCTGTGCGAGACAAA GGACGTTTTATTATGATAGTAG TGATTATTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTG TCCTCA (서열 번호: 346)
13E7 (SST)	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAG CCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGA AAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGAGCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAAGATCTCC

[0374]

2024 43)	AGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAG CCTGGTTCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGT GCTTCCACCAGGGCCACTGGTATTC CAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTC TGGGACAGAGTTCCTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAAT AATTTCCCTCCCACCTTCGGCCAAGG GACCAAAGTGGATATCAAA (서열 번호: 347)	TGTAAGGTTCTGGATACAGC TTTACCAGCTACTGGATCGGCT GGGTGCGCCAGATGCCCGGGA AAGGCCTGGAGTGGATGGGGA TCATCTATCTGGAGATGCTGA TGCCAGATACAGCCCGTCCTTC CAAGGCCAGGTCACCATCTCA GCCGACAAGTCCATCAGCACC GCCTACCTGCAGTGGAGCAGC CTGAAGGCCTCGGACACCGCC ATGTATTTCTGTGCGAGGCGG AGACAGGGGATCTTCGGTGAT GCTCTTGATTTCTGGGGCCAAG GGACATTGGTCACCGTGTCTTC A (서열 번호: 348)
5E3 (SST 2982 5)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAT CCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGA CAGAGTACCATCACTTGTGGGCG AGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAG CCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCTAAATCCCTGATCTATGCT GCATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTAGCGGCAGTGGATC TGGGACAGATTCCTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG CAACTTATTACTGCCAACAGTATAG TACTTACCCATTCACCTTCGGCCAAG GGACCAAAGTGGATATCAAA (서열 번호: 349)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCT GGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT GGGGCTCAGTGAAGGTGTCC TGCAAGGCTTCTGGATACACCT TCACCGGCTACTATATCCACTG GGTGCACAGGCCCTGGACA AGGGCTTGAGTGGATGGGATG GATCAACCCTTACAGTGGTGG CACAACCTCTGCACAGAAGTT TCAGGGCAGGGTCACCATGAC CAGGGACAGTCCACCAGCTC AGCCTACATGGAACGTGAGCAG GCTGAGATCTGACGACACGGC CGTGTATTACTGTGCGAGAGA TGCAGGCTACCTGGCCCTCTAC GGTACGGACGTCTGGGGCCAA GGGACCTTGGTCACCGTGTCTCCT CA (서열 번호: 350)

[0375]

[0376]

인간 IgG1 불변 영역에 대한 항체의 가변 영역을 형질전환하여, 인간 IgG2 항체로서 하이브리도마로부터 단리된 선별된 항-TREM2 항체를 인간 IgG1 항체 또는 인간 IgG1 항체의 당화 변이체(EU 넘버링에 따른 돌연변이 N297G, R292C, V302C)로 전환하였다. 실시예 2에 기재된 AlphaLISA pSyk 활성화 분석을 사용하여, IgG1-형 항체를 작용제 활성화에 대하여 평가하였다. 놀랍게도, IgG2 이소형으로부터 IgG1 이소형으로 상기 선별된 항체의 전환은 작용제 활성화의 부분 손실을 초래하였다(도 7).

[0377]

IgG2 항체의 힌지 영역에서 이황화 결합의 독특한 배열은 특정 항암 항체에 대해 향상된 자극 활성을 부여하는 것으로 보고되었다(White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015). 이러한 향상된 활성은 IgG1 항체의 CH1 및 힌지 영역을 IgG2 항체의 것들과 교환함으로써 IgG1-타입 항체로 전달될 수 있다(White *et al.*, 2015).

[0378]

IgG1 이소형으로 전환될 때 24G6, 6E7 및 5E3 항-TREM2 IgG2 항체의 작용제 활성이 향상되거나 유지될 수 있는지를 평가하기 위해, 각각의 24G6, 6E7 및 5E3 항체로부터의 중쇄 가변 영역 서열이 인간 IgG2 항체로부터의 CH1 및 힌지 영역을 암호화하는 서열 및 비당화 인간 IgG1 항체로부터의 Fc 영역(CH2 및 CH3 영역)을 암호화하는 서열로 프레임으로 삽입된 작제물을 제조하였다. 비당화된 인간 IgG1 항체 Fc 영역은 EU 넘버링에 따른 N297G, R292C, 및 V302C 돌연변이를 갖는 인간 IgG1z Fc 영역의 서열을 포함하였다(서열 번호 282).

[0379]

IgG1 항체의 CH1 및 힌지 영역을 IgG2 항체로부터의 영역들로 대체하는데 더하여, 힌지 및 CH1 영역내 특정 잔기에서 점 돌연변이를 실시하여, 항체를 특정 이황화 결합 구조로 로킹하였다. IgG2 항체의 힌지 및 CH1 영역에서의 이황화 결합이 서플링되어 상이한 구조적 이황화 이소형(IgG2A, IgG2B 및 IgG2A-B)을 생성할 수 있으며, 상기 상이한 이황화 이소형이 상이한 수준의 활성을 가질 수 있음이 보고되었다. 예를 들어, Dillon *et al.*, J. Biol. Chem., Vol. 283: 16206-16215; Martinez *et al.*, Biochemistry, Vol. 47: 7496-7508, 2008; and White *et al.*, Cancer Cell, Vol. 27: 138-148, 2015를 참고한다. 힌지-변형된 IgG1 항체를 IgG2B 이황화 구성으로

로킹하기 위해, 두 세트의 점 돌연변이가 이루어졌다: (1) Kabat 넘버링에 따른, 중쇄내 C127S 돌연변이(EU 넘버링에 따른 C131S) 및 (2) Kabat 넘버링에 따른, 중쇄내 C233S 돌연변이와 조합된 경쇄내 C214S 돌연변이(EU 넘버링에 따른 C214S 및 C220S). 예를 들어, WO 2009/036209를 참고하며, 이는 그 전문이 본 명세서에 참고로 포함된다. 추가의 점 돌연변이를 함유하는 6E7 및 5E3 항체의 IgG2-형질 변형된 IgG1 버전은 모체 IgG2 분자로서 AlphaLISA pSyk 활성화 분석에서 동등하거나 우수한 작용제 활성을 나타낼 것으로 예상된다.

[0380] [표 21]

예시적인 항체의 경쇄 및 중쇄 아미노산 서열

Ab ID.		서열
24G6 (SST28347)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC DIVMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYCQYYSTPLTF GGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLES GGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAY TPMAFFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGYSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 335)
24G6 (SST204812)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC DIVMTQSPDSLAVSLGERA TINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRE SGVPDRFSGSGSGTDFLTITISLQAEDVAVYYCQYYSTPLTF GGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLS

[0381]

<b>Ab ID.</b>		시열
		KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (시열 번호: 334)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTY YAESVKGRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAY TPMAFFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNH YTQKLSLSPGK (시열 번호: 336)
6E7 (SST29857)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQADAFPRFTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (시열 번호: 337)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGHYPGDADAR YSPSFQGVVTSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARQRT FYDSSDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCC VECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEA LHNHYTQKLSLSPGK (시열 번호: 338)

[0382]

Ab ID.		서열
13E7 (SST202443)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGERA TLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVD IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 339)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGESL KISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIHYPGDADAR YSPSFQGVVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYFCARRRQ GIFGDALDFWQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 340)
5E3 (SST29825)	LC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQVQSGAEVKKPGASV TITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSTYPTFTFGQGTKVD IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호: 341)
	HC	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTGYYIHVWRQAPGQGLEWMGWINPYSGGT TSAQKFQGRVTMTRDITSTSSAYMELSRRLSDDTAVYYCARD AGYLALYGTDVWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKKCC VECPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT

[0383]

Ab ID.		서열
		VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 342)

[0384]

[0385] [표 22]

예시적인 항체의 경쇄 및 중쇄 뉴클레오타이드 서열

Ab ID.		서열
24G6 (SST28347)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCGTGATGAC CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACA GCTCCAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCT ACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCACTGGCAGCG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTAT AGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAACGAAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCCCTCTGTGT GTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAAGTA CAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (서열 번호: 351)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGTT GGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTA TGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGACTG GAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT

[0386]

Ab ID.		서열
		ACTACGCAGAATCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAGG CGTATACACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC CCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCC TGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTC.AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACG GCAGCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGCAA (서열 번호: 352)
24G6 (SST204812)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCGTGATGAC

[0387]

Ab ID.	서열
	CCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCT ACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTAT AGTACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGA TCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT (서열 번호: 351)
HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGTT GGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTA TGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTG GAGTGGGTGTGAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACAT ACTACGCAAGATCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATTTACTGTGCGAAGG CGTATAACCTATGGCATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGG AACCTGGTCAACCGTGTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCGCCAGCTCCAGGAGCACCTCCG AGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAACTCAGGCGCTCTG ACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCT

[0388]

Ab ID.	서열
	CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAG CGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCTG AACTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG GTCAAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACGGCAGCA CGTACCCTTGGTTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGA CTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCC CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAGAACCAGGTCAGCCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC AAGACCAGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTC TGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGCAA (서열 번호: 353)
6E7 (SST29857)	LC ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTT ACTTTTGTCAACAGGCTGACGCTTTCCTCGCACTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA

[0389]

Ab ID.	서열
	ATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAATTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (서열 번호: 354)
HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGC TACTGGATCGCCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCC TGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACGCTGATGC CAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCA GCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTACAGTGGAGCA GCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG ACAAAGGACGTTTTATTATGATAGTAGTGATTATTTGACT ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTACCGTGTCTCAGCCTC CACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCTGGCGCCAGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAA CTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAGCT GTCCTACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAGCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGT GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCACTCTTCT CTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCGG ACCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCA GTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCTCACCGTC

[0390]

Ab ID.		서열
		CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCACAGG TGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCCGGGCAA (서열 번호: 355)
13E7 (SST202443)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAAATAGTGATGAC GCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCA ACTTAGCCTGGTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGGTGTCTCCACCAGGGCCACTGGTATTC CAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCAC TCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCTGCAGGATAATAATTTCCCTCCACTTTCGGC CAAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAC TGCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACG CCTTCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGTC ACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (서열 번호: 356)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCGGGGAGTCTCT

[0391]

Ab ID.	서열
	GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGC TACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAGGCC TGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGATGCTGATGC CAGATACAGCCCGTCCCTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCA GCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCA GCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTTCTGTGCGAG GCGGAGACAGGGGATCTTCGGTGATGCTCTTGATTTCTGG GGCCAAGGGACATTGGTCACCGTGTCTCAGCCTCCACCA AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAG CACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAG GCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCC ACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTC TTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGC CACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGG AGCAGTACGGCAGCACGTACCGTTGCGTCAGCGTCCTCAC CGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAA GAACCAGGTCAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACT CCGACGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG

[0392]

Ab ID.		시열
		TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGGCAA (시열 번호: 357)
5E3 (SST29825)	LC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATT ATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA ATCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCC CATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAC TCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGCCAACAGTATAGTACTTACCCATTCACTTTCCGGC CAAGGGACC AAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAAC TGCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACG CCCTCCAAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (시열 번호: 358)
	HC	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGC TGCTGTGGCTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGT GCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG AAGGTGCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCCGGCT ACTATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCT TGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTTACAGTGGTGGCACA ACCTCTGCACAGAAGTTTACGGGCAGGGTCACCATGACCA GGGACACGTCCACCAGCTCAGCCTACATGGAAC TGAGCAG GCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGA GATGCAGGCTACCTGGCCCTTACGGTACGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCTTGGTCAACGTGTCTCAGCCTCCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCGCCAGCTCCAGGAGC

[0393]

Ab ID.	서열
	ACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAG CGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTA CAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAA CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGTCCACCGTGCCCA GCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTCCC CCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGITCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGTGCGAGGAGCAGTACG GCAGCACGTACCGTTGCGTCAAGCGTCTCACCGTCTGCA CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG CTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGCAAA (서열 번호: 359)

[0394]

[0395]

[0396]

**실시예 8. 작용제 항-TREM2 항체의 친화도 조절**

인간 TREM2에 대한 증가된 또는 감소된 친화도를 갖는 항체 변이체를 생성하기 위해, 효모-표시된 Fab 라이브러리의 형광-활성화된 세포 분류(FACS)를 사용하여 6E7 작용제 항-TREM2 모노클로날 항체의 친화도 조절을 수행하였다. 편향없는 라이브러리 구축 전략이 사용되었으며, 각 경쇄 및 중쇄 CDR의 모든 아미노산 잔기에 대해 NNK 포화 돌연변이 유발을 완료하여, 점 돌연변이를 생성하였다. 각각의 CDR에 대해 별개의 Fab 라이브러리가 생성되었다. 6개의 효모-표시된 Fab 라이브러리를 개별적으로 분류하고 FACS를 사용하여 인간 TREM2에 대한 결합이 개선되고 감소된 변이체를 스크리닝하였다. CDR 및 사슬 서플링을 통해 결합-풍부 돌연변이를 조합한 이차 라이브러리도 구축, 분류 및 스크리닝하였다. 6E7 변이체에 대한 유세포분석 스크리닝 데이터는 하기 표 19에 제시되어 있다. 6E7 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 지시된 영역에서 점 돌연변이의 아미노산 위치는 6E7 중쇄 가변 영역 서열(서열 번호 124) 및 6E7 경쇄 가변 영역 서열(서열 번호 61)에 대해 넘버링된다. 추가 평가 및 특성 분석을 위해 22개의 변이체를 선택하였다. 6E7 항체에 비해 개선된 결합 친화도를 갖는 선별된 변이체에 대한 완전 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 관련 CDR이 표 2A 및 2B에 제공되는 반면, 6E7 항체에 비해 감소된 결합 친화도를 갖는 선별 변이체에 대한 완전 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열 및 관련 CDR이 표 3A 및 3B에 제공된다.

[0397] [표 23]

6E7 항체 친화도 조절 변이체

변이체 Ab ID	6E7 VH 서열(서열 번호: 124)에 대한 치환			6E7 VL 서열(서열 번호: 61)에 대한 치환			결합 신포(6E7 모체 항체에 대한 배수)			
	HC FR1-CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	제1 스크린 110 nM 또는 10nM <sup>a</sup>	제2 스크린 2 nM	제2 스크린 10 nM	제2 스크린 100 nM
V1	Y32S		Q99S		Q55T	F94Y	1.68	1.29	1.92	
V2	Y27S	S56G	Q99S		L54R	S93R	2.55	2.23	2.90	
V3	T30A	G66D	Q99G		L54R	S93R	1.97	1.95	2.24	
V4	T30G	Y60V	Q99S		S53R	F94Y	6.00	5.88	5.51	
V5		I50T				F94H	2.73	1.25	2.84	
V6	Y32M						0.20*			0.56
V7	Y32E						0.11*			0.32
V8		R59K					0.28*			0.77
V9			T101G				0.67*			0.54
V10					A50S		0.76*			0.70
V11						D92A	0.79*			0.42
V12	S28E	T58V	Q99G		N56R		2.29	1.04	2.58	
V13	T30G	P62A	Q99G		N56G	F94M	1.31	1.15	1.35	
V14	T30G	S56Q	Q99G		S53R		4.71	2.57	4.64	
V15	T30A	I50T	Q99S		S53W	F94Y	5.23	4.72	4.78	

[0398]

변이체 Ab ID	6E7 VH 서열(서열 번호: 124)에 대한 치환			6E7 VL 서열(서열 번호: 61)에 대한 치환			결합 신포(6E7 모체 항체에 대한 배수)			
	HC FR1-CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	제1 스크린 110 nM 또는 10nM <sup>a</sup>	제2 스크린 2 nM	제2 스크린 10 nM	제2 스크린 100 nM
V16	F29M	S56G	Q99S		S53N		4.01	3.57	4.04	
V17	T30G		Q99S		L54R	F94S	5.37	4.22	5.51	
V18	W33H						0.17*			0.42
V19	Y32S						0.59*			0.48
V20		I50R					0.18*			0.52
V21			Y109F				0.76*			0.68
V22					A50R		0.30*			0.71
V23						R96L	0.40*			0.40
V24		T58V	Q99S		N56K	R96H	2.64	1.42	2.90	
V25	T30G	I50L	Q99S		Q55A	F94M	4.23	3.15	4.70	
V26	A35G	I50T	F102M, Y112A		N56R	F94Y	3.57	2.83	3.47	
V27		S61A	Q99S		N56R		5.50	5.67	5.69	
V28	T30Q	I50T	Y103F		N56S	F94L	3.08	2.63	3.61	
V29	T30K						1.53	0.84	1.67	
V30	Y27S						0.79*			0.72
V31		D57E					0.61*			0.73
V32		P62N					0.82*			0.89
V33			Y104G				0.23*			0.34
V34					N56D		0.34*			1.02
V35						D92Y	0.21*			0.29
V36	I34L		Q99S		L54R	F94Y	3.38	4.00	3.44	
V37	F29H	Q65A	Q99S		N56W	F94Y	3.46	3.69	3.49	
V38	T30G	T58V			L54R	F94H	4.34	3.44	4.36	
V39	T30G	S61N	Q99G		Q55V	F94S	6.15	5.11	5.81	
V40	T30G	T58V	F110S		N56L	S93R	4.48	3.41	4.16	
V41		I50T					1.74	0.58	1.72	
V42	Y32A						0.45*			0.41
V43		D57G					0.20*			0.33
V44		G54S					0.65*			0.52
V45					W32F		0.43*			0.53
V46					S53T		0.83*			0.96
V47						R96M	0.42*			0.47
V48	T30G	T58V	Q99M		N56T	F94L	2.42	2.30	2.54	
V49	T30N	I50T, Y60L	Q99S		L54R	F94Y	6.51	5.02	6.58	

[0399]

변이체 Ab ID	6E7 VII 서열(서열 번호: 124)에 대한 치환			6E7 VI 서열(서열 번호: 61)에 대한 치환			결합 신포(6E7 모체 항체에 대한 배수)			
	HC FR1- CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	제1 스크린 110 nM 또는 10nM <sup>a</sup>	제2 스크린 2 nM	제2 스크린 10 nM	제2 스크린 100 nM
V50	T30G	I50V	F110L		L54R	F94L	4.10	3.39	4.16	
V51		T58V	Q99G, Y112N		L54R		2.81	1.83	3.18	
V52	T30E		Q99G		N56R	S93R	3.00	1.78	3.09	
V53		S63H					1.25	0.66	1.17	
V54	Y32Q						0.55*			0.54
V55		R59I, F64H					0.24*			0.66
V56		S61Q					0.23*			0.59
V57				R24A			0.84*			0.85
V58					A50K		0.28*			0.68
V59						Q89M	0.19*			0.60
V60	S28H	T58V	F110S		N56R	Q89G	3.26	3.35	3.63	
V61	T30S	S61N	Q99G		Q55V	F94L	5.08	3.63	5.22	
V62	T30G	S61A	D108G		N56R	Q89G	2.49	1.87	2.89	
V63	T30R		Q99S		N56R	S93R	3.76	4.91	3.71	
V64	T30Q		Q99G		Q55A	F94Y	5.41	4.88	5.48	
V65			Q99S				2.05	1.29	2.75	
V66	Y27T						0.25*			0.74
V67		I50M					0.80*			0.84
V68			Y103R				0.44*			0.43
V69				W32Y			0.41*			0.40
V70					S52G		0.79*			0.84
V71						F94E	0.37*			0.48
V72	A35G		Q99G		Q55V	F94Y	3.64	2.50	4.01	
V73	T30G	S63G	Q99G		L54R	F94Y	5.12	4.17	5.44	
V74	T30A	T58V	Q99G		N56L		3.94	2.54	4.01	
V75			Q99G		N56A	F94Y	4.64	3.74	4.52	
V76	T30G	S63E	F110S		N56K		4.57	4.34	4.93	
V77					L54R		1.43	0.83	1.38	
V78	S28R						0.86*			1.11
V79		R59N					0.70*			0.52
V80			T101N				0.59*			0.50
V81				W32L			0.17*			0.23
V82					A51G		0.30*			0.79
V83						D92V	0.20*			0.29

변이체 Ab ID	6E7 VII 서열(서열 번호: 124)에 대한 치환			6E7 VI 서열(서열 번호: 61)에 대한 치환			결합 신포(6E7 모체 항체에 대한 배수)			
	HC FR1- CDR1	HC CDR2	HC CDR3	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3	제1 스크린 110 nM 또는 10nM <sup>a</sup>	제2 스크린 2 nM	제2 스크린 10 nM	제2 스크린 100 nM
V84	S28G		F110S		A50G		1.44	1.45	1.62	
V85	T30R	I50T	Q99S		L54R		5.41	5.41	5.37	
V86	T30G, I34L	Q65E	Q99S		L54R		4.80	5.17	5.02	
V87	T30R	T58V, S63D	Q99S		N56W		3.84	4.86	3.93	
V88	T30G				S53R, N56R	F94S	4.92	5.57	5.30	
V89						F94H	1.33	0.94	1.46	
V90	Y32E			S31R			0.33*			0.36
V91		G54D					0.25*			0.61
V92			Y103H				0.22*			0.65
V93				S31G			0.35*			1.05
V94					S52A		0.31*			0.87

\* \*로 표시된 결합 신포 값은 110 nM Ab 농도로 얻은 반면, 쉼표의 나머지 값은 10 nM Ab 농도로 얻음

[0400] 실시예 9. 작용제 항-TREM2 항체에 의한 대식세포 및 미세아교 세포 생존 결함의 구제

[0403] 인간 TREM2의 R47H 변이체는 후기-발병 알츠하이머병에 대한 위험 증가와 관련이 있다(Jonsson *et al.*, New England Journal of Medicine, Vol. 368: 107-116, 2013). 추가적인 조절 요소를 교란시키지 않으면서 Trem2 유전자를 특이적으로 표적화하기 위해, 유전자-편집 기반 접근법을 사용하여 Trem2<sup>-/-</sup> 또는 Trem2<sup>R47H</sup> 마우스를 생

성하였다.  $Trem2^{-/-}$  균주는  $Trem2$  유전자의 엑손 1에서 5bp 또는 11bp 결실을 조작함으로써 생성되었으며,  $Trem2^{R47H}$  균주는 인간 변이체와 유사한 마우스  $Trem2$  유전자내 잔기 47에서 점 돌연변이를 조작함으로써 생성되었다.  $Trem2^{-/-}$  및  $Trem2^{R47H}$  마우스로부터의 뇌 균질액의 상세한 qPCR 분석은  $Trem^{R47H}$  마우스에 대한 야생형 연령-일치 대조군과 비교가능한 녹아웃 및  $Trem2$  발현에서 유전자 손실을 확인시켜주었다(데이터는 나타내지 않음). 야생형,  $Trem2^{-/-}$  또는  $Trem2^{R47H}$  마우스에서 기초 또는 LPS 자극된 조건하에, 유전자좌의 다른  $TREM$  유전자 ( $Trem1$ ,  $TremL1$ , 및  $TremL2$ )에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[0404]

골수 세포에 대한  $TREM2$  변화의 효과를 이해하기 위해,  $TREM2^{-/-}$  골수 유래 대식세포(BMDMs) 및 성체 및 신생아 미세아교 세포의 특성을 CSF-1의 제한 조건에서 야생형 대식세포 및 미세아교 세포와 비교하였다. 낮은 수준의 CSF-1에서 생존 결핍으로 고통받는  $TREM2^{-/-}$  미세아교 세포 및 대식세포에 대한 최근의 연구와 일관되게(Wang *et al.*, Cell, Vol. 160; 1061-1071, 2015; Wu *et al.*, Journal of Experimental Medicine, Vol. 212; 681-697, 2015), 본 발명의  $TREM2^{-/-}$  마우스로부터 단리된 BMDM 및 미세아교 세포의 생존 감소가 관찰되어, 이들이 다른  $TREM2^{-/-}$  모델에서 보고된  $TREM2$ -의존적 거동을 나타냄을 확인시켜주었다(도 8a~8c). R47H 돌연변이가 또한 철회된 조건에서 생존하는 골수 세포의 능력에 영향을 미치는지를 결정하기 위해,  $TREM2^{R47H}$  BMDMs 및 미세아교 세포에 대해 유사한 연구를 수행하였다. 흥미롭게도,  $TREM2^{R47H}$  BMDM 및 미세아교 세포는 또한  $TREM2^{-/-}$  BMDM 및 미세아교 세포와 매우 유사한 배양 조건하에 더 나쁜 생존율을 나타냈다(도 8d~8f). 그러나,  $TREM2^{R47H}$  BMDM 및 미세아교 세포의 생존 결함은  $TREM2^{-/-}$  BMDM 및 미세아교 세포의 생존 결함보다 덜 두드러졌다.  $TREM2^{R47H}$  및  $TREM2^{-/-}$  골수 세포 둘다의 생존에 대한 유전자 용량-의존적 효과가 또한 관찰되었으며, 이 효과는 변이체 세포와 비교하여 녹아웃 세포에서 훨씬 더 두드러졌다(데이터는 나타내지 않음).  $TREM2^{R47H}$  대식세포 표현형이  $TREM2^{-/-}$  대식세포와 동일한 경향을 따르는 반면, 야생형 및  $TREM2^{R47H}$  BMDM은 유사한 수준의 표면  $TREM2$  발현을 갖는 것으로 나타났다기 때문에 표현형은 R47H  $TREM2$ 의 세포 표면 발현의 감소에 의해 간단히 설명될 수 없다(데이터는 나타내지 않음). 전반적으로, 이들 실험의 결과는 유전자 녹아웃에 비해 덜 현저한 표현형을 갖더라도  $TREM2$  단백질의 손실을 모방하는 R47H 변이체에 대한 기능 손실을 지지한다.

[0405]

다음으로,  $TREM2$  활성화는  $TREM2^{R47H}$  BMDM에서 평가하였다. 상업적으로 입수가 가능한 랫트 항-인간/마우스  $TREM2$  항체(mAb17291; 랫트 IgG2b 클론 #237920, R&D Systems)는 웨스턴 블롯에 의해 측정될 때 R47H 및 야생형 BMDM 둘 다에서 pSyk 수준이 증가하였으며, 이 효과는 야생형 BMDM에서 보다 현저했다(도 9a). 항체는  $TREM2$ 의 특정 활성화를 지지하는  $TREM2^{-/-}$  대식세포에 영향을 미치지 않았다(도 9b). 대식세포에서  $TREM2$ /DAP12-매개된 Syk 신호전달의 활성화가 생존 감소를 포함하여 보다 많은 다운스트림 생물학적 표현형을 개선할 수 있는지를 결정하기 위해,  $TREM2^{R47H}$  BMDM을 항- $TREM2$  작용제 항체(mAb17291 항체) 또는 이소형 대조군으로 처리하고, Incucyte Xoom Imaging System을 사용하여 세포 합류를 모니터링하였다. 놀랍게도, 야생형 수준으로 거의 완전히 회복된 항- $TREM2$  작용제 항체로 대식세포가 처리될 때  $TREM2^{R47H}$  BMDM의 세포 생존 구제가 관찰되었다(도 10a~10c). 세포 생존의 현저한 증가는 라이브 타임-랩스 영상화(도 10a 및 10b) 및 종말점 세포 생존율(ATP 측정) 분석(도 10c) 모두에서 관찰되었다. BMDM이 이소형 대조군 항체로 처리될 때 세포 생존에서의 동등한 구제는 관찰되지 않았다(도 10a~10c). 동종접합성  $TREM2$  녹아웃 대식세포의 생존 증가는 관찰되지 않았으며, 그 효과는 항체에 의한  $TREM2$  활성화에 특이적임을 확인시켜 주었다(데이터는 나타내지 않음). 동일한 항- $TREM2$  작용제 항체로 처리한 경우, 성체  $TREM2^{R47H}$  미세아교 세포에 대해서도 유사한 세포 생존 구제가 관찰된 반면, 미세아교 세포가 이소형 대조군 항체로 처리된 경우 세포 생존의 동등한 구제는 관찰되지 않았다(도 10d).

[0406]

또한, Syk 신호전달을 활성화 시켰지만 상업적 항체와 경쟁하지 않는 항- $TREM2$  작용제 항체(항체 2)는 노령(18-개월령) 야생형 및 R47H 동물(도 10e 및 10f)로부터 수확된 대식세포의 생존을 촉진시킨 반면, 미세아교 세포가 이소형 대조군 항체로 처리될 때 세포 생존에서의 동등한 구제는 관찰되지 않았다(도 10e 및 10f).

[0407]

야생형,  $TREM2$  녹아웃 및  $TREM2^{R47H}$  골수성 세포의 이동에 대한 항- $TREM2$  작용제 항체 처리의 효과를 평가하기 위해, 상이한 유전자형 각각의 마우스로부터 단리된 골수 유래 대식세포를 이동 분석에서 평가하였다.  $TREM2^{+/+}$ ,

TREM2<sup>R47H</sup> 및 TREM2<sup>-/-</sup> 마우스로부터 5일차 BMDM을 수확하고, 50 ng/ml M-CSF가 보충된 완전 RPMI 배지에서 Radius™ 96-웰 이동 분석 플레이트(Cell Biolabs)에 시딩하였다. 세포를 항-TREM2 작용제 항체(항체 1 또는 항체 2), 이소형 대조군 항체, 또는 비히클로 24시간 동안 처리하였다. 제조사의 프로토콜에 따라 다음날 세포를 세척하여 생체적합성 겔 층을 제거하고 세포가 없는 영역을 이동을 위해 노출시켰다. 상기와 같이 50 ng/ml M-CSF 및 항-TREM2 작용제 항체, 이소형 대조군 항체, 또는 비히클 대조군이 보충된 신선한 성장 배지로 배지를 교체하였다. Incucyte Zoom Imaging System을 사용하여 세포 함류를 모니터링하고 데이터를 함류 백분율로 표시했다. 흥미롭게도, 항체 1에 의한 처리는 야생형 대식세포(TREM2<sup>+/+</sup>)에 미치는 영향을 최소화하고(도 11a) 녹아웃 마우스로부터의 대식세포(TREM2<sup>-/-</sup>)에 영향을 미치지 않으면서(도 11c), TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포의 증식/이동을 작지만 통계적으로 유의하게 감소시켰다(도 11b). 항체 2에 의한 처리는 야생형(TREM2<sup>+/+</sup>) 또는 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포에서의 이동에 영향을 미치지 않았다(도 11d 및 11e).

[0408] 분자 수준에서, 대식세포 이동에서의 이러한 감소는 항-TREM2 작용제 항체 처리(리포폴리사카라이드로 처리하거나 처리하지 않음)시 TREM2<sup>R47H</sup> 및 야생형 대식세포에서 세포 표면 FLT1의 감소에 의해 반영되었지만, 다른 케모카인/케모카인 수용체(예를 들어, CCR5)에서 유의미한 차이가 없음이 연구를 위해 선택된 시점에 주목되었다(데이터는 나타내지 않음). 항체에 의한 약리학적 조작뿐만 아니라 상이한 유전자형에 걸친 이동과 FLT1 사이의 일관된 상관 관계는 TREM2와 FLT1 사이의 흥미로운 신규 연결을 말하며, 이는 추가 조사가 필요할 것이다. TREM2/DAP12 신호전달을 근접하게 활성화시키는 항체가 생존 및 이동에 반대 효과를 줄 수 있다는 관찰도 마찬가지로 흥미로우며; 상이한 항체(결합하는 위치 및 내인성 리간드와 어떻게 상호작용하는지에 따라 다름)는 다른 근위 및 원위 활성 프로파일을 가질 수 있다.

[0409] 이들 실험의 결과는 TREM2/DAP12 신호전달을 활성화시킬 수 있는 항체가 TREM2에서의 기능 손실 돌연변이로 인한 대식세포 및 미세아교 세포의 생존을 결함을 구제할 수 있음을 입증한다. 결과는 TREM2를 활성화시키고 대식세포/미세아교 세포 활성을 증가시킬 수 있는 작용제 항체가 알츠하이머병 및 TREM2 기능 상실과 관련된 다른 병태에서 치료적일 수 있음을 시사한다.

[0410] **실시예 10. 대식세포에서 작용제 항-TREM2 항체에 의한 유전자 조절**

[0411] 전사체 수준에서 실시예 9에 기재된 TREM2<sup>-/-</sup> 및 TREM2<sup>R47H</sup> 마우스로부터 유래된 대식세포의 표현형 변화의 기초를 이해하기 위해, CSF-1의 제한 조건하에 7일에 야생형, TREM2<sup>-/-</sup> 및 TREM2<sup>R47H</sup> 대식세포를 비교하여 RNA-Seq 분석을 수행하였다. 7일차 BMDM을 수확하고, 제조사의 프로토콜에 따라 Rneasy Mini Kit(Qiagen)를 사용하여 전체 RNA를 단리했다.

[0412] 골수-유래된 생체의 대식세포로부터 정제된 1-2 µg의 총 RNA를 Illumina Truseq RNA 샘플 제조 키트(Illumina, San Diego, CA)에 기초한 변형된 프로토콜 및 가닥-특이적 RNA-Seq에 대한 공개된 방법을 사용하여 cDNA 라이브러리 제조에 사용하였다(Perkins, T. T. *et al.*, PLoS genetics, Vol. 5: e1000569, 2009; Parkhomchuk, D. *et al.* Nucleic acids research, Vol. 37: e123, 2009). 폴리-A 선택, 단편화 및 프라이밍 후, RNaseOut(Life Technologies, Carlsbad, CA) 및 악티노마이신-D(MP Biomedicals, Santa Ana, Ca)의 존재하에 제1 가닥 cDNA 합성을 위해 역전사를 수행하였다. 상업적 지시에 따라 AMPure RNAClean 비드(Beckman Coulter, Pasadena, CA)를 사용하여 상기 합성된 cDNA를 추가로 정제하였다. dTTP 대신 dUTP를 혼입하여 변형된 방법을 제조하여 2차 가닥 합성에 사용하였다(Perkins *et al.*, PLoS genetics, Vol. 5, e1000569, 2009; Parkhomchuk *et al.*, Nucleic Acids Research, Vol. 37, e123, 2009). AMPure XP 비드 정제(Beckman Coulter)후, Illumina에서 권장하는 표준 프로토콜에 따라 cDNA 라이브러리 생성을 위해 최종 수선, A-꼬리 및 인덱스 어댑터의 결합을 순차적으로 수행했다. Pippin Prep(SAGE Biosciences, Beverly, MA)을 사용한 라이브러리의 크기 선택 후, dUTP 함유 cDNA 가닥은 USER 효소(New England Biolabs, Ipswich, MA)의 소화에 의해 파괴되고, 가닥 특성 도입을 위한 PCR 농축 단계가 이어졌다. 세척 후, 풍부한 cDNA 라이브러리를 Agilent Bioanalyser에서 분석하고, Illumina HiSeq 플랫폼에 시퀀싱하기 전에 Quant-iT™ Pico-Green assays(Life Technologies)으로 정량화하였다. 각 라이브러리는 다운스트림 분석을 위해 적어도 3천5백만개의 75bp 쌍-말단 관독을 생성했다.

[0413] RNA-seq 시퀀싱 관독은 Omicsoft ArrayStudio 파이프라인(Omicsoft Inc., USA)에 내장된 OSA 정렬기(Hu *et al.*, Bioinformatics, Vol. 28: 1933-1934, 2012)를 사용하여 정렬하였다. 마우스 게놈 버전 GRCh38 및 UCSC 유전자 주석을 정렬 및 정량화에 사용하였다. RSEM에 기초한 유전자 및 전사 수준으로 정량화를 수행하였다(Li

*et al.*, BMC Bioinformatics, Vol. 12: 323, 2011). 표준화된 유전자 발현 수준은 백만 관독 당 킬로베이스 당 단편(FPKM)에 의해 계산된 다음, 변위치가 70 백분위 수에서 10으로 표준화(FPKQ)되었다.  $FPKQ \geq 1$ 에서 발현된 적어도 하나의 샘플을 갖는 유전자만이 하기 통계 분석에 사용되었다. 선택된 유전자로부터의 원시 관독 카운트는 음성 이항 분포에 따라 R 바이오컨덕터 패키지 DESeq2를 사용하여 비교하였다(Love *et al.*, Genome Biology, Vol. 15: 550, 2014). BH 보정된  $p < 0.05$  및 배수 변화  $\geq 1.5$  또는  $\leq 2/3$ 를 갖는 유전자를 유의하게 차별적으로 발현된 유전자로 선택하였다. 경로 분석은 Ingenuity 경로 분석(IPA, QIAGEN Redwood City, USA)을 사용하여 수행하였다.

[0414]  $TREM2^{-/-}$ ,  $TREM2^{R47H}$ , 및 야생형 대식세포에 걸쳐 관찰된 표현형의 중증도의 계조에 따라, 유사한 경향이 차등 조절된 전사체에서 관찰되었으며, 효과 크기는 야생형과  $TREM2^{-/-}$  대식세포 사이에 속하는  $TREM2^{-/-}$  대식세포 및  $TREM2^{R47H}$  대식세포에서 가장 컸다. 이러한 차등 조절은 qPCR에 의한 독립적인 실험에서 유전자의 서브셋에 대해 확인되었다(도 12a~12d). 경로 분석은 보체 경로, 지질 항상성 및 케모카인/수용체 및 이동 인자 사이에서 추정적으로 세포주기, 세포 생존, 세포 증식 및 노화에 의한 이동에 있어서  $TREM2$ 의 역할을 지적한다(데이터는 제시되지 않음).

[0415] 시간에 따른 전사 조절의 차이는 알츠하이머병과 관련된 일부 공지된 유전적 요인, 예컨대 *ApoE*(도 13a 및 13b), *Il-1a*와 같은 전-염증성 사이토카인(도 13c 및 13d), 및 *Cx3cr1*(도 13E 및 13F), *Ccl5*(도 13k 및 13l), *Ccl22*(도 13m 및 13n), *Ccr5*, *Ccr2*, 및 *Ccl3* 을 포함하는 케모카인/케모카인 수용체의 숙주 뿐만 아니라 *C1qa*(도 13i 및 13j) 및 *C3*(도 13o 및 13p)을 포함하는 보체 유전자를 포함하는 몇몇 유전자에 대한 qPCR에 의해 확인되었다. 각각의 경우에, 효과는  $TREM2^{R47H}$  대식세포와 비교하여  $TREM2^{-/-}$  대식세포에서 현저하게 두드러졌다. 처음으로,  $TREM2$ 와 프로-혈관형성 수용체인 수용체, *Vegfr1(Flt1)* 사이의 연결은  $TREM2^{-/-}$  및  $TREM2^{R47H}$  대식세포에서 *Flt1*의 감소와 함께 주목되었다(도 13g 및 13h). 또한,  $TREM2^{-/-}$  및  $TREM2^{R47H}$  대식세포 둘다에서 VEGF-a 증가는 결합에 이용가능한 수용체의 부족과 일치하는 것으로 관찰되었다(데이터는 나타내지 않음). 다수의 이동 인자의 감소는  $TREM2^{-/-}$  및  $TREM2^{R47H}$  대식세포의 이동/운동성을 감소시킨다(도 14a 및 14b). 최근의 연구는  $TREM2$  녹아웃에서 플라크 및 세포사멸성 세포 주변 영역에서 미세아교 세포의 수/이동이 감소된 것으로 보고하였다(Mazaheri *et al.*, EMBO reports, e201743922, 2017; Wang *et al.*, Cell, Vol. 160: 1061-1071, 2015).

[0416] RNA 서열 데이터와 일관되게,  $TREM2^{-/-}$  및  $TREM2^{R47H}$  대식세포로부터 분비된 케모카인 MCP-1/CCL2의 감소가 또한 관찰되었다(도 15a). 챌린지 조건에서  $TREM2^{R47H}$  대식세포에 의한 MCP-1/CCL2의 감소된 분비는 작용제 항-TREM2 항체(mAb17291 항체) 처리에 의해 회복될 수 있었다(도 15b). 골수 생존 향상과 함께 MCP-1/CCL2를 증폭시키는 작용제 항-TREM2 항체의 능력(실시에 9)은 주목할 만하며, 작용제 항체 처리에 의해 기능하는 골수성 세포의 상이한 측면에서 전반적인 개선을 지적한다. 또한,  $TREM2^{R47H}$  대식세포를 Abeta 올리고머로 처리한 경우, 작용제 항-TREM2 항체 처리시 더욱 강화된 MCP-1/CCL2 증가가 관찰되었다(데이터는 나타내지 않음).

[0417]  $TREM2^{R47H}$  대식세포의 작용제 항-TREM2 항체 처리는 또한, 유전자형의 효과와 반대 방향으로 유전자 발현을 조절하고 골수 세포 이동, 증식, 세포주기 및 생존의 조절에 관여하는 유전자를 포함하였다(도 16a 및 16b). 차등 조절된 유전자의 경로 분석은 DNA 복제, 세포주기 조절, 증식, 세포 사멸 및 케모카인/사이토카인 조절을 포함하는 챌린지 조건에서 골수 세포 생물학의 상이한 측면을 조절하는데 있어서  $TREM2$ 에 대한 추정적 역할을 나타낸다. 알츠하이머병 병인과 관련하여, 이러한 유전자이식 데이터는 기능 상실 변이체 또는 세포 표면에서의 발현 감소 형태의  $TREM2$ 의 결핍이 근본적인 증식/생존 결핍에 기여하여 플라크/세포사멸 세포의 식균 작용, 사이토카인 조절 또는 잠재적으로 신규한 장벽 기능과 관련하여 효율적으로 기능할 수 없는 후속적인 결과를 초래한다는 가설을 지지한다. 또한, CCL2 및 CCR2와 같은 이동성 케모카인의 분비 감소에 대한 직접적인 효과는 또한 대식세포/미세아교 세포의 세포사멸 세포 및 플라크를 향해 효율적으로 이동하는 능력을 감소시킬 것이며, 질병 과정 초기에 플라크 부담을 증가시키는데 더욱 기여할 수 있다. 근위부 신호전달을 촉진하여 생존을 결함을 구제하고 케모카인 수준을 회복시키는 항체의 능력은 근위부 기능과 보다 원위부 생물학 사이의 상관 관계를 우아하게 입증하고 대식세포/미세아교 세포 활동을 잠재적으로 촉진하고 질병을 개선할 수 있는 치료적 항체 전략을 강력하게 지지한다.

[0418] 실시예 11. 다발성 경화증의 EAE 모델에서 작용제 항-TREM2 항체의 효능

[0419] 다발성 경화증의 증상 및/또는 질병 진행을 개선시키는데 있어서 본 명세서에 기재된 작용제 항-TREM2 항체의 효능은 다발성 경화증의 실험적 자가면역 뇌염(EAE) 모델에서 평가된다. EAE는 이전에 Feinstein *et al.*, Ann. Neurol., Vol. 51: 694-702, 2002에 기재된 바와 같이, 미엘린 올리고덴드로사이트 당단백질(MOG) 및 백일해 독소에 의해 동물에서 유도된다. 간략하게는, 7~9주령 암컷 TREM2 야생형(C57BL/6 균주), TREM2<sup>-/-</sup> 및 TREM2<sup>R47H</sup> 마우스의 그룹에 4 mg/mL의 *마이코박테리움 투베르쿨로시스*(*Mycobacterium tuberculosis*) H37RA를 함유하는 완전 프로인트 아주반트에서 유화된 100 µg의 MOG 펩타이드 35-55(MEVGWYRSPFSRVVHLYRNGK(서열 번호 283))를 피하 주사하였다. 0일 및 2일째에 200 µL의 식염수에 200ng/마우스로 백일해 독소를 복강내 주사한다. 항-TREM2 항체(30 mg/kg 및 100 mg/kg)를 0일, 7일 및 14일째에 투여하여, 질병 진행의 다른 시점에서의 항체 치료 효과를 측정하였다. 가용성 TREM2, MCP-1/2, MIP1a 및 b, CCL2, CCR2 및 추가의 케모카인/사이토카인을 포함한 다수의 사이토카인 및 염증 종말점을 말초, CNS 및 CSF에서 측정하여, 항-TREM2 항체의 효과를 평가한다. 또한, 동물의 신경학적 손상은 하기와 같이 임상 점수에 의해 평가한다: 0, EAE의 임상적 징후 없음; 1, 꼬리 늘어짐; 2, 꼬리가 축 늘어지고, 비정상적인 걸음걸이(뒷다리의 운동실조 및/또는 마비); 3, 심한 뒷다리 마비; 4, 뒷몸으로 완전한 마비; 및 5, 빈사 또는 사망.

[0420] **실시예 12. 복막염 및 패혈증의 동물 모델에서 작용제 항-TREM2 항체의 효능**

[0421] 급성 염증 반응을 조절하는데 있어서 본 명세서에 기재된 작용제 항-TREM2 항체의 효과를 복막염 및 패혈증의 동물 모델에서 평가한다. *사카로마이세스 세레비시애*(*Saccharomyces cerevisiae*)로부터 유래된 다당류 세포벽 성분인, 자이 모산(Zyosan)은 복막염과 관련된 염증 반응을 재현하기 위해 동물의 복막강내로 주사될 수 있다 (Cash *et al.*, Methods in Enzymology, Vol. 461: 379-396, 2009 참고). 항-TREM2 항체(20 mg/kg), 이소형 대조군 항체, 또는 비히클을 투여한 후, 동시에 또는 24시간에 자이모산(1 mg/kg)을 복강내 투여한다. 혈장, CSF, CNS 및 복막 세척액 및 대식세포를 처리 후 4시간 및 24시간에 수집한다. 가용성 TREM2, MCP-1/2, MIP1a 및 b, CCL2, CCR2 및 추가의 케모카인/사이토카인뿐만 아니라 다른 골수성 세포 유형의 정량적 평가를 포함한 다수의 사이토카인 및 염증 종말점을 말초, CNS 및 CSF에서 측정하여, 염증 반응에 대한 항-TREM2 항체의 효과를 평가한다.

[0422] 별도의 일련의 실험에서, 그람 음성 박테리아 패혈증의 지질다당류(LPS) 모델에서 작용제 항-TREM2 항체의 효과를 평가한다. 항-TREM2 항체(20 mg/kg), 이소형 대조군 항체, 또는 비히클을 투여한 후, 24시간에 LPS(1 mg/kg)를 복강내 투여한다. 혈장, CSF 및 CNS 샘플을 처리 후 4시간 및 24시간에 수집한다. 가용성 TREM2, MCP-1/2, MIP1a 및 b, CCL2, CCR2 및 추가의 케모카인/사이토카인뿐만 아니라 다른 골수성 세포 유형의 정량적 평가를 포함한 다수의 사이토카인 및 염증 종말점을 말초, CNS 및 CSF에서 측정하여, 염증 반응에 대한 항-TREM2 항체의 효과를 평가한다.

[0423] **실시예 13. 항-TREM2 항체의 에피토프 맵핑**

[0424] *항-TREM2 항체의 에피토프 맵핑을 위한 면역블롯 방법*

[0425] 인간 가용성 Trem2에 대한 PepSpot 펩타이드(JPT Peptide Technologies)는 전체 세포의 도메인(히스티딘 21에서 시작)을 덮도록 설계되어, 셀룰로스 막 당 총 80개의 pepspot에 대하여, 추가의 6개의 대조군 펩타이드를 포함하는 74 x 10개의 단량체 선형 펩타이드를 생성한다. 10 mer 펩타이드 서열은 2개의 아미노산으로 단백질을 따라 걸어서 선택되어 8개의 아미노산이 겹쳤다. 막을 부드럽게 진탕하면서 10분 동안 실온에서 40 ml의 100% 메탄올로 세척한 후, 즉시 10분 동안 각각 40 ml TBST(TBS + 0.05% Tween 20)로 3회 세척하였다. 막을 희석되지 않은 LICOR 차단 완충액(Odyssey® Blocking Buffer 927-40000)과 함께 부드럽게 진탕하면서 실온에서 밤새 차단하고, 1 µg/ml 24G6(PL-52705, Lot 날짜 2.24.2017, [hu 항-<huTrem2> 21-191\_24G6 VK4(1-242) VL]::huKLC-CL + [hu 항-<huTrem2> 21-191\_24G6 VH3(1-471) VH]::huG1zSEFL2-2(모노클로날 항체), iPS:536553, Ss-28346)와 함께 1% Tween 20을 함유하는 Licor 차단 완충액에서 4°C에서 밤새 부드럽게 진탕하면서 인큐베이션하였다. 다음 날, 블롯을 TBST 완충액(Tris 완충 식염수 + 0.05% Tween 20)으로 15분간 각각 4X 세척하고, 1% Tween 20 및 0.1% SDS를 갖는 Licor 차단 완충액 중 1:20,000 희석에서 2차 항체(Licor cat # 925-32232 IRDye® 800CW 염소 항-인간 Lot# C70419-05)로 프로빙하였다. 블롯을 부드럽게 진탕하면서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 빛으로부터 보호한 다음, TBST에서 추가로 4회 세척하고 실온에서 1시간 동안 건조시켰다. 웨스턴 블롯은 Licor 오디세이 적외선 형광 이미지를 사용하여 800 채널에서 스캔하였다.

[0426] *항-TREM2 항체의 에피토프 맵핑을 위한 MSD 방법*

[0427] 펩타이드(이전에 기술된 바와 같이 설계된 서열)를 인간 가용성 Trem2에 대한 N-말단(Sigma)상의 비오티인과 함께

합성하고 100% DMSO에서 20 mg/ml로 표준화하였다. MSD GOLD 96-웰 스포트 스트렙타비딘 SECTOR 플레이트 (MSD#L45SA)를 웰 당 총 부피 50  $\mu$ l의 2X PBS(-ca/-mg) pH 7.8-7.9에서 5  $\mu$ g/ml의 비오틴화된 펩타이드로 코팅하고, 부드럽게 진탕하면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 플레이트를 자동 플레이트 와셔를 사용하여 웰당 150  $\mu$ l의 TBST 완충액(Tris 완충 식염수 + 0.05% Tween-20, pH 7.2)으로 3X 세척하였다. 모노클로날 항체 24G6.1(PL-51585 Lot 날짜 12/9/2016, hu 항- $\alpha$ huTrem2) IgG2를 검출 시약으로서 작용하기 위해 제조사의 SOP에 따라 MSD 설포-태그로 표지하였고, 웰 당 총 부피 25  $\mu$ l의 MSD 희석제 100(#R50AA-3)에서 1  $\mu$ g/ml로 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 부드럽게 진탕하면서 인큐베이션한 다음, 자동 플레이트 와셔를 사용하여 웰 당 150  $\mu$ l의 TBST 완충액(Tris 완충 식염수 + 0.05% Tween-20, pH 7.2)으로 3X 세척하고, 추가로 3회 뒤집고 세척하였다. MSD 판독 완충액 T + 계면활성제 4x 스톱(#R92TC-3)은 H2O로 1X 희석하고, 웰 당 150  $\mu$ l 총 부피를 첨가하여 제조하였다. 플레이트를 MSD Sector 6000 판독기에서 즉시 판독하였다.

[0428] **결과**

[0429] 24G6 항체는 하기 펩타이드(HRDAGDLWFP(서열 번호 360), AGDLWFPGE(서열 번호 361) 및 GDLWFPGESE(서열 번호 362))에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 이는 24G6이 TREM2에서 하기 펩타이드(HRDAGDLWFPGESE(서열 번호 363))를 인식했다는 데이터를 제공하였다. 약간 더 긴 펩타이드 PLDHRDAGDLWFPGESE(서열 번호 364)의 알라닌 스캐닝을 또한 수행하여, 주요 접촉 부위를 확인하였다. 24G6은 2개의 알라닌 스캐닝 펩타이드(PLDHRDAGDLWFPGESE(서열 번호 365); PLDHRDAGDLWFPGESE(서열 번호 366)(밀출친 아미노산))에 거의 또는 전혀 결합하지 않는 것으로 나타났다. 이는 이러한 접촉이 이 펩타이드의 인식의 열쇠임을 시사한다. 이 연구는 이 항체에 의한 인간 TREM2의 인식을 위한 최소 펩타이드를 GDLWFP(서열 번호 367)로 정의하는 데 도움을 주었다. 이 항체는 또한 사이노몰구스 TREM2에 대한 더 낮은 친화도를 입증하였다. 상응하는 사이노 TREM2 서열을 함유하는 펩타이드에 대해 유사한 데이터가 관찰되었다. 다른 항-TREM2 항체(6E7, 5E3 및 13E7)의 경우, 기재된 방법을 사용하여 펩타이드에 피토프를 밝히는데 도움이 되는 특정 펩타이드는 확인되지 않았다.

[0430] **실시예 14. 미세아교 세포 상의 작용제 항-TREM2 항체의 말초 조절**

[0431] 글로벌 전사체에 대한 약리학 적 치료의 효과를 이해하기 위해, 본 발명의 작용제 TREM2 항체 중 하나의 효과가 없는 버전으로 투여된 WT 및 R47H TREM2 마우스로부터 단리된 CNS 상주 Cd11b + 세포에 대해 sc RNA-Seq 연구를 수행하였다. TREM2<sup>+/+</sup>, TREM2<sup>-/-</sup>, 및 TREM2<sup>R47H</sup> 수컷 B6 마우스(60~67일령)를 단일-세포 RNA-seq 연구에 사용하였다. 항-뮤린 TREM2 안정한 효과가 기능없는(SEFL) 항체 또는 항-인간Her 이소형 대조군에 의한 항체 처리를 5 ml/kg에서 30 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하였다. 급성 염증 모델에서, 항체-처리된 동물에게 5 ml/kg에서 5 mg/kg로 항체처리한 후 16시간에 LPS(<공급원>)를 복강내로 제공하고, LPS로 4시간 동안 자극하였다. 유전자형-일치, 연령-일치 및 성-일치된 한배새끼 대조군에서의 이소형 대조군 항체를 동시에 투여하였다.

[0432] CO2 질식 후 처리된 마우스로부터 뇌를 수확하고 표준 제조사의 프로토콜에 따라 마우스 및 랫트에 대한 Miltenyi 성체 뇌 해리 키트(Miltenyi Biotec 130-107-677)를 사용하여 조직을 해리시켰다. CD11b<sup>+</sup> 세포를 마이크로비드(Miltenyi Biotec 130-049-601)를 사용하여 양성 농축하고, 새로 제조된 빙냉 PBS + 0.04% BSA에서 2회 세척하고, >70% 생존율에서 500~1000 세포/u1로 신선한 PBS + 0.04% BSA에 재현탁하였다. 이전에 공개된 Miltenyi의 Cd11b 단리 키트를 사용하여 뇌를 수집하고 미세아교 세포를 단리했다. 10x Chromium 제조사의 가이드 라인에 따라 기재된 대로 NGS 라이브러리를 제조하였다. 역전사, 전체 cDNA 증폭 및 라이브러리 구축은 제조사의 프로토콜에 따라 수행하였다. V2 Chemistry(10x Genomics)가 포함된 Chromium 단일 세포 3' 키트를 사용하여 단일-세포 RNA 시퀀싱을 수행하였다. 농축된 CD11b+ 세포를 Chromium 단일 세포 칩 A(10x Genomics) 상에 로딩 및 캡슐화하여, 샘플 당 5,000개 세포의 세포 회수를 달성하였다. 세포 당 확인된 대략 2095개의 유전자 및 세포 당 xUMI에 의한 Keren-Shaul et al. 연구의 >2x의 시퀀싱 판독 깊이가 달성되었다. T-분포 확률론적 임베딩(t-SNE)을 적용하여, 단일 세포 유전자 발현 프로파일을 시각화하고, 세포를 dbscan 클러스터링을 사용하여 세포 유형으로 그룹화하였다.

[0433] 11개의 별개의 집단을 총체적으로 확인하였다. 가장 우성적인 세포 클러스터는 Trem2+, Tmem119+, P2ry12+, Hexb+, Lyz2- 유전자 시그니처에 의해 정의된 바와 같이 예상된 미세아교 세포였으며, 미세아교 세포는 모든 처리 그룹 및 유전자형에 걸쳐 분석된 총 세포 수의 60%를 차지한다. 자기 농축 후에도 지속되는 내피 세포, 성상 세포, NK 세포 및 올리고덴드로사이트의 작은 잔류 집단도 확인되었다. 우성적인 미세아교 세포 클러스터는 LPS 처리에 기초하여 보다 항상성 미세아교 세포 클러스터 및 활성화된 미세아교 세포 클러스터의 두 그룹으로 구분된다. LPS 활성화 상태 내에서, 유전자형 차이(WT 대 R47H) 및 WT 및 R47H 그룹 둘 다에서의 항체 처리의 더 미묘한 효과가 관찰되었다. 이러한 패턴은 미세아교 세포 클러스터만 조사할 때에도 지속되었다. 미세아교 세포

유전자의 특징 및 고전적인 침윤 마커를 지니는 추가의 더 작은 골수 세포 클러스터가 또한 주목되었다.

[0434] 미세아교 세포 클러스터에 대한 항체 처리의 신중한 분석은 항체 처리가 몇 가지 뚜렷한 생물학적 효과를 가짐을 나타내었다. 먼저, 항체 처리는 WT 및 R47H 미세아교 세포 둘다, WT 미세아교 세포 단독 및 R47H 미세아교 세포 단독에서 *Cx3cr1*, *Tmem119*, *Ctsd* 및 *P2ry12*를 포함하는 항상성 유전자의 수준을 높였다(도 17a, b 및 c). 둘째, 항체 처리는 *I11a*, *I11b*, *I127*, *I112b*, *Ccr7*, *Ccl2*, *Ccl3*, *Ccl4* 및 *Ccl5*를 포함하는 전-염증성 케모카인 및 사이토카인의 전사 수준을 감소시켰다(도 17d, e 및 f). 셋째, 항체 처리는 여러 DUSP(Src 키나제를 조절하는 포스파타제) 및 MAPK 신호전달 경로의 유전자를 포함하여 Syk 신호전달에 관여하는 여러 유전자를 조절하였다. 정상의 도전받지 않은 7주령 마우스로부터 단리된 WT 및 R47H 미세아교 세포 사이의 차이는 거의 관찰되지 않았다.

[0435] 고관되지 않은 상태의 WT와 R47H 미세아교 세포 간의 차이를 조사하고 항체 처리의 효과를 결정할 때, 본 발명자들은 LPS/항체 처리된 동물에서, 보다 전통적인 미세아교 세포 그룹과 클러스터된 세포의 약 15%가 R47H 유전자형으로부터 더 높은 표현으로 독특한 유전자 시그니처를 가짐을 관찰하였다. 신중한 분석 결과, 이들 세포는 항상성 미세아교 세포를 정의하는 데 사용되는 고전적인 마커인 *Trem2+*, *Tmem119+*, *Cx3cr1+* 및 *Hexb+*이기 때문에 상기 세포는 더 큰 미세아교 세포 그룹으로 클러스터링되었다는 것이 밝혀졌다. 그러나, 이들 세포는 또한 더 크고 더 고전적인 미세아교 세포 클러스터와 비교하여 WT 및 R47H 집단 둘다에서 *S100a8*, *Lcn2*, *S100a9*, *Camp*, *Hp*, *Cxcr2*, 및 *I11r2*와 같은 유전자가 농축되었다. 이 클러스터에서 우선적으로 발현된 최고의 유전자의 경로 분석을 수행했을 때, 본 발명자들은 이러한 적응이 단핵구 및 호중구 기능과 관련이 있음을 발견했다(도 18a 및 b). 이 침윤/미생물 세포 그룹은 또한 WT 및 R47H KI 둘다, WT 단독 및 R47HKi 단독 마우스로부터의 전-염증성 케모카인 및 사이토카인의 하향 조절에 의한 항체 처리에 반응하였다(도 18c, d 및 e).

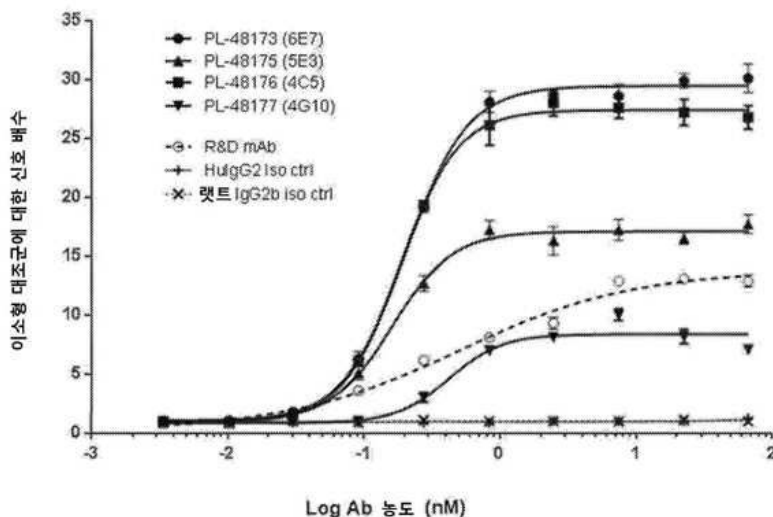
[0436] 테이터는 LPS 챌린지 모델에서 본 발명의 작용제 항체의 급성 투여가 AD와 같은 만성 적응증에서의 구성 유전자 과발현과 동일한 방식으로 미세아교 세포 기능을 양성적으로 조절하기에 적합하다는 것을 보여준다. 또한, 본 발명의 작용제 항체에 의한 TREM2의 특이적 활성화는 LPS 처리 모드에서 다수의 항상성 유전자에 영향을 미치고, 전체적으로 보다 항상성 상태를 회복시킨다.

[0437] 본원에서 논의되고 인용된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 개시된 발명은 기재된 특정 방법, 프로토콜 및 물질이 변할 수 있으므로 이들에 제한되지 않음이 이해된다. 또한 본원에서 사용된 용어가 단지 특정 실시형태를 설명하는 목적을 위한 것이며 첨부되는 청구범위의 범위를 제한하려는 것이 아님이 이해된다.

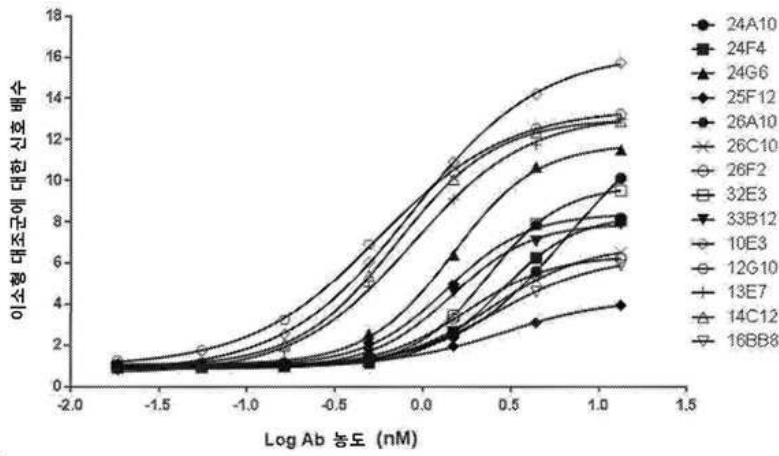
[0438] 당업자는 본원에 기술된 본 발명의 구체적 실시형태에 대한 많은 균등물을 인식하거나, 통상적 실험만으로도 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것이다.

**도면**

**도면1a**



도면1b



도면2a

Ab ID.	생식세포	서열 번호	K_FR1	K_CDR1	K_FR2	K_CDR2
24C12	VK4 B3/JK5	64	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSS--QSVLYSSNNKNYLA	WYQQRFGQPPKLLIY	W-----ASTRES
	VK4 B3/JK5	51	G.....	.....R.....	.....V.....	.....
24G6	VK4 B3/JK4	65	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSS--QSVLYSSNNKNYLA	WYQQRFGQPPKLLIY	W-----ASTRES
	VK4 B3/JK4	52	.....	.....HF..	.....	.....
24A10	VK4 B3/JK2	66	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	KSS--QSVLYSSNNKNYLA	WYQQRFGQPPKLLIY	W-----ASTRES
	VK4 B3/JK2	53	.....	.....HN.....	.....	.....
10E3	VK3 L2/JK3	67	EIVMTQSEATLSVSPGERATLSC	PAS--QSVS-----SNLA	WYQQRFGQPPKLLIY	G-----ASTRAT
13E7	VK3 L2/JK3	54	.....	.....	.F.....	.....
14C12	VK3 L2/JK3	55	.....	.....	.F.....	.....
25F12	VK3 L2/JK1	68	EIVMTQSEATLSVSPGERATLSC	RAS--QSVS-----SNLA	WYQQRFGQPPKLLIY	G-----ASTRAT
	VK3 L2/JK1	56	.K.....	.....N.....N...	.....	.....
32E3	VK3 A27/JK5	69	EIVLTQSPETLSLSPGERATLSC	PAS--QSVSS-----SYLA	WYQQRFGQPPKLLIY	G-----ASSRAT
	VK3 A27/JK5	57	.F.....	.....II.....N...	.....	S.....
24F4	VK3 A27/JK3	70	EIVLTQSPETLSLSPGERATLSC	PAS--QSVSS-----SYLA	WYQQRFGQPPKLLIY	G-----ASSRAT
	VK3 A27/JK3	58	.....	.....	.....	.....
16B8	VK1 L5/JK5	71	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITC	PAS--QGIS-----SWLA	WYQQRFGKAPKLLIY	A-----ASSLQS
	VK1 L5/JK5	59	.....	.....D.N.....	.....	.....T.....
4C5	VK1 L5/JK2	72	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITC	PAS--QGIS-----SWLA	WYQQRFGKAPKLLIY	A-----ASSLQS
	VK1 L5/JK2	60	.....	.....N.....	.....	.....V.....
6E7	VK1 L5/JK2	61	.....	.....	.....	.....N.....
5E3	VK1 L1/JK3	73	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC	PAS--QGIS-----NYLA	WYQQRFGKAPKLLIY	A-----ASSLQS
	VK1 L1/JK3	62	.....	.....	.....	.....
4G10	VK1 A30/JK1	74	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITC	PAS--QGIS-----NDLG	WYQQRFGKAPKLLIY	A-----ASSLQS
	VK1 A30/JK1	63	.....	.....N.....	.....	.....P.....

도면2b

Ab ID.	생식세포	서열 번호	K_FR3	K_CDR3	K_FR4
24C12	VK4 B3/JK5	64	GVPDRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQYYS-----TPIT	FQGGTRLEIK
	VK4 B3/JK5	51	.....N.	.....I.....	.....
24G6	VK4 B3/JK4	65	GVPDRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQYYS-----TPIT	FGGGKVEIK
	VK4 B3/JK4	52	.....F..	.....	.....
24A10	VK4 B3/JK2	66	GVPDRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQYYS-----TPYT	FQGGTKLEIK
	VK4 B3/JK2	53	.....	H.....CS	.....
10E3	VK3 L2/JK3	67	GIPARFSGSG--TEFTLTISSLQAEDEVAVYYC	QQYNN-----WPFT	FGPGTKVDIK
	VK3 L2/JK3	54	.....V.....F..	L.D.....P.	.....
13E7	VK3 L2/JK3	55	.....V.....	L.D.....F.	.....
14C12	VK3 L2/JK1	68	GIPARFSGSG--TEFTLTISSLQAEDEVAVYYC	QQYNN-----WPWT	FQGGTKVEIK
25F12	VK3 L2/JK1	56	.....	.....R.	.....
32E3	VK3 A27/JK5	69	GIPDRFSGSG--TDFTLTISRLEPEDEVAVYYC	QQYGS-----SPIT	FQGGTRLEIK
	VK3 A27/JK5	57	.....	..FD.....	..R...D..
24F4	VK3 A27/JK3	70	GIPDRFSGSG--TDFTLTISRLEPEDEVAVYYC	QQYGS-----SPFT	FGPGTKVDIK
	VK3 A27/JK3	58	.....L..	..DT.....	.....
16B8	VK1 L5/JK5	71	GVPSRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQANS-----FPIT	FQGGTRLEIK
	VK1 L5/JK5	59	.....S.	..S.....	.....
4C5	VK1 L5/JK2	72	GVPSRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQANS-----FPYT	FQGGTKLEIK
6E7	VK1 L5/JK2	60	.....L.....	...D.....RN	.....
	VK1 L5/JK2	61	.....F.	..D.....R.	.....
5E3	VK1 L1/JK3	73	GVPSRFSGSG--TDFTLTISLQAEDEVAVYYC	QQYNS-----YPFT	FGPGTKVDIK
	VK1 L1/JK3	62	.....K.....	..ST.....	.....
4G10	VK1 A30/JK1	74	GVPSRFSGSG--TEFTLTISSLQAEDEVAVYYC	LQHNS-----YPWT	FQGGTKVEIK
	VK1 A30/JK1	63	.....P.....	.....	.....T

도면3a

Ab ID.	생식세포	서열 번호	L_FR1	L_CDR1	L_FR2	L_CDR2
12G10	VL515c/JL2	75	QAVLTQP-ASLSASPGASALTC	TLFS-GINVT-----YRIY	WYQQKPGSFPQVLLR	YKS-----DSDKQQGS
	VL515c/JL2	46	...P...S.....VL.....	.....	.....	.....
26A10	VL313r/JL2	76	SYELTQP-PSVSVPGQTASITC	SGP--KLGD-----KVAC	WYQQKPGQSEFVIVY	Q-----DSKRPS
	VL313r/JL2	47	.....	.....V.	.....	.....
26C10	VL313r/JL2	48	.F.....	.....V.	.....M.....	.....T.....
26F2	VL313r/JL2	49	.....	.....V.	.....F	.....
33B12	VL313r/JL2	50	.....	.....V.	.....	.....

도면3b

Ab ID.	생식세포	시열 번호	L_FR3	L_CDR3	L_FR4
12G10	VL5 5c/JL2	75	GVPSRFSGSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYC	MIWHS-----SASVV	FGGGTKLTVL
	VL5 5c/JL2	46	.....	...Y.....-SA..	.....
26A10	VL3 3r/JL2	76	GIPERFSGSNSG--NTATLTIISGTQAMDEADYYC	QAWDS-----STAVV	FGGGTKLTVL
	VL3 3r/JL2	47	.....	.....-NT..	.....
26C10	VL3 3r/JL2	48	.....	.....-ST..	.....
26F2	VL3 3r/JL2	49	.....	.....-ST..	.....
33B12	VL3 3r/JL2	50	.....	.....-ST..	.....

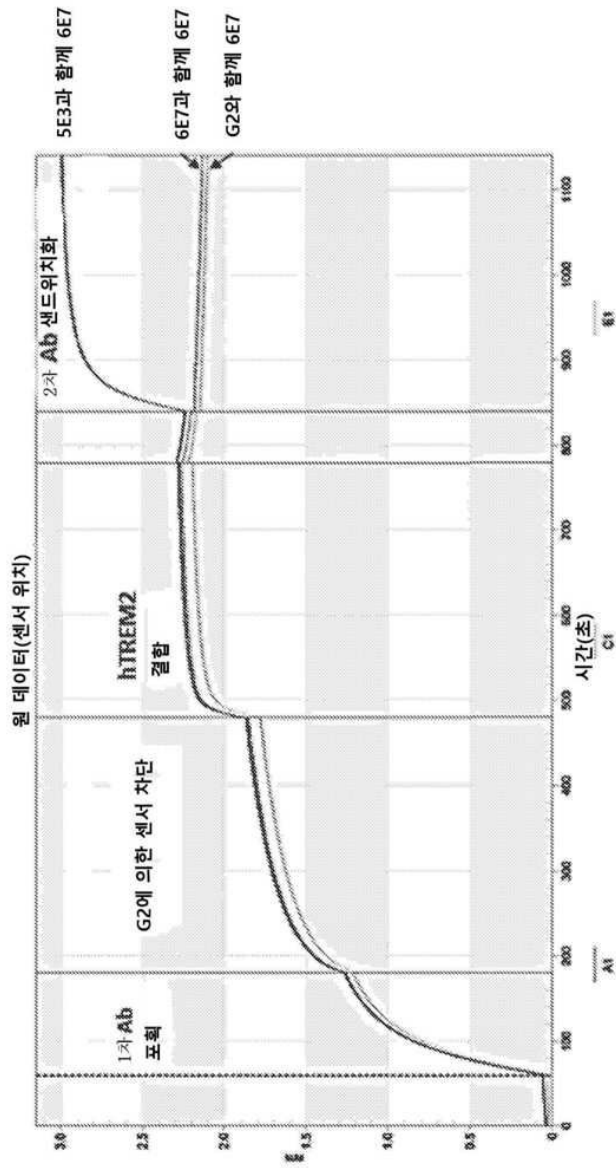
도면4a

AB ID.	생식세포	서열 번호	H_FRL	H_CDR1	H_FR2	H_CDR2
127	VH3 3-23/D3 3-16 RF2/JH4	127	EVQLLES-GGGLVQPGGSLRISLCAASG-FTFS	S-----YAMS	WVRQAPKGLKLVMS	AIKGS---GGSTYYADSVKQ
128	VH3 3-23/D3 3-16 RF2/JH4	110	.....	.....	.....	..G.G...V..C.....
129	VH3 3-48/D7 7-27 RF1/JH6	128	EVQLVES-GGGLVQPGGSLRISLCAASG-FTFS	S-----YEMN	WVRQAPKGLKLVMS	YISS---SETIYYADSVKQ
130	VH3 3-48/D7 7-27 RF1/JH6	111	.....	.....	.....	.....F.....
131	VH3 3-48/D7 7-27 RF1/JH6	112	.....	.....	.....	.....F.....
132	VH3 3-48/D7 7-27 RF1/JH6	113	.....	.....	.....	.....F.....
133	VH3 3-48/D7 7-27 RF1/JH6	114	.....	.....	.....	.....F.....
134	VH3 3-23/D2 2-21 RF2/JH4	129	EVQLLES-GGGLVQPGGSLRISLCAASG-FTFS	S-----YAMS	WVRQAPKGLKLVMS	AIKGS---GGSTYYADSVKQ
135	VH3 3-23/D2 2-21 RF2/JH4	115	.....	.....	.....	.....K.....F.....
136	VH3 3-23/D1 1-1 RF1/JH1	130	EVQLLES-GGGLVQPGGSLRISLCAASG-FTFS	S-----YAMS	WVRQAPKGLKLVMS	AIKGS---GGSTYYADSVKQ
137	VH3 3-23/D1 1-1 RF1/JH1	116	.....	.....	.....	.....
138	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	131	EVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	IIYFG---DSPTRYSPFQK
139	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	117	.....	.....	.....	.....
140	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	118	.....	.....	.....	.....
141	VH4 4-34/D1 1-1 RF3/JH3	132	QVQLQW-NAGLLRPEETLSLTCAVTC-CRFY	G-----YYYS	WVRQAPKGLKLVMS	EINH---SOSTNNYSLKS
142	VH4 4-34/D1 1-1 RF3/JH3	119	.....	.....	.....	.....S.....N.....
143	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	133	EVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	IIYFG---DSPTRYSPFQK
144	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	120	.....	.....	.....	.....
145	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	134	EVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	IIYFG---DSPTRYSPFQK
146	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	121	.....	.....	.....	.....
147	VH1 1-18/D1 1-26 RF3/JH4	135	QVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	WISAY---NGNTNVAQKIQG
148	VH1 1-18/D1 1-26 RF3/JH4	122	.....	.....	.....	.....
149	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	136	EVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	IIYFG---DSPTRYSPFQK
150	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	123	.....	.....	.....	.....
151	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	124	.....	.....	.....	.....
152	VH1 1-02/D4 4-17 RF2/JH6	137	QVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	G-----YYMH	WVRQAPKGLKLVMS	WINEN---SGSTNVAQKIQG
153	VH1 1-02/D4 4-17 RF2/JH6	125	.....	.....	.....	.....Y.....TS.....
154	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH6	138	EVQLVQS-GAEVKKPQGGSLRISLCAASG-YSFT	S-----YVIG	WVRQAPKGLKLVMS	IIYFG---DSPTRYSPFQK
155	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH6	126	.....	.....	.....	.....

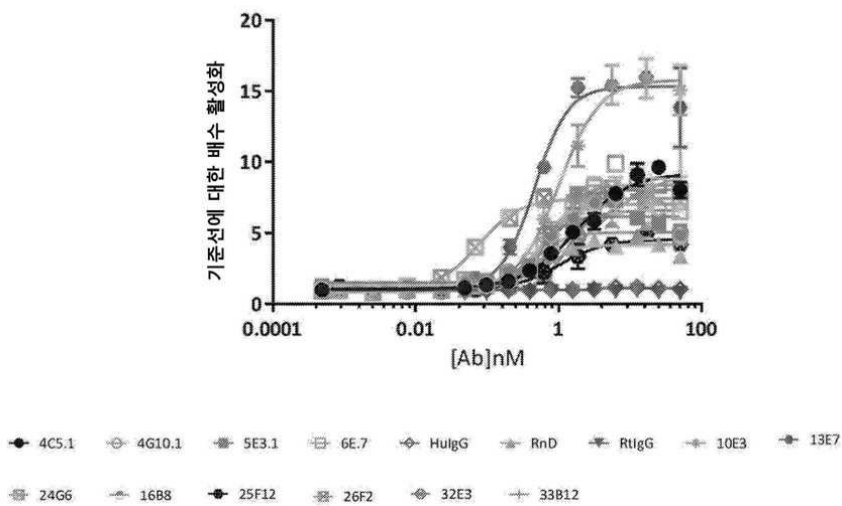
도면4b

Ab ID.	생식세포	시열 번호	H_FR3	H_CDR3	H_FR4
	VH3 3-23/D3 3-16 RF2/JH4	127	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCAK	YYDVWVGS-----YRYTYEDY	WGQGTAVTVSS
12G10	VH3 3-23/D3 3-16 RF2/JH4	110		F..IA..A-----GSH....	
24C12	VH3 3-23/D3 3-16 RF2/JH4	110		F..IA..A-----GSH....	
	VH3 3-48/E7 7-27 RF1/JH6	128	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYCAR	LTGVVY-----YVGMVY	WGQGTAVTVSS
26A10	VH3 3-48/E7 7-27 RF1/JH6	111		EG..LITWVRG.....VSS..L....	
26C10	VH3 3-48/E7 7-27 RF1/JH6	112		EG..LITWVRG.....VSS.....	
26F2	VH3 3-48/E7 7-27 RF1/JH6	113		EG..LITWVRG.....VSS.....	
33B12	VH3 3-48/E7 7-27 RF1/JH6	114		EG..LITWVRG.....VSS..L....	
	VH3 3-23/D2 2-21 RF2/JH4	129	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCAK	AYCGGDC-----YSYFDY	WGQGTAVTVSS
24C6	VH3 3-23/D2 2-21 RF2/JH4	115		...TDM-----AF....	
	VH3 3-23/D1 1-1 RF1/JH1	130	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYCAK	CTTGTG-----EYFQH	WGQGTAVTVSS
24A10	VH3 3-23/D1 1-1 RF1/JH1	116		...GWE-----JFY....	
10E3	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	131	QVTLISADKSIETAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	GTGTG-----YEDY	WGQGTAVTVSS
13E7	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	117		RRQ..IW.....GDAL..I	
14C12	VH5 5-51/D1 1-1 RF1/JH4	118		RRQ..IW.....GDAL..F	
	VH4 4-34/D1 1-1 RF3/JH3	132	RVTISVDFSRKNGFSLKLSSTVTAQDTAVYCAR	YHWND-----DAFDA	WGQGTAVTVSS
25F12	VH4 4-34/D1 1-1 RF3/JH3	119		EGYY..LIT.....GYH....	...D.....F..
	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	133	QVTLISADKSIETAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	VDIVAT-----IDAFDA	WGQGTAVTVSS
32E3	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH3	120		H..IFPA.....PG....	
	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH5	134	QVTLISADKSIETAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	VDIVAT-----INWFDP	WGQGTAVTVSS
24F4	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH5	121		QA..AV..G.....LGG....	
	VH1 1-18/D1 1-26 RF3/JH4	135	RVTMTDTSTAMLESLRSDDTAVYCAR	YSGSY-----YFFDY	WGQGTAVTVSS
16B8	VH1 1-18/D1 1-26 RF3/JH4	122		RGY.....GS....	
	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	136	QVTLISADKSIETAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	YSGSY-----YFFDY	WGQGTAVTVSS
4C5	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	123		QRTF..YD.....SSG....	
6E7	VH5 5-51/D1 1-26 RF3/JH4	124		QRTF..YD.....SSD....	
	VH1 1-02/D4 4-17 RF2/JH6	137	RVTNTRDTSITAMLESLRSDDTAVYCAR	DYGBYY-----YYGMDY	WGQGTAVTVSS
5E3	VH1 1-02/D4 4-17 RF2/JH6	125		...G..YLA-----L..T..	
	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH6	138	QVTLISADKSIETAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	VDIVATY-----YYGMDY	WGQGTAVTVSS
4G10	VH5 5-51/D5 5-12 RF1/JH6	126		QG..EV..G-----TG..L..	

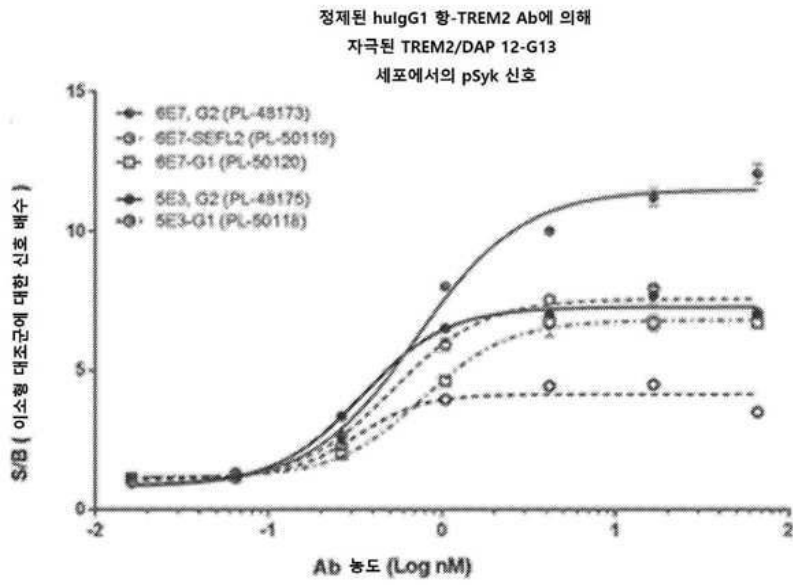
도면5



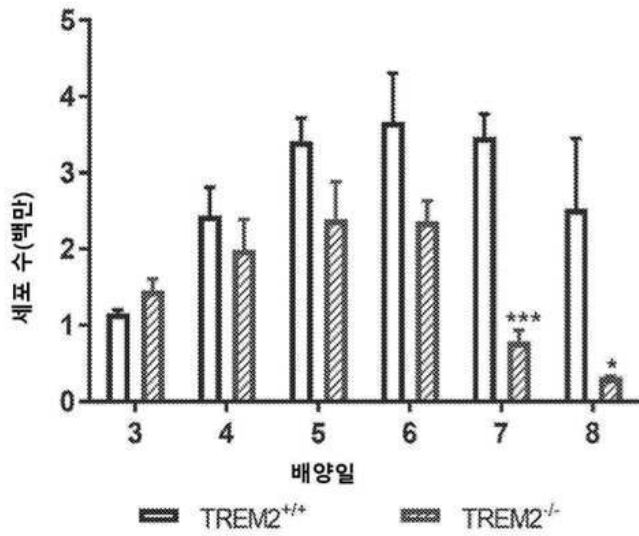
도면6



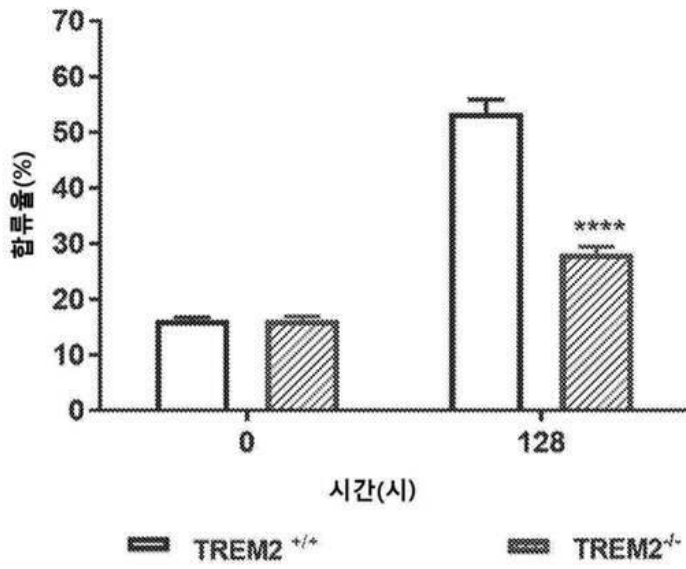
도면7



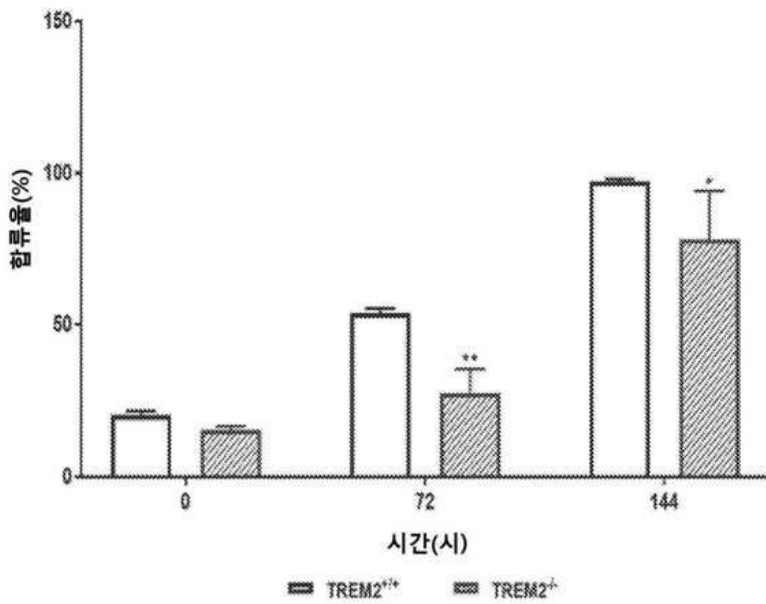
도면8a



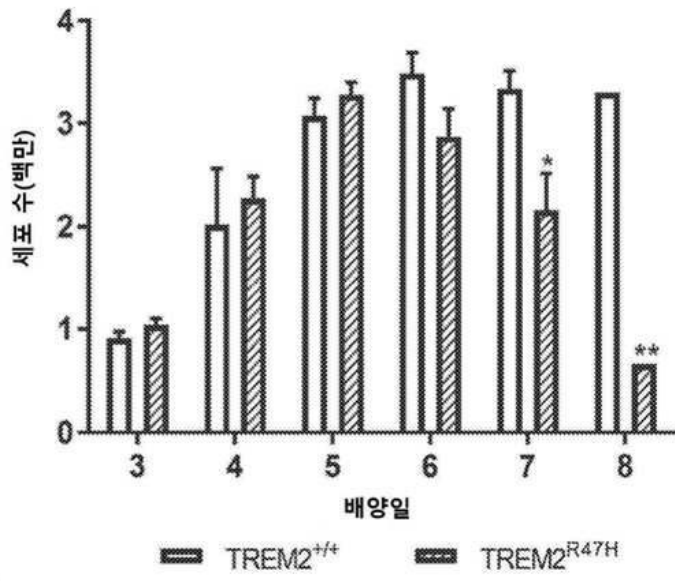
도면8b



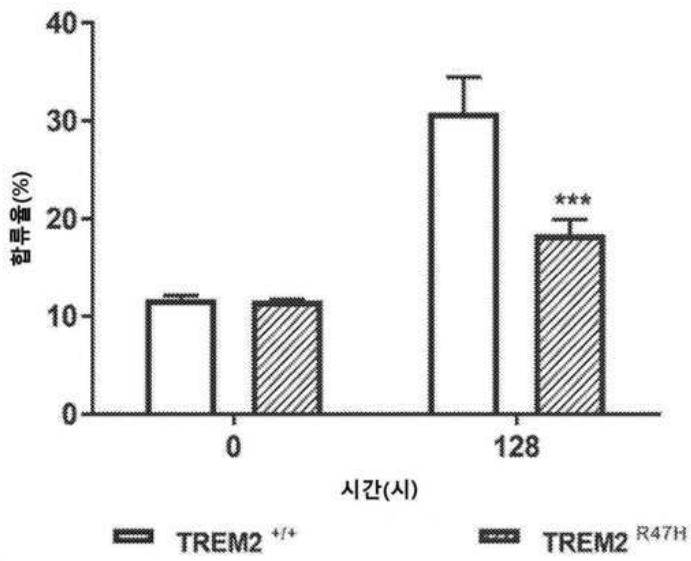
도면8c



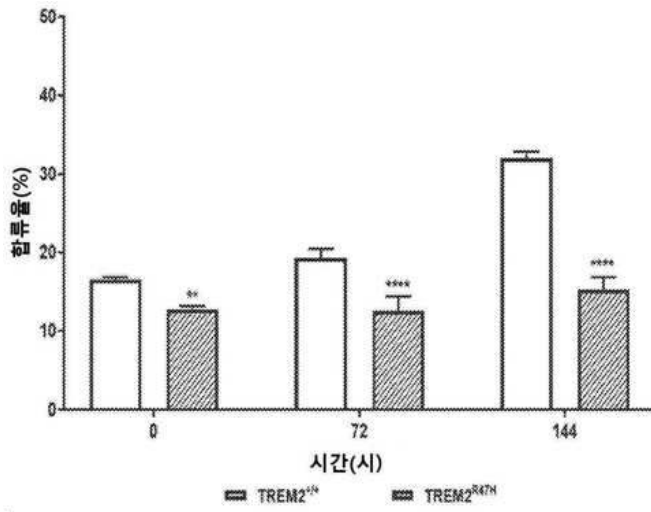
도면8d



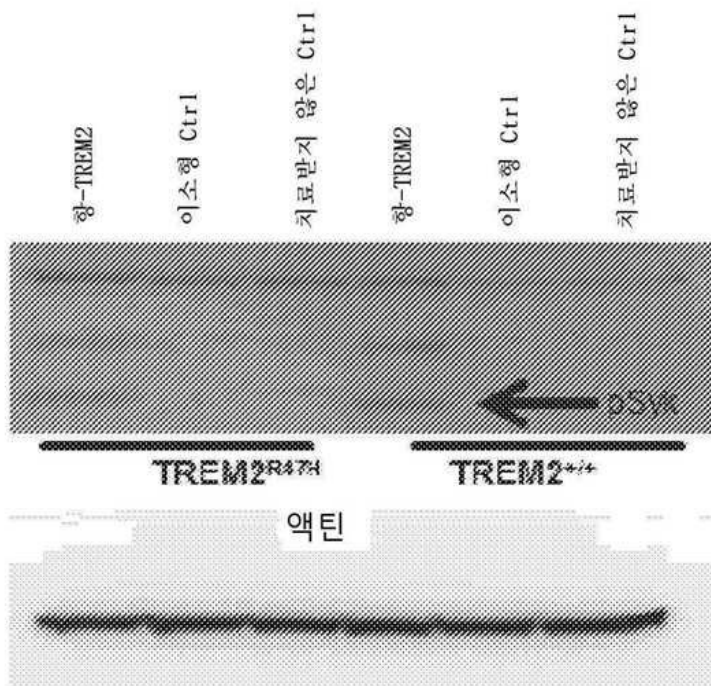
도면8e



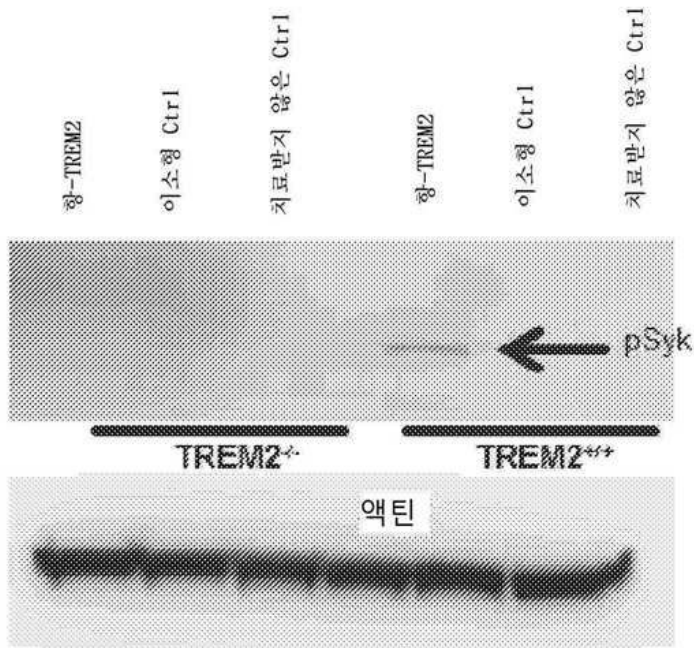
도면8f



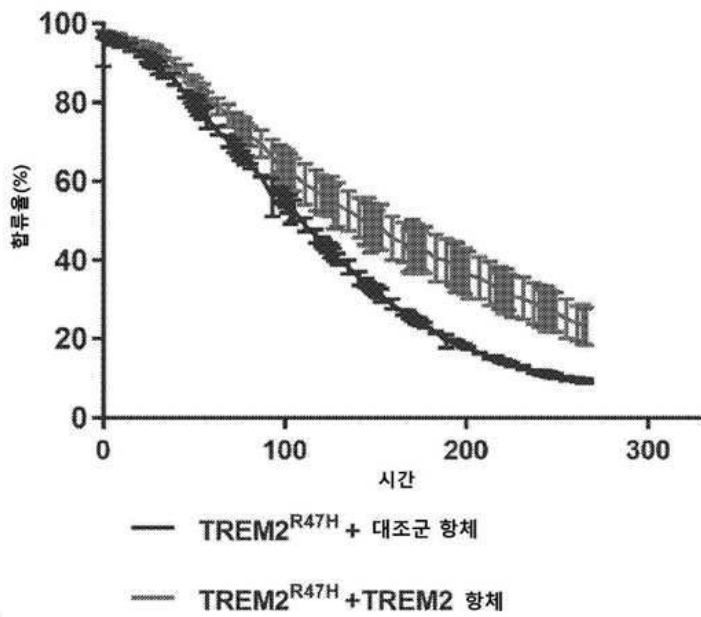
도면9a



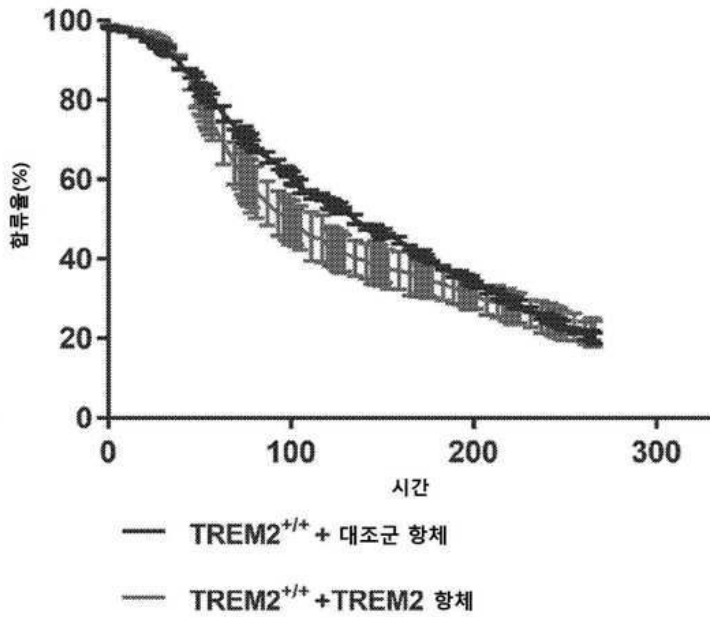
도면9b



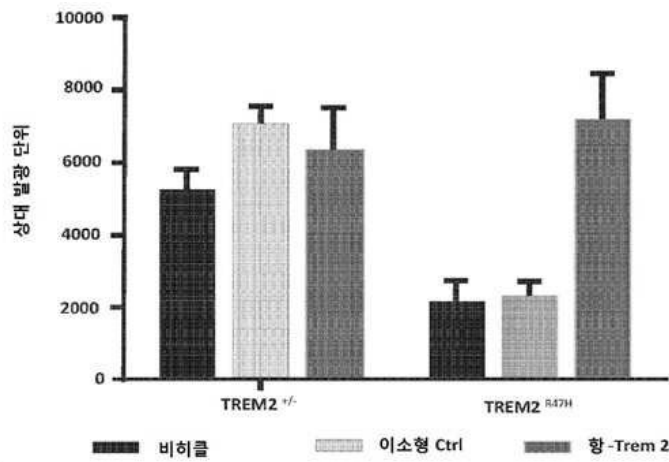
도면10a



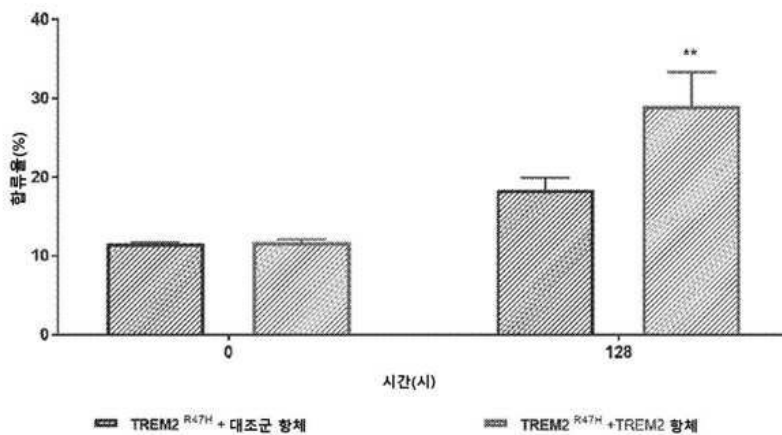
도면10b



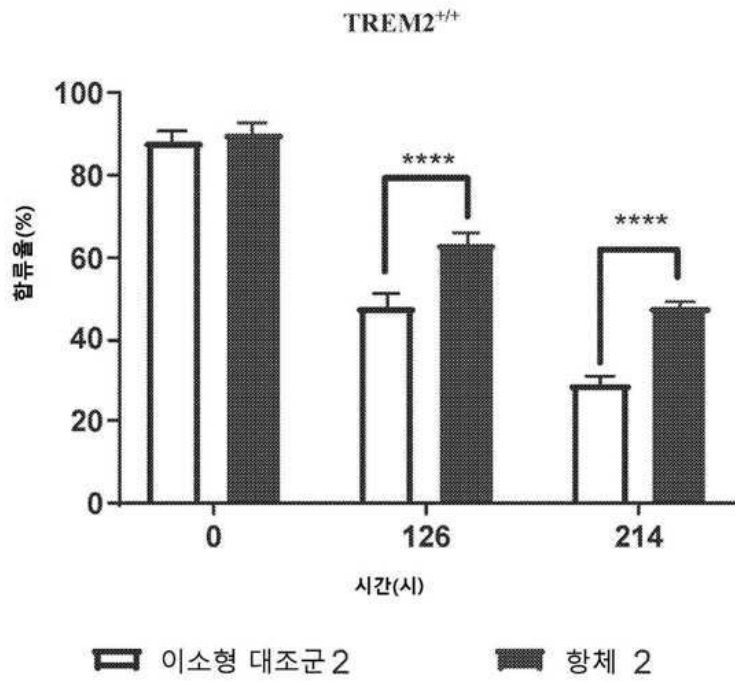
도면10c



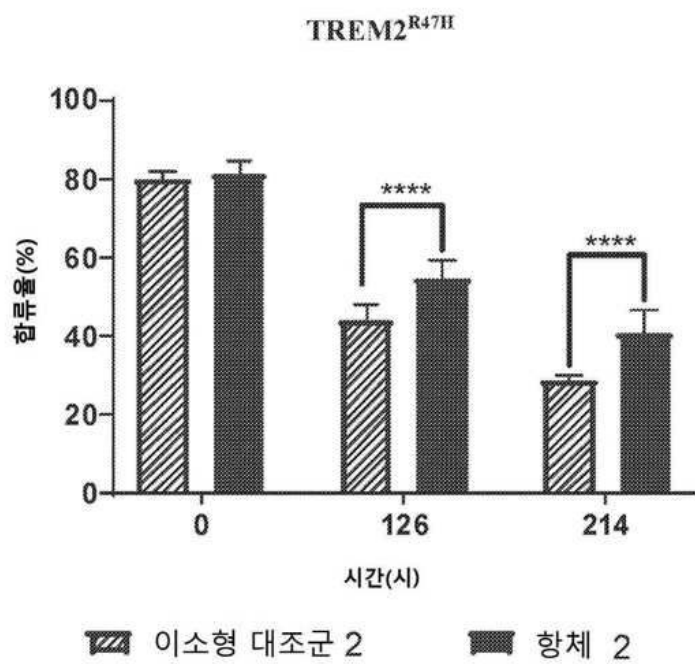
도면10d



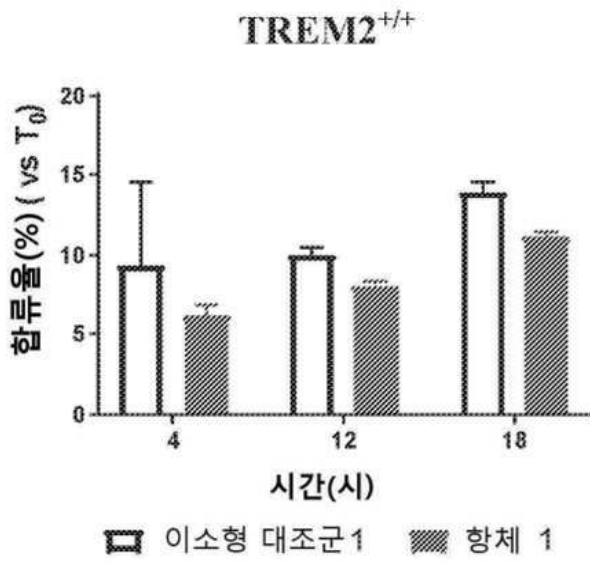
도면10e



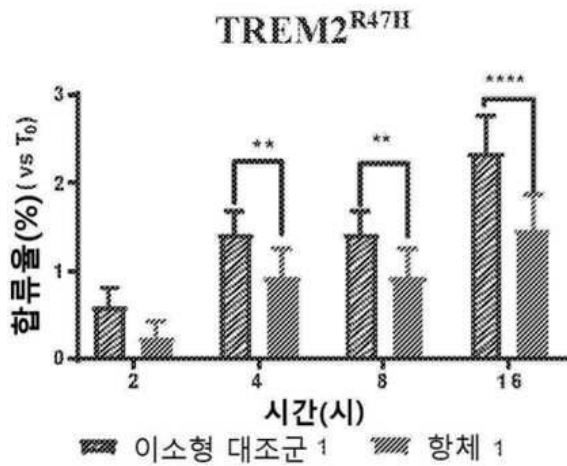
도면10f



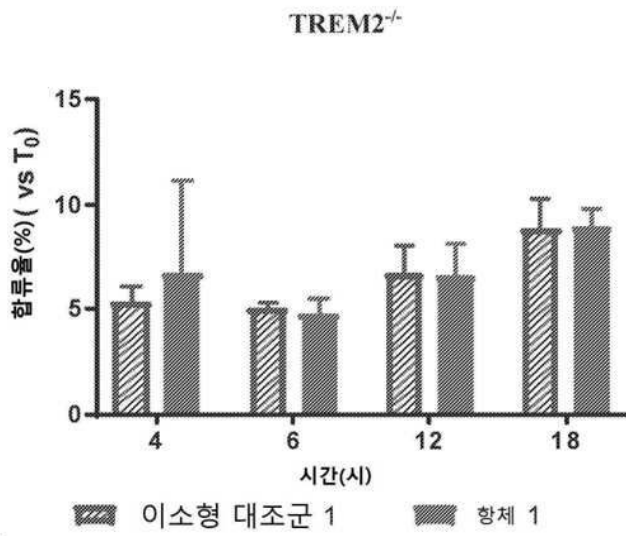
도면11a



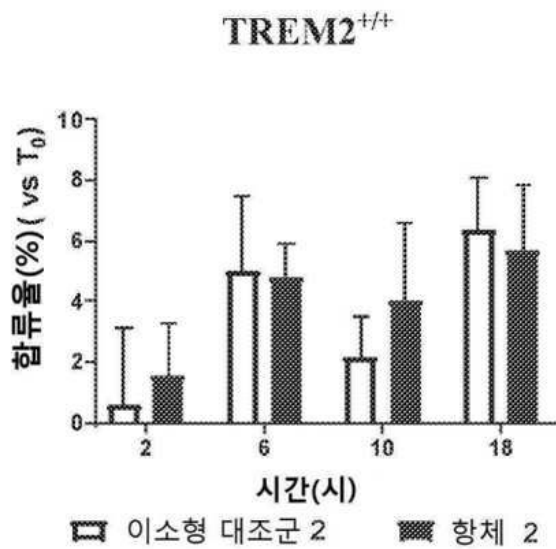
도면11b



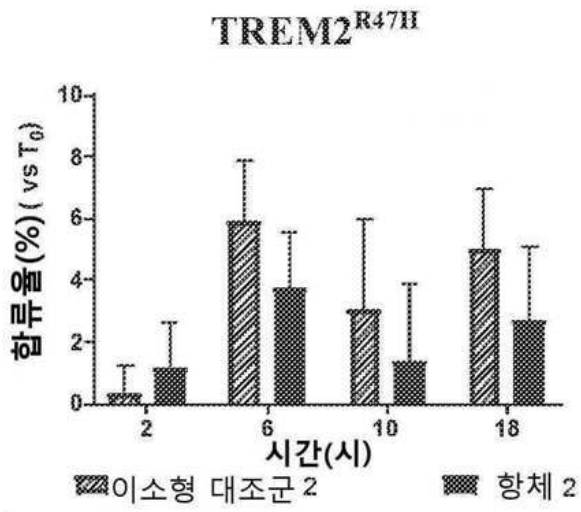
도면11c



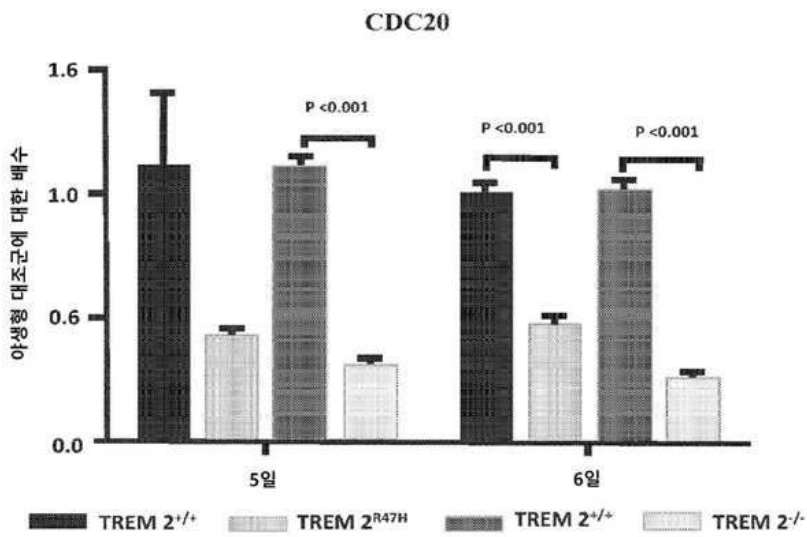
도면11d



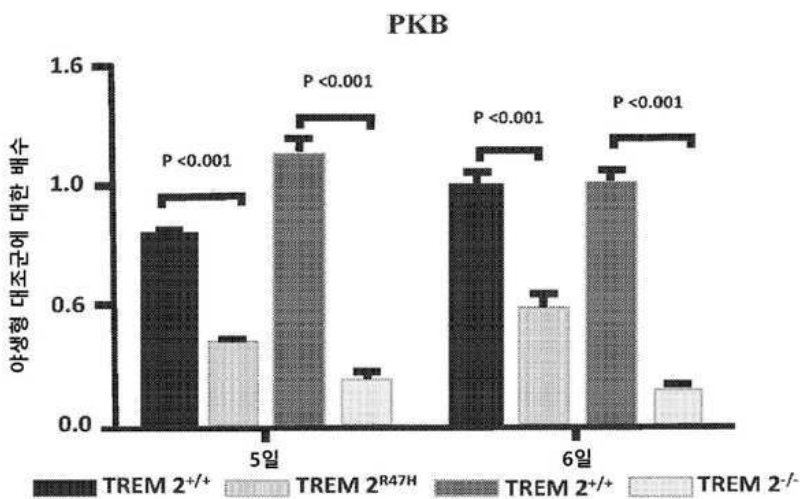
도면11e



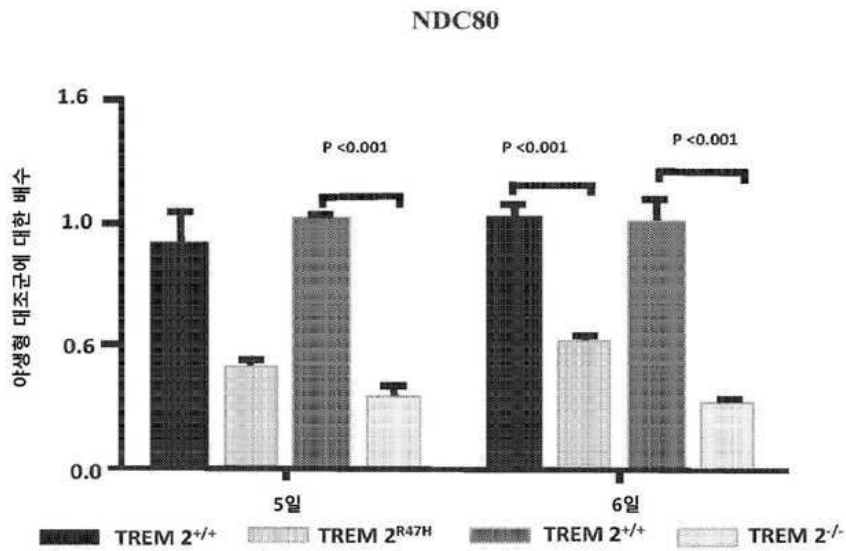
도면12a



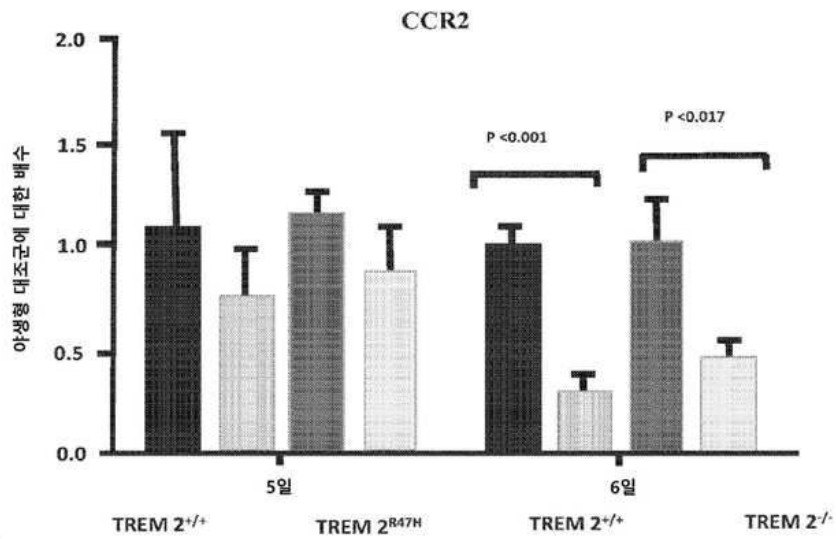
도면12b



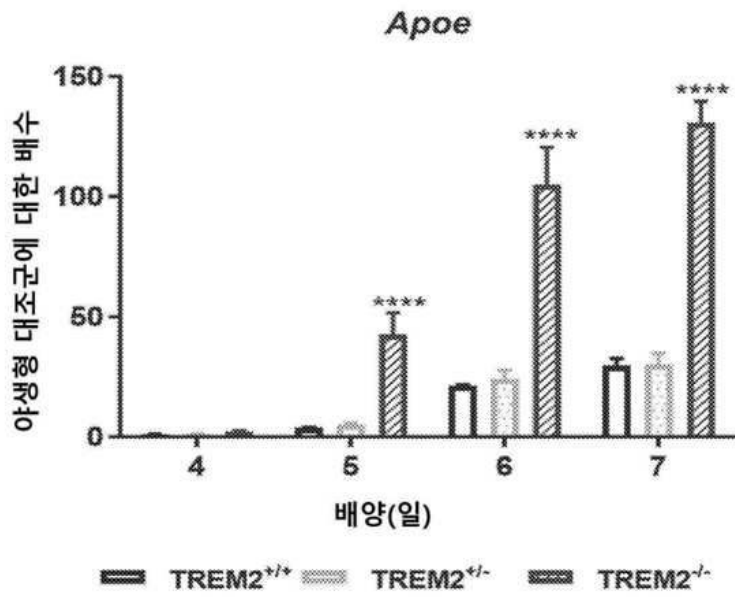
도면12c



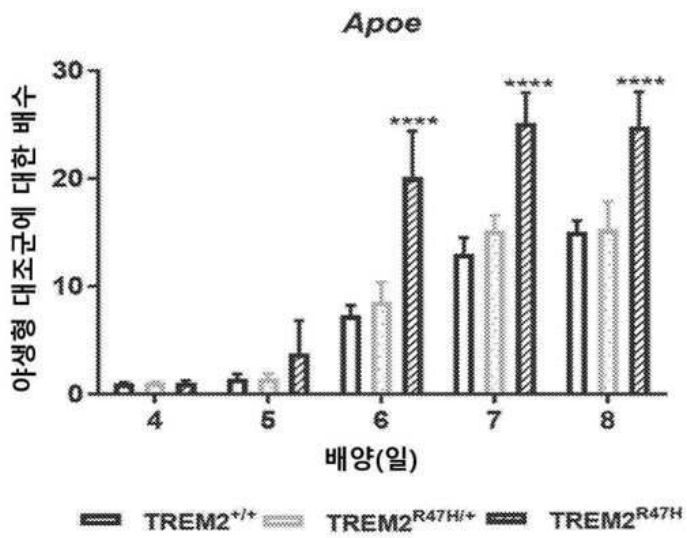
도면12d



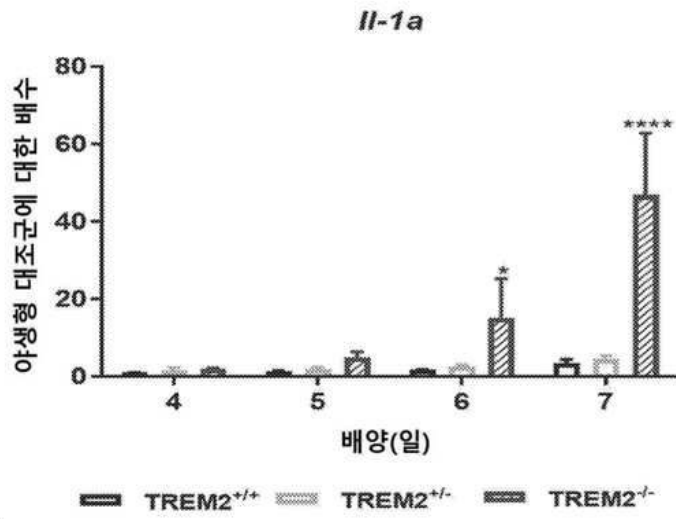
도면13a



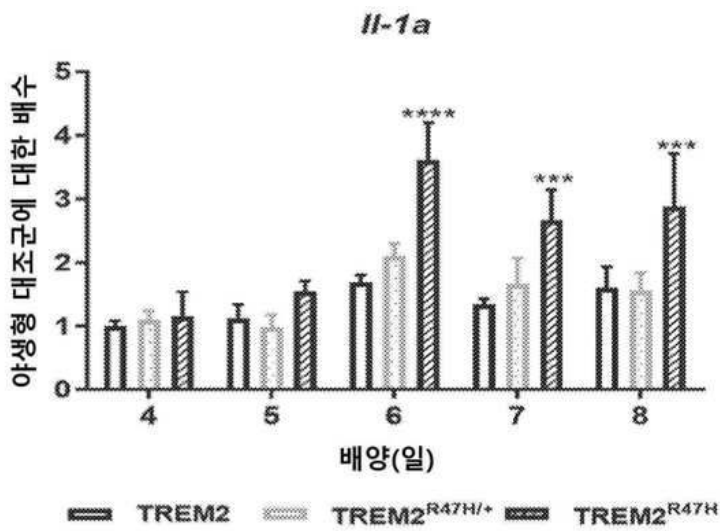
도면13b



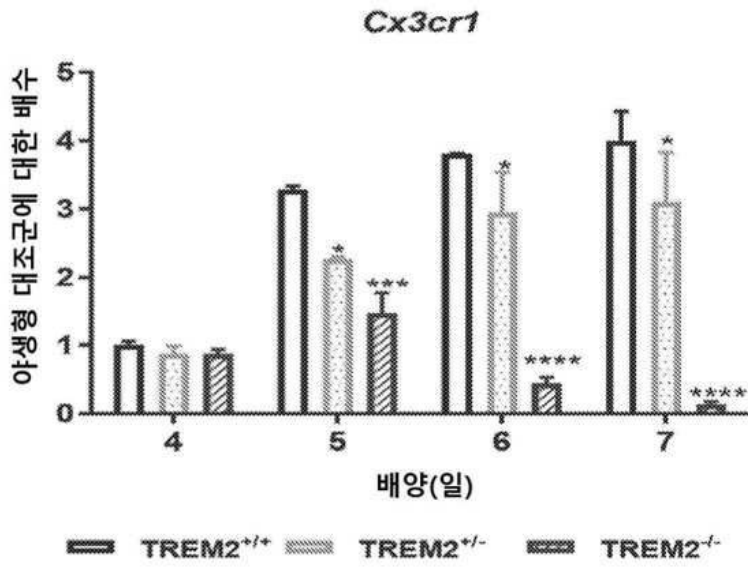
도면13c



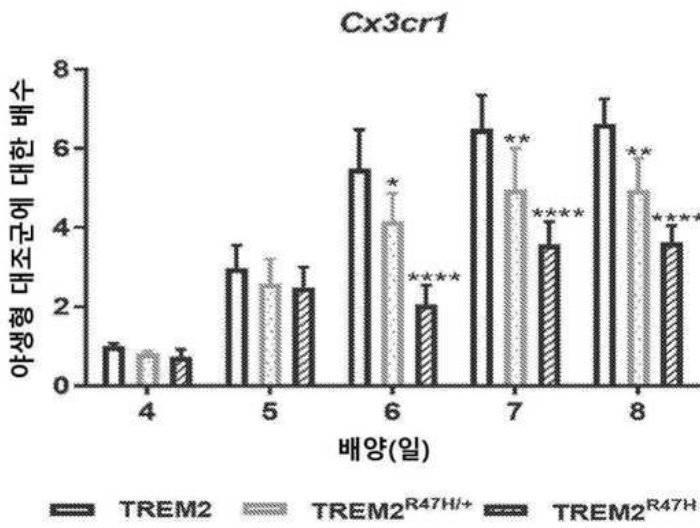
도면13d



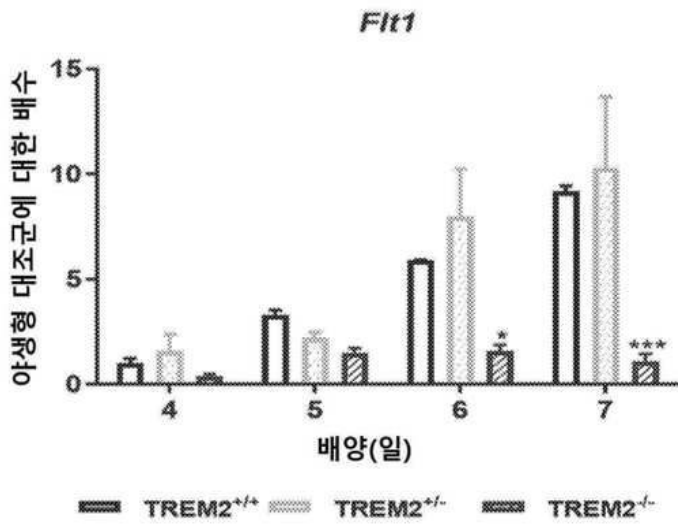
도면13e



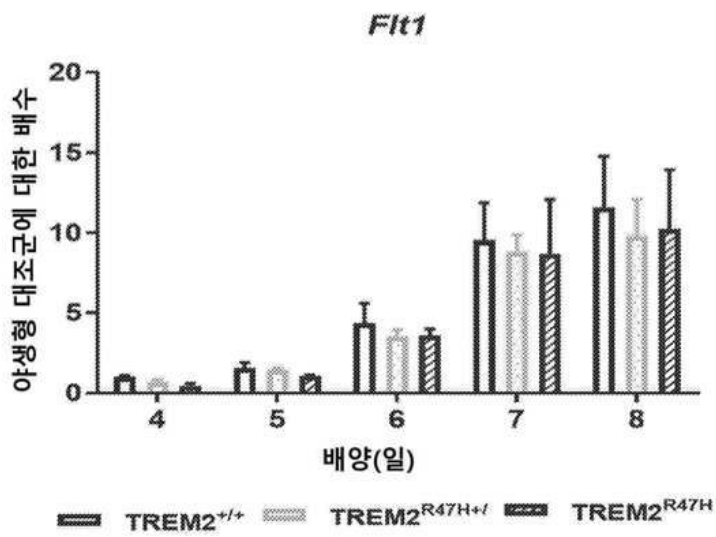
도면13f



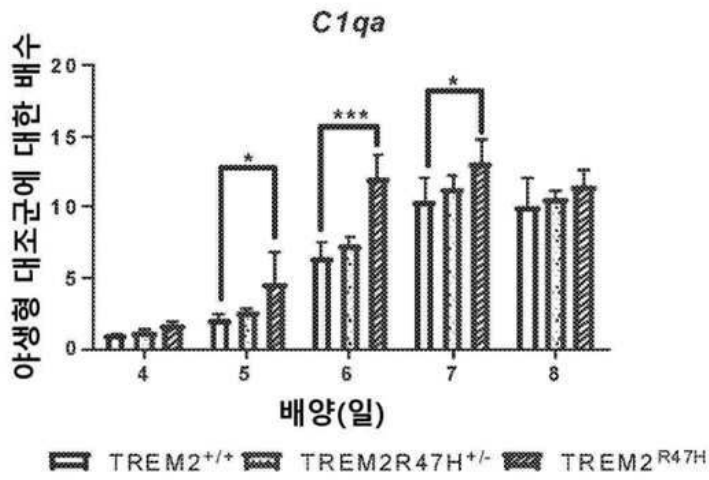
도면13g



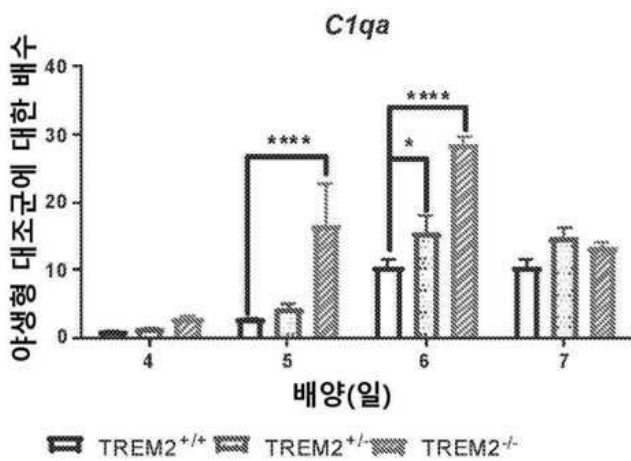
도면13h



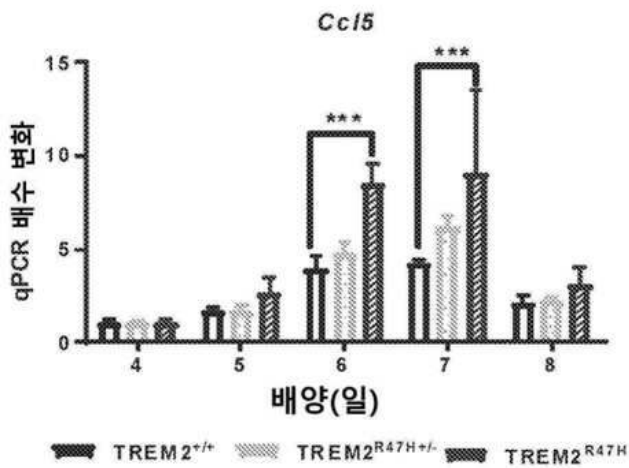
도면13i



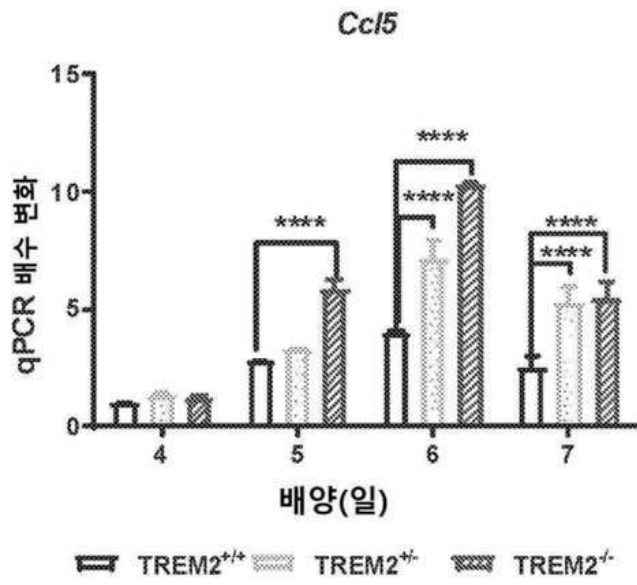
도면13j



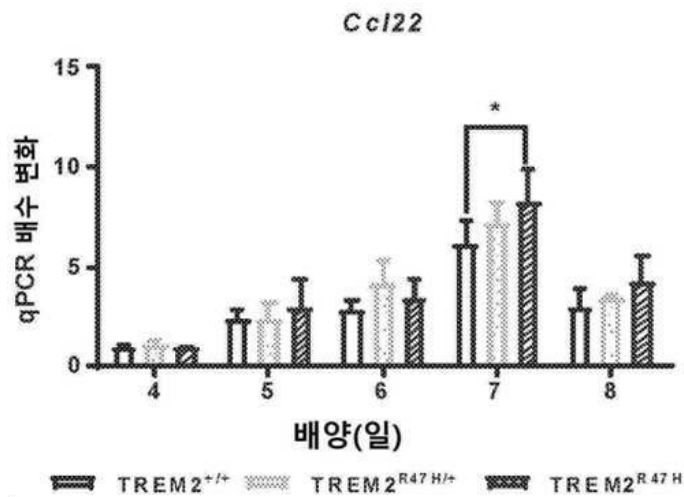
도면13k



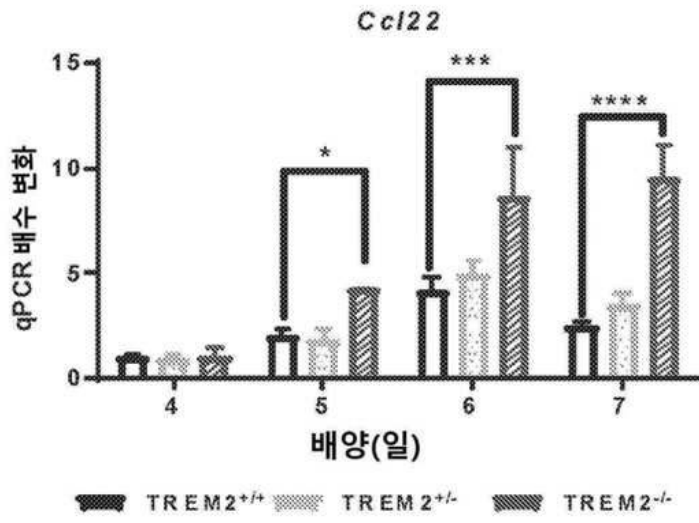
도면13l



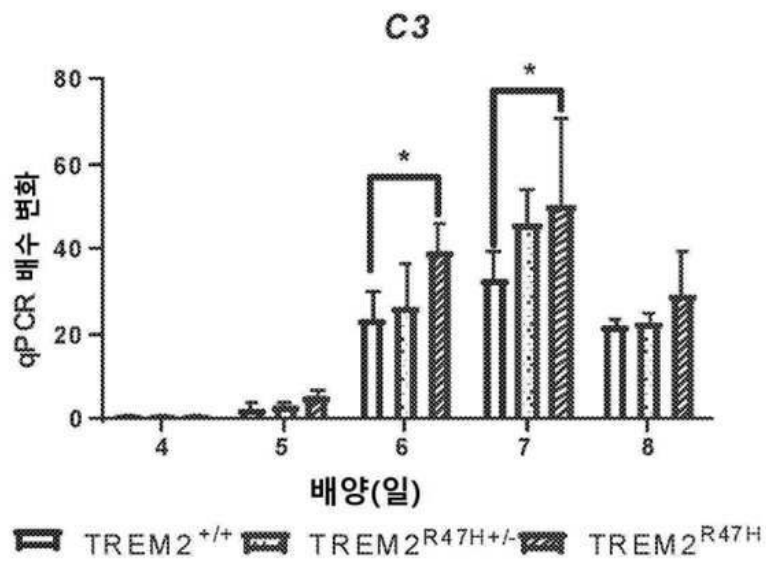
도면13m



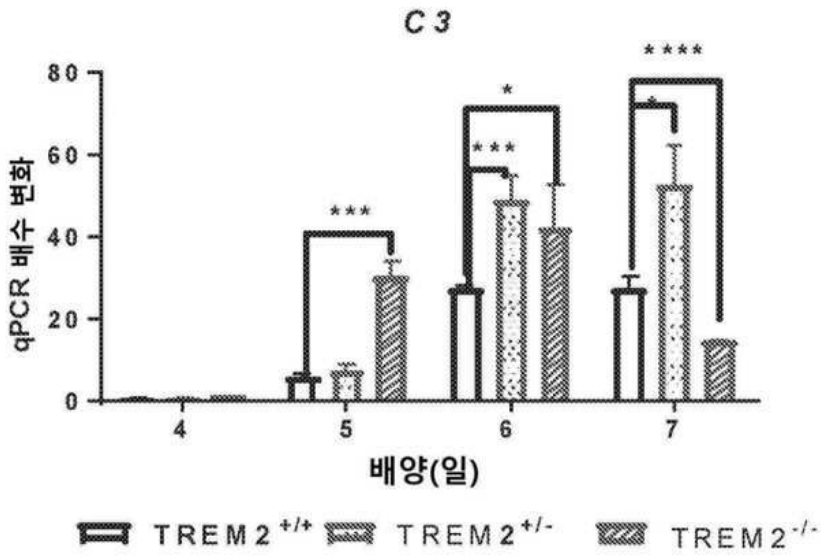
도면13n



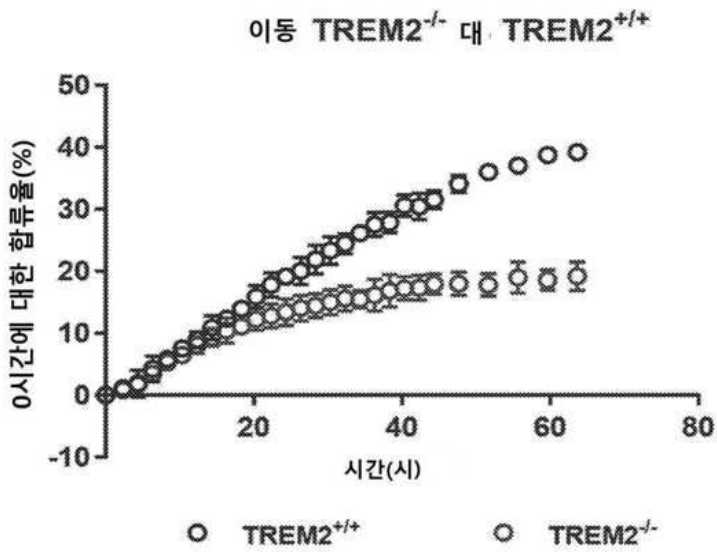
도면13o



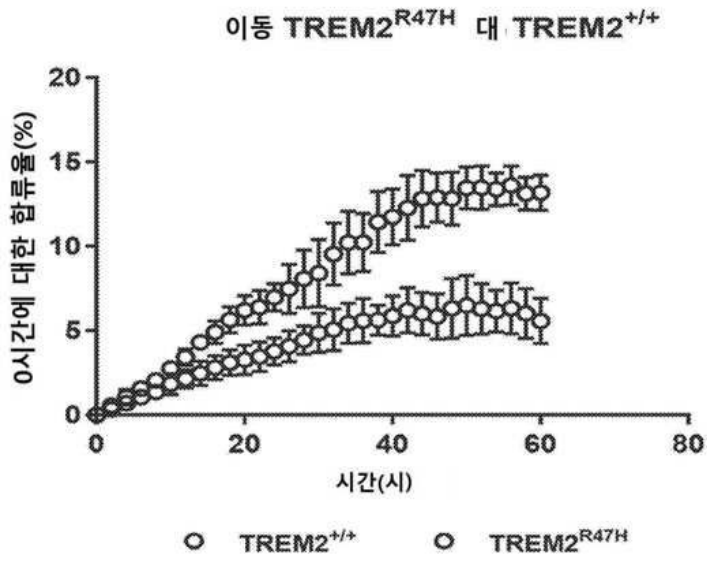
도면13p



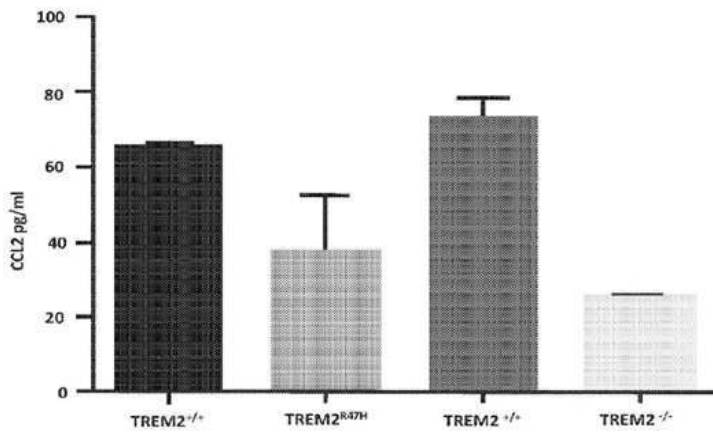
도면14a



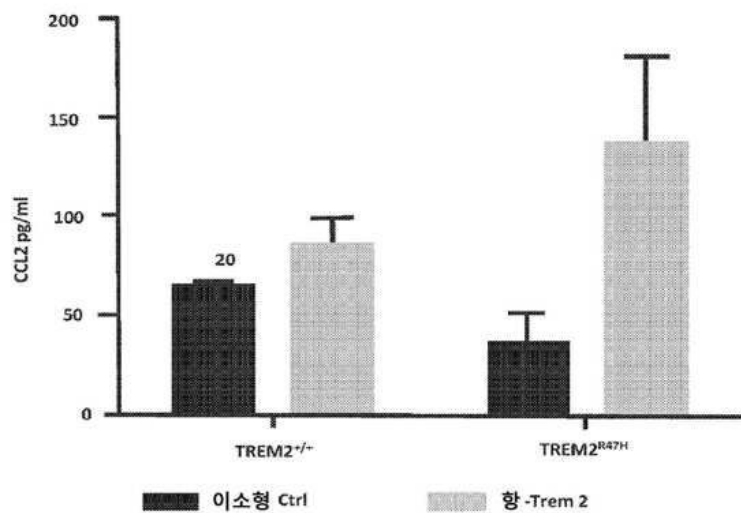
도면14b



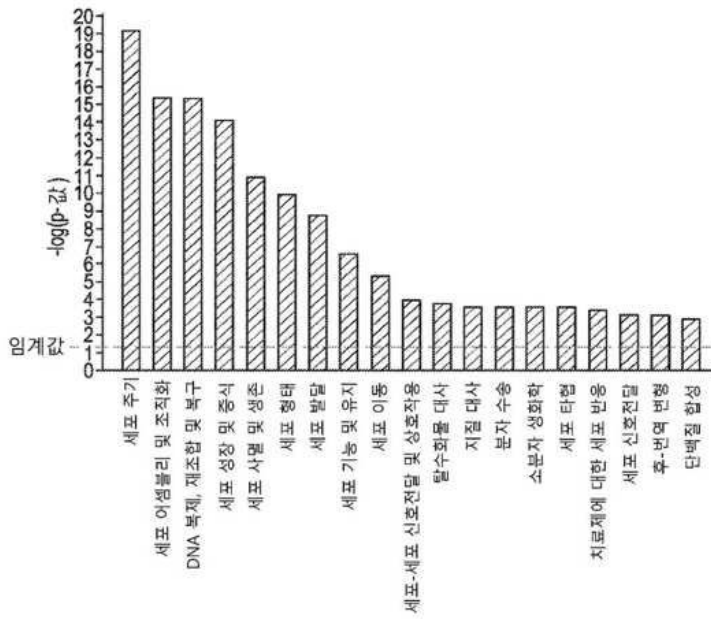
도면15a



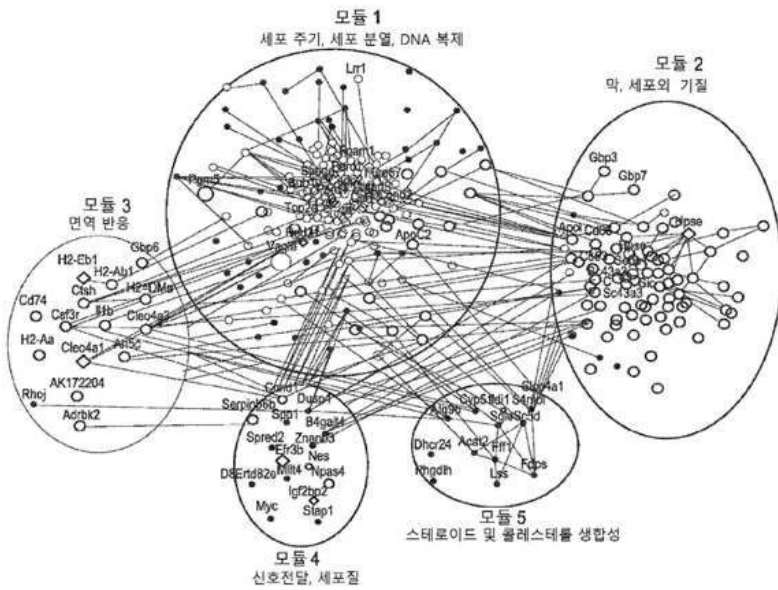
도면15b



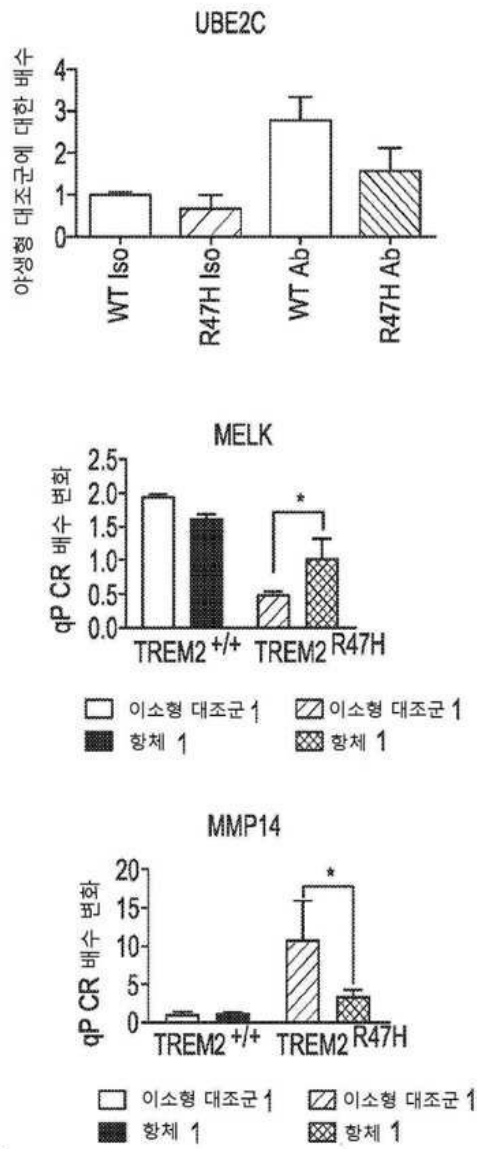
도면16a



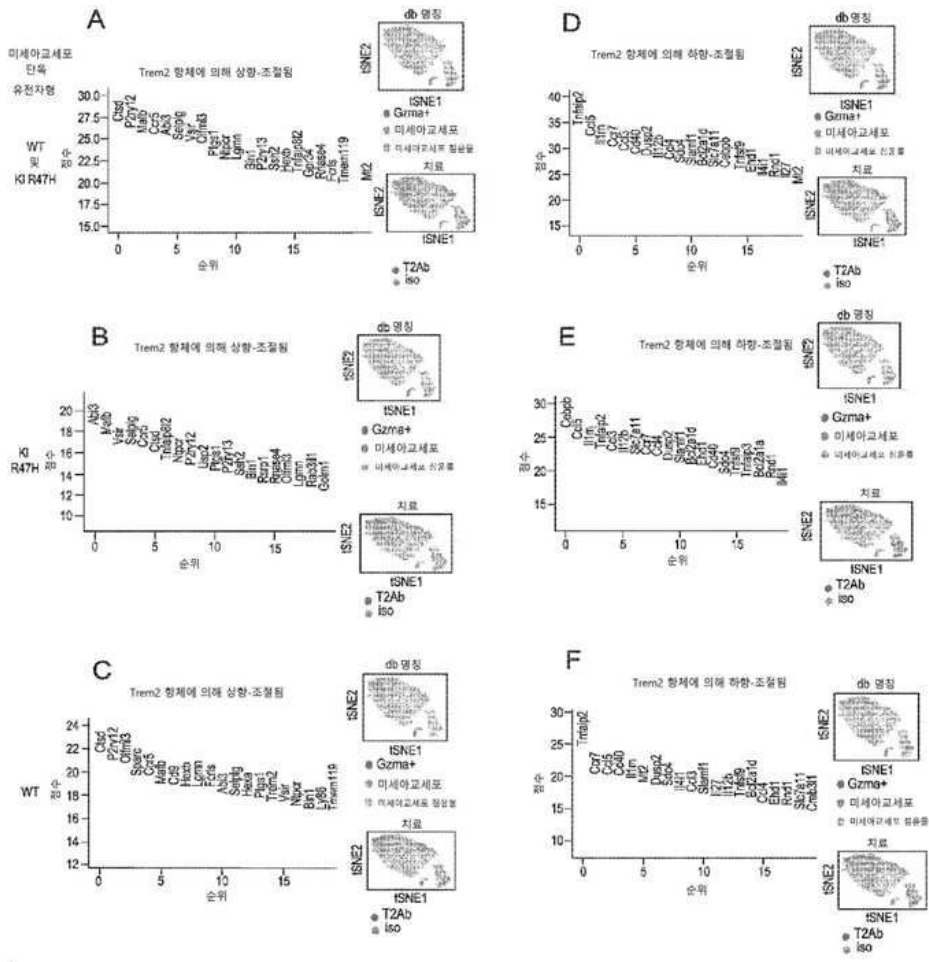
도면16b



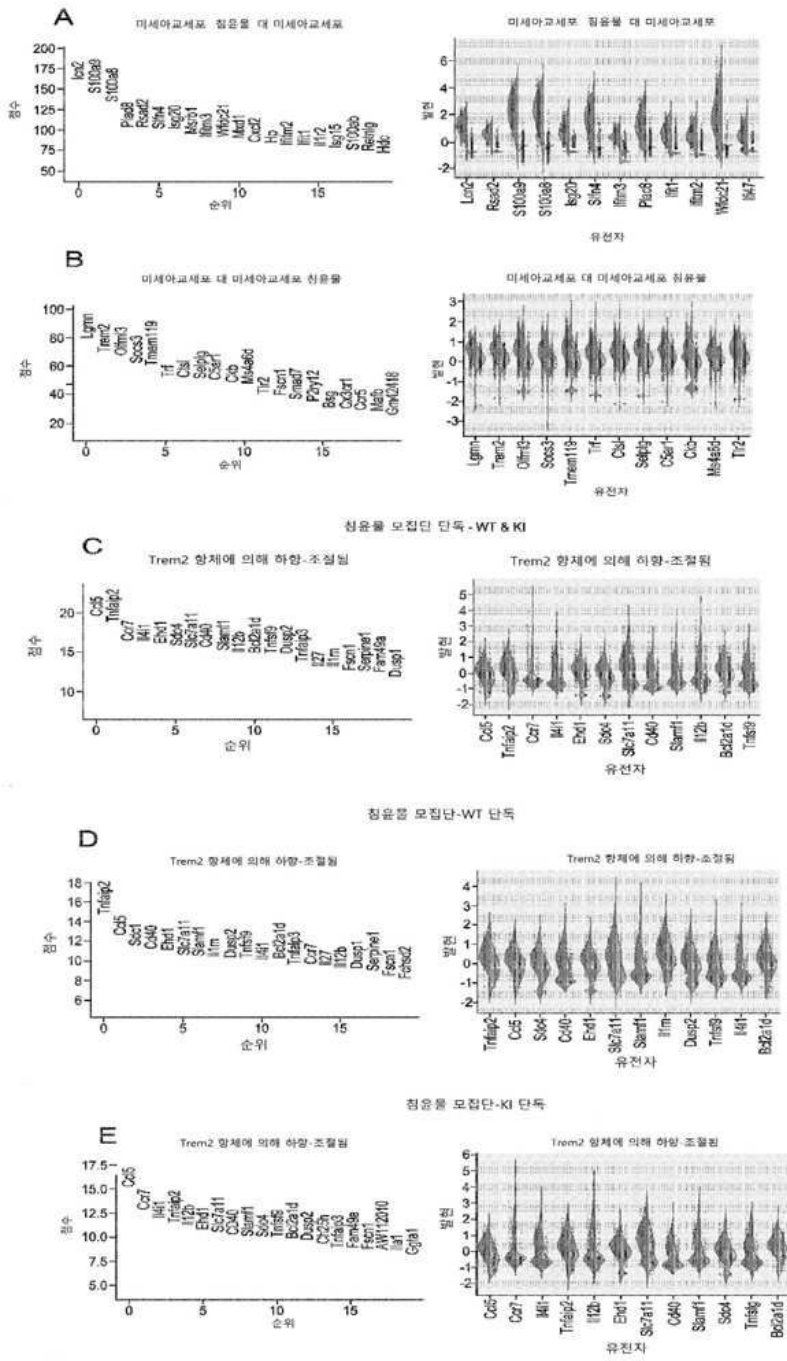
도면16c



도면17



도면18



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN Inc.

<120> TREM2 ANTIGEN BINDING PROTEINS AND USES THEREOF

<130> IPA191262-US

<150> US 62/488,691

<151> 2017-04-21

<150> US 62/530,753

<151> 2017-07-10

<150> US 62/580,400

<151> 2017-11-01

<160> 367

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 230

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

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

115                    120                    125

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

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

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

165                                    170                                    175  
 Leu Leu Leu Ala Cys Ile Phe Leu Ile Lys Ile Leu Ala Ala Ser Ala  
 180                                    185                                    190  
 Leu Trp Ala Ala Ala Trp His Gly Gln Lys Pro Gly Thr His Pro Pro  
 195                                    200                                    205  
 Ser Glu Leu Asp Cys Gly His Asp Pro Gly Tyr Gln Leu Gln Thr Leu  
  
 210                                    215                                    220  
 Pro Gly Leu Arg Asp Thr  
 225                                    230  
 <210> 2  
 <211> 174  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 2  
 Met Glu Pro Leu Arg Leu Leu Ile Leu Leu Phe Val Thr Glu Leu Ser  
 1                                    5                                    10                                    15  
 Gly Ala His Asn Thr Thr Val Phe Gln Gly Val Ala Gly Gln Ser Leu  
 20                                    25                                    30  
 Gln Val Ser Cys Pro Tyr Asp Ser Met Lys His Trp Gly Arg Arg Lys  
  
 35                                    40                                    45  
 Ala Trp Cys Arg Gln Leu Gly Glu Lys Gly Pro Cys Gln Arg Val Val  
 50                                    55                                    60  
 Ser Thr His Asn Leu Trp Leu Leu Ser Phe Leu Arg Arg Trp Asn Gly  
 65                                    70                                    75                                    80  
 Ser Thr Ala Ile Thr Asp Asp Thr Leu Gly Gly Thr Leu Thr Ile Thr  
 85                                    90                                    95  
 Leu Arg Asn Leu Gln Pro His Asp Ala Gly Leu Tyr Gln Cys Gln Ser  
  
 100                                    105                                    110  
 Leu His Gly Ser Glu Ala Asp Thr Leu Arg Lys Val Leu Val Glu Val  
 115                                    120                                    125  
 Leu Ala Asp Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro  
 130                                    135                                    140

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

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

165                      170

<210> 3

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gly Gly Leu Glu Pro Cys Ser Arg Leu Leu Leu Pro Leu Leu  
 1                      5                      10                      15

Leu Ala Val Ser Gly Leu Arg Pro Val Gln Ala Gln Ala Gln Ser Asp  
                     20                      25                      30

Cys Ser Cys Ser Thr Val Ser Pro Gly Val Leu Ala Gly Ile Val Met  
                     35                      40                      45

Gly Asp Leu Val Leu Thr Val Leu Ile Ala Leu Ala Val Tyr Phe Leu  
                     50                      55                      60

Gly Arg Leu Val Pro Arg Gly Arg Gly Ala Ala Glu Ala Ala Thr Arg  
 65                      70                      75                      80

Lys Gln Arg Ile Thr Glu Thr Glu Ser Pro Tyr Gln Glu Leu Gln Gly  
                     85                      90                      95

Gln Arg Ser Asp Val Tyr Ser Asp Leu Asn Thr Gln Arg Pro Tyr Tyr  
                     100                      105                      110

Lys

<210> 4

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Arg Lys Thr Arg Leu Trp Gly Leu Leu Trp Met Leu Phe Val Ser  
 1                      5                      10                      15

Glu Leu Arg Ala Ala Thr Lys Leu Thr Glu Glu Lys Tyr Glu Leu Lys  
                   20                                  25                                  30  
 Glu Gly Gln Thr Leu Asp Val Lys Cys Asp Tyr Thr Leu Glu Lys Phe  
                   35                                  40                                  45  
 Ala Ser Ser Gln Lys Ala Trp Gln Ile Ile Arg Asp Gly Glu Met Pro  
  
                   50                                  55                                  60  
 Lys Thr Leu Ala Cys Thr Glu Arg Pro Ser Lys Asn Ser His Pro Val  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Gln Val Gly Arg Ile Ile Leu Glu Asp Tyr His Asp His Gly Leu Leu  
                                   85                                  90                                  95  
 Arg Val Arg Met Val Asn Leu Gln Val Glu Asp Ser Gly Leu Tyr Gln  
                   100                                  105                                  110  
 Cys Val Ile Tyr Gln Pro Pro Lys Glu Pro His Met Leu Phe Asp Arg  
  
                   115                                  120                                  125  
 Ile Arg Leu Val Val Thr Lys Gly Phe Ser Gly Thr Pro Gly Ser Asn  
                   130                                  135                                  140  
 Glu Asn Ser Thr Gln Asn Val Tyr Lys Ile Pro Pro Thr Thr Thr Lys  
 145                                  150                                  155                                  160  
 Ala Leu Cys Pro Leu Tyr Thr Ser Pro Arg Thr Val Thr Gln Ala Pro  
                   165                                  170                                  175  
 Pro Lys Ser Thr Ala Asp Val Ser Thr Pro Asp Ser Glu Ile Asn Leu  
  
                   180                                  185                                  190  
 Thr Asn Val Thr Asp Ile Ile Arg Val Pro Val Phe Asn Ile Val Ile  
                   195                                  200                                  205  
 Leu Leu Ala Gly Gly Phe Leu Ser Lys Ser Leu Val Phe Ser Val Leu  
                   210                                  215                                  220  
 Phe Ala Val Thr Leu Arg Ser Phe Val Pro  
 225                                  230  
 <210> 5  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> CRDL1 Antibody ID 12G10

<400> 5

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

1                    5                    10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 26C10

<400> 6

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val Cys

1                    5                    10

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 24C12

<400> 7

Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 24G6

<400> 8

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys His Phe Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 24A10

<400> 9

Lys Ser Ser His Asn Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1                    5                    10                    15

Ala

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 10E3

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1                    5                    10

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 25F12

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Asn Leu Ala

1                    5                    10

<210> 12

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 32E3

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 24F4

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

1                    5                    10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 16B8

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 4C5

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 6E7

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 5E3

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1                    5                    10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID 4G10

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1                    5                    10

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 12G10

<400> 19

Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 26C10

<400> 20

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
<220><223> CDRL2 Antibody ID 26C10  
<400> 21  
Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser  
1                   5  
<210> 22  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 24C12  
<400> 22  
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1                   5  
<210> 23  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 10E3  
<400> 23  
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr  
1                   5  
<210> 24  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 32E3  
<400> 24  
Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr  
1                   5  
<210> 25  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 24F4

<400> 25

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 16B8

<400> 26

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr

1 5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 4C5

<400> 27

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Val

1 5

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 6E7

<400> 28

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 5E3

<400> 29

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID 4G10

<400> 30

Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ser

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 12G10

<400> 31

Met Ile Trp Tyr Ser Ser Ala Val Val

1 5

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 26A10

<400> 32

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Val Val

1 5

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 26C10

<400> 33

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val

1 5

<210

> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 24C12

<400> 34

Gln Gln Tyr Tyr Ile Thr Pro Ile Thr

1                    5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 24G6

<400> 35

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody 24A10

<400> 36

His Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Cys Ser

1                    5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 10E3

<400> 37

Leu Gln Asp Asn Asn Trp Pro Pro Thr

1                    5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 25F12

<400> 38

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg Thr

1                   5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 32E3

<400> 39

Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro Ile Thr

1                   5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 24F4

<400> 40

Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro Phe Thr

1                   5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 16B8

<400> 41

Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1                   5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 4C5

<400> 42

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Asn

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 6E7

<400> 43

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 5E3

<400> 44

Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID 4G10

<400> 45

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 46

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 12G10

<400> 46

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

1                    5                    10                    15

Leu Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

                  50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65                    70                    75                    80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95

Met Ile Trp Tyr Ser Ser Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

                  100                    105                    110

Thr Val Leu

                  115

<210> 47

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 26A10

<400> 47

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

                  50                    55                    60



Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val  
                   20                    25                    30  
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Phe  
                   35                    40                    45  
  
 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
                   50                    55                    60  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
                   85                    90                    95  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                   100                    105

<210> 50

<211> 106

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 33B12

<400> 50

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val  
                   20                    25                    30  
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
                   35                    40                    45  
 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
                   50                    55                    60  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
                   85                    90                    95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 51

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 24C12

<400> 51

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Arg Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys

<210> 52

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 24G6

<400> 52

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

1 5 10 15

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

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

Lys

<210> 53

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 24A10

<400> 53

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105 110

Lys

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 10E3

<400> 54

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Val  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Asn Trp Pro Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 13E7 14C12

<400> 55

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

1 5 10 15

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

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

<210> 56

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 25F12

<400> 56

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 57

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 25F12

<400> 57

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

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Asn

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Ser Ser Pro

85                    90                    95

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

100                    105

<210> 58

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 24F4

<400> 58

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Ser Pro  
 85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 16B8

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Ile  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 4C5

<400> 60

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Val Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg

                  85                    90                    95

Asn Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 6E7

<400> 61

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg  
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID 5E3

<400> 62

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
100 105

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Anti-Human TREM2 Antibody Light Chain Variable Region  
Amino Acid Sequences - VL Amino Acid Sequence

<400> 63

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

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

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

<210> 64  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15  
  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
                          20                    25                    30  
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                          35                    40                    45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                          50                    55                    60  
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                    70                    75                    80  
  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
                          85                    90                    95  
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile  
                          100                    105                    110

Lys

<210> 65

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

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

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50                    55                    60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Lys

<210> 66

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20                    25                    30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn

                  20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

                  35                    40                    45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 69

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro  
                                  85                    90                    95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys  
                                  100                    105

<210> 70

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

                                 20                    25                    30  
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
                                  35                    40                    45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
                                  50                    55                    60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65                    70                    75                    80  
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

                                 85                    90                    95  
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
                                  100                    105

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

                                 20                    25                    30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

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

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

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

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

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

1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp  
                   20                    25                    30  
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 75

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

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

1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

85 90 95

Met Ile Trp His Ser Ser Ala Ser Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

100 105 110

Leu Thr Val Leu

115

<210> 76

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala  
 20 25 30  
 Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr  
 35 40 45  
 Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
 50 55 60  
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met  
 65 70 75 80  
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val  
 85 90 95  
 Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Anti-Human TREM2 Antibody Heavy Chain Variable Region

Amino Acid Sequences - CDRH1

<400> 77

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 26A10

<400> 78

Ser Phe Gly Met Ser

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 24A10

<400> 79

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 10E3

<400> 80

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 13E7 14C12

<400> 81

Ser Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 25F12

<400> 82

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody 16B8

<400> 83

Asn Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 4C5

<400> 84

Asn Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 85

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 6E7

<400> 85

Ser Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID 5E3

<400> 86

Gly Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID 12G10 24C12

<400> 87

Ala Ile Gly Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Cys Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15  
Gly

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Anti-Human TREM2 Antibody Heavy Chain Variable Region

Amino Acid Sequences - CDRH2

<400> 88

Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15  
Gly

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody 26A10

<400> 89

Tyr Ile Ser Lys Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15  
Gly

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID24G6

<400> 90

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15  
Gly

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID 10E3

<400> 91

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID 25F12

<400>

> 92

Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1                    5                    10                    15

<210> 93

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID 16B8

<400> 93

Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody 4C5

<400> 94

Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody 12G10 24C12

<400> 95

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

1                    5                    10

<210> 96

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 26A10

<400> 96

Glu Gly Gly Leu Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly Leu Asp

1                    5                    10                    15

Val

<210> 97

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 26C10

<400> 97

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

1                    5                    10                    15

Val

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 24G6

<400> 98

Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 24A10

<400> 99

Gly Gly Trp Glu Leu Phe Tyr

1                    5

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 10E3

<400> 100

Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Ile

1                    5                    10

<210> 101

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 13E7 14C12

<400> 101

Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Phe

1                    5                    10

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 25F12

<400> 102

Glu Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr His Asp Ala Phe Asp Ile

1                    5                    10                    15

<210> 103

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 32E3

<400> 103

His Asp Ile Ile Pro Ala Ala Pro Gly Ala Phe Asp Ile

1                    5                    10

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 24F4

<400> 104

Gln Ala Ile Ala Val Thr Gly Leu Gly Gly Phe Asp Pro

1                    5                    10

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 16B8

<400> 105

Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 106

<211> 14

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 4C5

<400> 106

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 6E7

<400> 107

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 108

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

CDRH3 Antibody ID 5E3

<400> 108

Asp Gly Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Val

1                    5                    10

<210> 109

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID 4G10

<400> 109

Gln Gly Ile Glu Val Thr Gly Thr Gly Gly Leu Asp Val

1                    5                    10

<210> 110

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 12G10 24C12

<400> 110

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

1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

                  35                    40                    45  
Ser Ala Ile Gly Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Cys Ala Asp Ser Val

                  50                    55                    60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

                  85                    90                    95  
Ala Lys Phe Tyr Ile Ala Val Ala Gly Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly

                  100                    105                    110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120

<210> 111

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 26A10

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Arg Gly Gly

1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Ser Ser Phe

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

                  35                    40                    45  
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Leu Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 112

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 26C10

<400> 112

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Val Arg Glu Gly Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 113

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 26F2

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                   20                    25                    30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                    40                    45  
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Phe Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Phe Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95

Ala Arg Glu Gly Gly Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ser Ser Tyr Gly  
                   100                    105                    110  
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120                    125

<210> 114

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 33B12

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
                   20                    25                    30

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

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

<210> 115

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 24G6

<400> 115

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 116

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 24A10

<400> 116

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Lys Gly Gly Trp Glu Leu Phe Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100                    105                    110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 117

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 10E3

<400> 117

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Met Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Ile Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 118

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 13E7 14C12

<400> 118

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

Ser Leu Met Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Arg Gln Gly Ile Trp Gly Asp Ala Leu Asp Phe Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 119

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 25F12

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr His Asp Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Asp Gln Gly Thr Met Val Thr Val Phe Ser

115 120

<210> 120

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 32E3

<400> 120

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Thr Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95  
 Ala Arg His Asp Ile Ile Pro Ala Ala Pro Gly Ala Phe Asp Ile Trp  
                   100                    105                    110  
 Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 121  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 24F4  
 <400> 121

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



<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 4C5

<400> 123

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

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

<210> 124

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 6E7

<400> 124

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 125

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 5E3

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 126

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID 4G10

<400> 126

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

35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Lys Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gln Gly Ile Glu Val Thr Gly Thr Gly Gly Leu Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 127

<211> 125

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

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

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Tyr Tyr Asp Tyr Val Trp Gly Ser Tyr Arg Tyr Thr Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

<210> 128

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 129

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 130

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Thr Thr Gly Thr Ala Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 131  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 131

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Thr Thr Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 132  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 132  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr  
                   20                   25                   30  
  
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
                   35                   40                   45  
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
                   50                   55                   60  
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
 65                   70                   75                   80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                   85                   90                   95  
  
 Arg Tyr Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
                   100                   105                   110  
 Met Val Thr Val Ser Ser

115  
 <210> 133  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 133  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                   25                   30  
  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 134

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 135

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
                  20                    25                    30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu  
                  50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65                    70                    75                    80

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

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                  100                    105                    110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                  115

<210> 136

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                  20                    25                    30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                  35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 137

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 100 105 110

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

<210> 138

<211> 125  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 138  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
  
 Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95  
  
 Ala Arg Val Asp Ile Val Ala Thr Ile Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met  
                   100                    105                    110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120                    125  
  
 <210> 139  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRL2 Consensus for 6E7 improved Affinity variants  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X is A or G  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> X is L or R  
 <220><221>  
 > MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)  
 <223> X is N, K, R, L, or T  
 <400> 139  
 Xaa Ala Ser Ser Xaa Gln Xaa  
 1 5  
 <210> 140  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRL3 Consensus for 6E7 improved Affinity variants  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X is Q or G  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> X is S or R  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> X is F, L or Y  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
  
 <223> X is R or H  
 <400> 140  
 Xaa Gln Ala Asp Xaa Xaa Pro Xaa Thr  
 1 5  
 <210> 141  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRH2 Consensus for 6E7 improved Affinity variants  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X is I or T  
 <220><221> MISC\_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X is T or V

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X is Y or L

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X is S or A

<220

><221> MISC\_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X is S, G, or E

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> X is G or D

<400> 141

Xaa Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Xaa Arg Xaa Xaa Pro Xaa Phe Gln

1                    5                    10                    15

Xaa

<210> 142

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Consensus for 6E7 improved Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is Q, G, S, or M

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X is F or S

<400> 142

Xaa Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Xaa Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 143

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V3

<400> 143

Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn

1                   5

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V24 C01

<400> 144

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys

1                   5

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V27 C04

<400> 145

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg

1                   5

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Anitbody ID V40 D05

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Leu

1                   5

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V84 H01

<400> 147

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn

1                    5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V40 D05

<400> 148

Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg Thr

1                    5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V24 C01

<400> 149

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His Thr

1                    5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V48 E01

<400> 150

Gln Gln Ala Asp Ser Leu Pro Arg Thr

1                    5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V49 E02 V73 G02

<400> 151

Gln Gln Ala Asp Ser Tyr Pro Arg Thr

1                    5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V60 F01

<400> 152

Gly Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg Thr

1                    5

<210> 153

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V3

<400> 153

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                    105

<210> 154

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V24 C01

<400> 154

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 155

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V27 C04

<400> 155

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

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

<210> 156

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V40 D05

<400> 156

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V48 E01

<400> 157

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Leu Pro Arg

85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                    105

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V49 E02 V73 G02

<400> 158

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Tyr Pro Arg  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 159

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V52 E05

<400> 159

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Arg Phe Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 160

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V60 F01

<400> 160

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 161

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V76 G05

<400> 161

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 162

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V84 H01

<400> 162

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 163

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID 6E7

<400> 163

Tyr Ser Phe Thr

1

<210> 164

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Variable Region Amino Acid Sequences for Reduced  
Affinity TREM2 Antibodies - FR1/CDRH1 border

<400> 164

Tyr Ser Phe Ala

1

<210> 165

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID V3 A04

<400> 165

Tyr Ser Phe Gly

1

<210> 166

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID V49 E02

<400> 166

Tyr Ser Phe Asn

1

<210> 167

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID V52 E05

<400> 167

Tyr Ser Phe Glu

1

<210> 168

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID V60 F01

<400> 168

Tyr His Phe Thr

1

<210> 169

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/CDRH1 border

Antibody ID V76 G05 V84 H01

<400> 169

Tyr Gly Phe Thr

1

<210> 170

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID 6E7 V3 A04

<400> 170

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Asp

<210> 171

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V24 C01

<400> 171

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V27 C04

<400> 172

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 173

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V49 E02

<400> 173

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Leu Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 174

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V73 G02

<400> 174

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Gly Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V76 G05

<400> 175

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Glu Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 176

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V3 A04

<400> 176

Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 177

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V24 C01

<400> 177

Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 178

<211> 14

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V60 F01

<400> 178

Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

1                    5                    10  
 <210> 179  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRH3 Antibody ID V48 E01  
 <400> 179  
 Met Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10  
 <210> 180  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V3 A04  
 <400> 180  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 181

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V24 C01

<400> 181

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

                  50                    55                    60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

                  85                    90                    95

Ala Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

                  100                    105                    110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120

<210> 182

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V27 C04

<400> 182

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

35 40 45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ala Pro Ser Phe  
 50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Val Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 183

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V40 D05

<400> 183

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 184

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V48 E01

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Met Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 185

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy Chain Variable Region Amino Acid Sequences for Improved  
Affinity TREM2 Antibodies - VH Amino Acid Sequence

<400> 185

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Asn Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Leu Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Ser Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 186

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V49 E02

<400> 186

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Glu Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110

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

<210> 187

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V60 F01

<400> 187

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr His Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Val Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr  
 100 105 110

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

<210> 188

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V73 G02

<400> 188

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

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

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

<210> 189

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V76 G05

<400> 189

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Glu Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 190

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V84 H01

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 191

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
                   20                   25                   30  
  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro  
           35                   40                   45  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
       50                   55                   60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65                   70                   75                   80  
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
                   85                   90                   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                   100                   105

<210> 192

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1                   5                   10                   15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
                   20                   25                   30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro  
           35                   40                   45  
  
 Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
       50                   55                   60  
 Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65                   70                   75                   80  
 Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
                   85                   90                   95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 193

<211> 105

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 194

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
 100 105

<210> 195

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp  
 20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro  
 35 40 45

Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn  
 50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys  
 65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val  
 85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser  
 100 105

<210> 196

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
                   20                    25                    30  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
                   35                    40                    45  
  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
                   50                    55                    60  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 65                    70                    75                    80  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
                   85                    90                    95  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   100                    105

<210> 197

<211> 107

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
                   20                    25                    30  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                   35                    40                    45  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                   50                    55                    60  
  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 65                    70                    75                    80  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                   85                    90                    95  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 198

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn





Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 200

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn



Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 202

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn





Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 204

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp

180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro



Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 206

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10

<210> 207

<211> 110

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110

<210> 208

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

12G10

<400> 208

caggctgtgc cgactcagcc gtcttcctc tctgcatctc ctggagtatt agccagtctc 60  
 acctgcacct tacgcagtg catcaatggt ggtacctaca ggatatactg gtaccagcag 120  
 aagccagggga gtctcccca gtatctcctg aggtacaaat cagactcaga taagcagcag 180  
 ggctctggag tccccagccg cttctctgga tccaaggatg cttcggccaa tgcagggatt 240  
 ttactcatct ctgggctcca gtctgaggat gaggctgact attactgtat gatttggtag 300  
 agcagtgtctg tggattcgg cggagggacc aaactgaccg tccta 345

<210> 209

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

26A10

<400> 209

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggagataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtccctg tgctggatcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat cctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcagcgtgg gacagtaaca ctgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 210

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody

ID 26C10

<400> 210

tcctttgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcccta tgggtgcat ctatcaagat accaageggc cctcagggat cctgaacga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtctt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 211

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
 26F2

<400> 211

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120  
 cagtcccctg tgttggcat ctttcaagat agcaageggc cctcagggat cctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 212

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
 33B12

<400> 212

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60  
 acctgctctg gagataaatt gggggataag tatgtttgct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgttggcat ctatcaagat agcaageggc cctcagggat cctgagcga 180  
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240  
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagtagca ctgtggtatt cggcggaggg 300  
 accaagctga ccgtccta 318

<210> 213

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

24C12

<400> 213

ggcatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagccg gagggttttg tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagggtctca ttactgggc atctaccgg 180

gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gttataact gtcagcaata ttatattact 300

ccgatcacct tcggccaagg gacacgactg gagattaaa 339

<210> 214

<211> 339

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

24G6

<400> 214

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Gly Cys

35 40 45

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala

50 55 60

Ala Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala

65 70 75 80

Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Thr Thr Ala Thr Ala Cys Ala Gly Cys

85 90 95

Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Thr Ala Ala Gly Cys Ala Cys Thr

100 105 110

Thr Cys Thr Thr Ala Gly Cys Thr Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala

115 120 125

Gly Cys Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Ala Gly  
 130 135 140  
 Cys Cys Thr Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Ala  
 145 150 155 160  
 Thr Thr Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys  
 165 170 175  
 Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys  
 180 185 190

Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Gly Ala Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly  
 195 200 205  
 Gly Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys  
 210 215 220  
 Ala Gly Ala Thr Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys  
 225 230 235 240  
 Ala Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly  
 245 250 255

Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Thr Thr  
 260 265 270  
 Thr Thr Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Ala  
 275 280 285  
 Thr Ala Thr Thr Ala Thr Ala Gly Thr Ala Cys Thr Cys Cys Gly Cys  
 290 295 300  
 Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly  
 305 310 315 320

Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Thr Cys  
 325 330 335

Ala Ala Ala

<210> 215

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody

24A10

<400> 215

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60  
 atcacctgca agtccagcca caatgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120  
 tggatcagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctaccgg 180  
  
 gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240  
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagtact 300  
 ccgtgcagtt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 216

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

10E3

<400> 216

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120  
  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattccagcc 180  
 aggttcagtg tcagtgggctc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagatttg cattttatta ctgtctgcag gataataatt ggcctccac tttcgccct 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 217

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

13E7

<400> 217

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
  
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattccagcc 180

aggttcagtg tcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtctgcag gataataatt ggcctccac ttcggcct 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 218

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

25F12

<400> 218

gaaaaagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctctgca gggccagtc gagtgtaac aacaacttag cctggtacca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatcacca gggccactgg tatccagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctcggac gttcgccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 219

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

32E3

<400> 219

gaatttgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtcttgt ctccggggga aagagccacc 60  
 ctctctgca gggccagtc gattattagc agcaactact tagcctggtc ccagcagaaa 120  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcacca gcagggccac tggcatccca 180  
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240  
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtttgata gctcacgat caccttcggc 300

cgagggacac gactggacat taaa 324

<210> 220

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
24F4

<400> 220

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120  
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180  
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcaactgta ttactgtcag cagtatgata cctcaccatt cactttcggc 300  
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 221

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
16B8

<400> 221

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
gtcacttgtc gggcgagtca ggatattaac agctggtag cctggatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcctctt tgcaaaactgg ggtcccttea 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttactc ttgtcaacag tctaacagtt tcccgatcac ctteggccaa 300  
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 222

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
4C5

<400> 222

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc aactggtag cctggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaagttgg ggtcccatta 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tcctcgcga ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 223

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

6E7 V9 A10 V30 C07 V33 C10 V44 D09 V68 F09

<400>

223

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtcccatta 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tcctcgcac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 224

<211> 321

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV - Antibody

ID 5E3

<400> 224

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaatcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaagtgg ggtcccatta 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtactt acccattcac tttcgccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 225

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

4G10

<400> 225

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcataaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120

gggaatgcc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgccaagtgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggccagaa ttcactctca caatcagcag tctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgtggac gttcgccaa 300

gggaccaagg tggaaatcac a 321

<210> 226

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V3 A04

<400> 226

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagta ggcaaatgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacaggt tccctcgac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 227

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V24 C01

<400> 227

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaagg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcatac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 228

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V27

<400> 228

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaactgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 229

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V40 D05

<400> 229

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaactgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgaccggt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 230

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V48 E01

<400> 230

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaggg ggtccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tgcctcgcac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 231

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V49 E02

<400> 231

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtc ggcaaatgg ggtccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt atcctcgcac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 232

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V52 E05

<400> 232

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaggg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgaccgtt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 233

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V60 F01

<400> 233

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaggg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtggcag gctgacagtt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 234

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V73 G02

<400> 234

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtc gcaaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt atcctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 235

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V76 G05

<400> 235

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaagg ggtccatca      180
aggttcagc gcagtggatc tgggagagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttgccag      300
gggaccaagc tggagatcaa a      321
    
```

<210> 236

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V84 H01

<400> 236

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca      120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaatgg ggtccatca      180
aggttcagc gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tcccgcgac ttttgccag      300
gggaccaagc tggagatcaa a      321
    
```

<210> 237

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

12G10

24C12

<400> 237

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag ccctcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt cgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attggtggtg gtggtgtag cacatactgc 180  
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240  
  
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaattttat 300  
 atagcagtgg ctggttctca ctttgactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 238

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

26A10

<400> 238

gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ggggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag ccctagatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt cgccaggct 120  
  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagttttac catatattac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300  
 ggtcttacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 acggtcaccg tctctca 378

<210> 239

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV 26C10

<400> 239

gaggtgcaac tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag ccctcggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt cgccaggct 120  
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtagttttac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcgttctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt atttctgtgt gagagagggg 300  
 ggtataacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 240

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
 26F2

<400> 240

gaggtgcaac tggtaggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggcctggagtg gatttcatac attagtagta gtagttttac catatactac 180  
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt atttctgtgc gagagagggg 300

ggtattacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 241

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
 33B12

<400> 241

gaggtgcaac tggtaggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgagctgggt ccgccaggct 120  
 ccaggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtaaaa gtagttttac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttcattctat 240  
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300  
 ggtcttacta tggttcgggg agtctcttcc tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360  
 acggtcaccg tctcctca 378

<210> 242

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

24G6

<400> 242

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgtcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggcgtat 300

acacctatgg cattctttga ctactggggc caggaacc tggtcacct ctctca 357

<210> 243

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

24A10

<400> 243

gaggtgcagg tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgtcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagctgggt cgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggaggg 300

tgggagctat ttactgggg ccaggaacc ctggtcaccc tctctca 348

<210> 244

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

10E3

<400> 244  
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgatgatc 60  
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gagactctga taccagatac 180  
agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacggaga 300

caggggatct ggggtgatgc tcttgatac tggggccaag ggacattggt caccgtctct 360  
tca 363

<210> 245

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
13E7

<400> 245  
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgatgatc 60  
tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gagactctga taccagatac 180  
agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacggaga 300  
caggggatct ggggtgatgc tcttgattc tggggccaag ggacattggt caccgtctct 360  
tca 363

<210> 246

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
25F12

<220><221> misc\_feature

<222> (366)..(366)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 246

caggtgcagc tacagcagtg gggcgagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60  
 acctgcgctg tctatggagg gtccttcagt agttactact ggagctggat cgccagccc 120  
 ccaggaagg ggctggagtg gattgggaa atcaatcata gtgaaacac caactacaac 180  
 ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240  
 aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgagag agaggggtat 300  
 tacgatatct tgactggtta tcatgatgct ttgatattt gggaccaagg gacaatggtc 360  
 accgtntttt ca 372

<210> 247

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
 32E3

<400> 247

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctgcagtgga gcacctgaa ggcctcggac accgcatat attactgtgc gcgacatgac 300

attataccag cagccccctg tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360  
 tcttca 366

<210> 248

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
 24F4

<400> 248

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cacccttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagtcgaca agtccagcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatat attactgtac gagacaggcc 300  
 atagcagtga ctggtttggg gggtttcgac ccttggggcc agggaaccct ggtcacctc 360  
 tcctca 366

<210> 249

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

16B8

<400> 249

caggttcagc tggcgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60

tcctgcaagg ctctcggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag tacagtctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagacgggga 300

tacagctatg gttcctttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 250

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

4C5

<400> 250

gaggtgcagc tggcgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggaca cagttttacc aactactgga tcgcttgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccgtgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttact atgatagtag tggttathtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctctca 369

<210> 251

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

6E7

<400> 251

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
 tctgtgaagg gtcttgata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggteaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtctcctca 369

<210> 252

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

5E3

<400> 252

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tctgtcaagg ctcttgata caccttcacc ggctactata tacactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggactag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctt acagtgggtg cacaacctct 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag ctcagcctac 240  
 atggaactga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgga 300  
 ggctacctgg cctctacgg tacggacgtc tggggccaag ggaccacgtt caccgtctcc 360  
 tca 363

<210> 253

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

4G10

<400> 253

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tctgtgaagg gttctggata cagctttccc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agccccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgccttt 240

ttgaagtgga gtagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gcgacagggt 300

atagaagtga ctggtacggg aggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcacctgc 360

tcctca 366

<210> 254

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
V3 A04

<400> 254

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tctgtgaagg gttctggata cagttttgcg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agccccgtcct tccaagatca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagagggagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatit gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 255

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
V24 C01

<400> 255

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tctgtgaagg gttctggata cagttttacc agctactgga ttgcctgggt gcgccagatg 120

ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgtgagatac 180

agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgc gagatctagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 256

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
V27 C04

<400> 256

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180

gtcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgt gagaagtagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 257

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V40 D05

<400> 257

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttggg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

ccccggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga tgtagatac 180

agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfcg gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 258

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V48 E01

<400> 258

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gtcttgata cagttttggt agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga tgtgagatac 180  
 agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagaatgagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 259

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V49 E02

<400> 259

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gtcttgata cagttttaat agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggacg atctatcctg gtgactctga taccagactg 180

agccccctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagaagtagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 260

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V52 E05

<400> 260

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gtcttgata cagttttgag agctactgga tcgctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagaggagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 261

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V60 F01

<400> 261

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gtcttgata ccattttacc agctactgga tcgctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga tgtgagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatt atgatagtag tgattatagt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtgtcctca 369

<210> 262

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V73 G02

<400> 262

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagttttggg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agccccgggt tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgcatgt atttctgtgc gagagggagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattatctt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 263

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V76 G05

<400> 263

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagttttggg agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agccccgggt tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattatagt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 264

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V84 H01

<400> 264

gaggtgcagc tggatgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cgggtttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgacagtga taccagatac 180  
 agccccgtct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattattcg gactactggg gccaggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 265

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #1

<400> 265

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys

20

<210> 266

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #2

<400> 266

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

1 5 10 15

Ser Trp Ala

<210> 267

<400> 267

000

<210> 268

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #4

<400> 268

Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1                    5                    10                    15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #5

<400> 269

Met Glu Trp Thr Trp Arg Val Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly

1                    5                    10                    15

Ala His Ser

<210> 270

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #6

<400> 270

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1                    5                    10                    15

Asp Thr Thr Gly

20

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL3 Antibody ID V83

<400> 271

Gln Gln Ala Val Ser Phe Pro Arg Thr

1                    5

<210> 272

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #8

<400> 272

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1                    5                    10                    15

Val Leu Ser

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #9

<400> 273

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1                    5                    10                    15

Val His Ser

<210> 274

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #10

<400> 274

Met Asp Ile Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Pro Gly Ala Lys Cys

20

<210> 275

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #11

<400> 275

Met Asp Ile Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 276

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #12

<400> 276

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Pro Gly Ala Thr Phe

20

<210> 277

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #13

<400> 277

Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 278

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #14

<400> 278

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly

1                    5                    10                    15

Val Gln Cys

<210> 279

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #15

<400> 279

Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly

1                    5                    10                    15

Val Gln Cys Gln Glu

20

<210> 280

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Secretory peptide #16

<400> 280

Met Asp Met Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1                    5                    10                    15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys

20

<210> 281

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

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

1                    5                    10                    15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20                    25                    30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35                    40                    45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 282

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

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

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu  
 50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 115 120 125

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 210 215

<210> 283

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> MOG peptide 35-55

<400> 283

Met Glu Val Gly Trp Tyr Arg Ser Pro Phe Ser Arg Val Val His Leu  
 1 5 10 15

Tyr Arg Asn Gly Lys

20

<210> 284

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is R OR A

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X IS S OR R

<400> 284

Xaa Ala Ser Gln Gly Ile Ser Xaa Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X is A or S

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is S or G

<400> 285

Xaa Ala Xaa Ser Leu Gln Asn

1                    5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> CDRL3 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> X is D or V  
 <220><221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> X is R or L  
 <400> 286

Gln Gln Ala Xaa Ser Phe Pro Xaa Thr

1                    5

<210> 287

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X is Y or E

<400>

> 287

Ser Xaa Trp Ile Ala

1                    5

<210> 288

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is G or S

<400> 288

Ile Ile Tyr Pro Xaa Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 289  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> CDRH3 Consensus for 6E7 reduced Affinity variants

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X is T or G

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X is Y or R

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X is Y or G

<400> 289

Gln Arg Xaa Phe Xaa Xaa Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 290

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID V57 E10

<400> 290

Ala Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL1 Antibody ID V90 H07

<400> 291

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp Leu Ala

1                    5                    10

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V10 A11

<400> 292

Ser Ala Ser Ser Leu Gln Asn

1                    5

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V70 F11

<400> 293

Ala Ala Gly Ser Leu Gln Asn

1                    5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRL2 Antibody ID V23 B12

<400> 294

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr

1                    5

<210> 295

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V10 A11

<400> 295

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 296

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V23 B12

<400> 296

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 297

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V57 E10

<400> 297

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ala Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 298

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V70 F11

<400> 298

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile



<213> Artificial Sequence

<220><223> VL Amino Acid Sequence Antibody ID V90 H07

<400> 300

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

1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Arg

                  85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

                  100                    105

<210> 301

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FR1/

CDRH1 border

Antibody ID V30 C07

<400> 301

Ser Ser Phe Thr

1

<210> 302

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH1 Antibody ID V90 H07

<400> 302

Ser Glu Trp Ile Ala

1                    5

<210> 303

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH2 Antibody ID V44 D09

<400> 303

Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 304

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V9 A10

<400> 304

Gln Arg Gly Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 305

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V33 C10

<400> 305

Gln Arg Thr Phe Tyr Gly Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 306

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDRH3 Antibody ID V68 F09

<400> 306

Gln Arg Thr Phe Arg Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 307

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V9 A10

<400> 307

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Arg Gly Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 308

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V30 C07

<400> 308

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

                  85                    90                    95  
 Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
                   100                    105                    110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 309  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V33 C10  
 <400> 309

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

65                      70                      75                      80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

                                 85                      90                      95

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

                                 100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                                 115                      120

<210> 310

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V44 D09

<400> 310

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

1                      5                      10                      15

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

                                 20                      25                      30

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

                                 35                      40                      45

Gly Ile Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

                                 50                      55                      60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65                      70                      75                      80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

                                 85                      90                      95

Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr

                                 100                      105                      110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                                 115                      120

<210> 311

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V68 F09

<400> 311

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

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

<210> 312

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH Amino Acid Sequence Antibody ID V90 H07

<400> 312

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
 100 105 110  
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 313

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V10 A11

<400> 313

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatccagtt tgcaaatgg ggtccatca 180  
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tcctcgcac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 314

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V23 B12

<400> 314

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcttac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 315

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
 V57 E10

<400> 315

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtg cggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 316

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID  
 V70 F11

<400> 316

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaggagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180  
 aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgac ttttgccag 300  
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 317

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V83

<400> 317

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgtgagtt tccctcgcac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 318

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - LV Antibody ID

V90 H07

<400> 318

gacatccaga tgaccagtc tccatcttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agatggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaatgg ggtccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctcgcac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 319

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V9 A10

<400> 319

gaggtgcagc tgggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

gggttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccaggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 320

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V10 A11

V23 B12 V57 E10 V70 F11 V83 G12

<400> 320

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tgcctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccaggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 321

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V30 C07

<400> 321

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gttctggatc gagttttacc agctactgga tgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 322

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V33 C10

<400> 322

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gtictggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300

acgttttatg gggatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 323

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID

V44 D09

<400> 323

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gtictggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatccta gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
 ctacagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
 acgttttatt atgatagtag tgattatttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360  
 gtgtcctca 369

<210> 324

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
V68 F09

<400> 324

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc      60
tctgtaaagg gttctggata cagttttacc agctactgga tgcctgggt gcgccagatg      120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac      180
agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac      240
ctacagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg      300
acgtttaggt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc      360
gtgtcctca                                     369
```

<210> 325

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-TREM2 Antibody Variable Region Nucleic Acid - HV Antibody ID  
V90 H07

<400> 325

```
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc      60
tctgtaaagg gttctggata cagttttacc agcgagtgga tgcctgggt gcgccagatg      120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac      180
agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac      240
ctacagtgga gcagcctgaa ggccctggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg      300
acgttttatt atgatagtag tgattatfff gactactggg gccagggaac cctggtcacc      360
gtgtcctca                                     369
```

<210> 326

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC variable region sequence 24G6

<400> 326

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Asn Asn Lys His Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   35                    40                    45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
                   50                    55                    60  
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
                   85                    90                    95  
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                   100                    105                    110

Lys

<210> 327

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC variable region sequence 24G6

<400> 327

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

65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                    90                    95  
 Ala Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

                         100                    105                    110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

                         115  
 <210> 328  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> LC variable region sequence 6E7  
 <400> 328

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
                          20                    25                    30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                          35                    40                    45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                          50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asp Ala Phe Pro Arg  
                          85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                          100                    105

<210> 329  
 <211> 123  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> HC variable region sequence 6E7

<400> 329

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr  
                   20                    25                    30  
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ala Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Gln Arg Thr Phe Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr  
                   100                    105                    110

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

<210> 330

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC variable region sequence 13E7

<400> 330

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



<400> 332

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe  
                   85                    90                    95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
                   100                    105

<210> 333

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC variable region sequence 5E3

<400> 333

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
                   20                    25                    30  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
  
                   35                    40                    45  
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Thr Ser Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Ser Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys



Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp  
 165 170 175  
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr  
 180 185 190  
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr  
 195 200 205  
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val  
 210 215 220

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly  
 225 230 235 240  
 Glu Cys

<210> 335

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AA sequence HC SST28347

<400> 335

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly  
 20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly  
 35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
 50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr  
 65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn  
 85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp  
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ala Tyr Thr Pro Met Ala Phe Phe  
 115 120 125  
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
 130 135 140  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 145 150 155 160  
  
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 165 170 175  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
 180 185 190  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
 195 200 205  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220  
  
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu  
 225 230 235 240  
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255  
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285  
  
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320  
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350  
  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg





Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 355 360 365

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val  
 370 375 380

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 385 390 395 400

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 405 410 415

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 420 425 430

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 435 440 445

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys  
 465

<210> 337  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> AA sequence SST29857  
 <400> 337

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60





<220><223> AA sequence LC SST202443

<400> 339

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr  
                   20                    25                    30  
 Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser  
                   35                    40                    45  
 Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
                   50                    55                    60  
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile  
 65                    70                    75                    80  
 Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr  
                   85                    90                    95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln  
                   100                    105                    110  
 Asp Asn Asn Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile  
                   115                    120                    125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                   130                    135                    140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145                    150                    155                    160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
                   165                    170                    175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                   180                    185                    190  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                   195                    200                    205  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                   210                    215                    220  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys





Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 450 455 460  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470  
 <210> 341  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> AA sequence LC SST29825  
 <400> 341  
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30  
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60  
 Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val  
  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 100 105 110  
 Tyr Ser Thr Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile  
 115 120 125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 342  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> AA sequence HC SST29825  
 <400> 342

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu  
 20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly  
 35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly  
 50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr  
 65 70 75 80

Thr Ser Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr  
 85 90 95

Ser Thr Ser Ser Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp  
 100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Tyr  
 115 120 125

Gly Thr Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala





ccaggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180  
gcagaatccg tgaaggccg gttcacatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggcgtat 300  
acacctatgg cattctttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 345  
<211> 321  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> LC variable region sequence SST29857  
<400> 345

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactetca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctgacgctt tccctcgac ttttgccag 300  
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346  
<211> 369  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> HC variable region sequence SST29857  
<400> 346

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
tcctgtaagg gtcttgata cagttttacc agtactgga tcgctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatctg gtgacgctga tgccagatac 180  
agcccgtcct tccaaggcca ggtcacatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240  
ctacagtgga gcagcctgaa ggcctggac accgcatgt atttctgtgc gagacaaagg 300  
acgttttatt atgatagtag tgatttttt gactactggg gccaggaac cctggtcacc 360  
gtgtcctca 369

<210> 347  
<211> 321  
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC variable region sequence SST202443

<400> 347

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120  
 ggccaggctc ccaggtcct catctatggt gcttccacca gggccactgg tattecagcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg cagtttatta ctgtctgcag gataataatt tccctccac tttcgccaa 300  
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 348

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC variable region sequence SST202443

<400> 348

gaggtgcagc tgggtcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60  
 tcctgtaagg gtcttgata cagctttacc agctactgga tggctgggt gcgccagatg 120  
 cccgggaaag gcctggagtg gatgggatc atctatcctg gagatgctga tgccagatac 180  
 agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgectac 240  
 ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgcatgt atttctgtgc gaggcggaga 300  
 caggggatct tcggtgatgc tcttgatttc tggggccaag ggacattggt caccgtgtct 360

tca 363

<210> 349

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC variable region sequence SST29825

<400> 349

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatitag cctggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaatcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtactt acccattcac tttcggecaa 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 350

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC variable region sequence SST29825

<400> 350

caggtgcagc tgggtcagtc tgggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg ctcttgata cacctcacc ggctactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaaccctt acagtgggtg cacaacctct 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccaccag ctcagcctac 240

atggaactga gcagctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgca 300

ggctacctgg ccctctacgg tacggacgtc tggggccaag ggaccttgggt caccgtgtcc 360

tca 363

<210> 351

<211> 726

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence LC SST28347

<400> 351

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tcgtgatgac ccagtctcca gactccctgg ctgtgtctct gggcgagagg 120

gccaccatca actgcaagtc cagccagagt gttttataca gctccaacaa taagcacttc 180

ttagcttggg accagcagaa accaggacag cctcctaagc tgctcattta ctgggcatct 240

accggggagt ccgggtccc tgaccgattc agtggcagcg ggtctgggac agatttcaact 300

ctcaccatca gcagcctgca ggctgaagat gtggcagttt attactgtca gcaatattat 360

agtactccgc tcactttcgg cggagggacc aaggtggaga tcaaacgaac ggtggctgca 420

ccatctgtct tcaatctccc gccatctgat gacagttga aatctggaac tgctctgttt 480

gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 540

gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 600  
 tacagcctca gcagcacctc gacgctgagc aaagcagact acgagaaaaca caaagtctac 660  
 gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgcccgtca caaagagctt caacagggga 720  
 gagtgt 726  
 <210> 352  
 <211> 1413  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> NA sequence HC SST28347  
 <400> 352  
 atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtgagg tgcagctgtt ggagtctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120  
  
 agactctcct gtcagcctc tggattcacc tttagcagct atgcatgag ctgggtccgc 180  
 caggctccag ggaagggact ggagtgggtc tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca 240  
 tactacgcag aatccgtgaa gggccgggtc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300  
 ctgtatctgc aatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaag 360  
 gcgtatacac ctatggcatt ctttgactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcc 420  
 tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gagcactct 480  
 gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 540  
  
 tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 600  
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgcctt ccagcagctt gggcaccag 660  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 720  
 cccaaatctt gtgacaaaa tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 780  
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840  
 cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag acctgaggt caagttcaac 900  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgtgcga ggagcagtac 960  
  
 ggacagcagc accgttgctg cagcgtctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020  
 aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaaa gcctccag ccccatcga gaaaaccatc 1080  
 tccaaagcca aaggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1140  
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgca aaggcttcta tcccagcgac 1200  
 atcgcctgg agtgggagag caatggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1260  
 gtgtggact ccgacggctc cttctctc tatagcaagc tcaccgtgga caagacgag 1320

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acgcagaaga gcctctcctt gtctccgggc aaa 1413

<210> 353

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence HC SST204812

<400> 353

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagtctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtcctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaagggact ggagtgggtg tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca 240

tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgaag 360

gcgtatacac ctatggcatt ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtgtcc 420

tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc ccctggcgc ccagctccag gagcacctcc 480

gagagcacag cggccctggg ctgectggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg 540

tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcctt ccagcaactt cggcaccag 660

acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaaacacca aggtggacaa gacagttgag 720

cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 780

gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac cctgaggtc 840

acatgcgtgg tggtagcgtg gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgtgcg aggagcagta cggcagcacg 960

taccgttgcg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa agccctcca gccccatcg agaaaacat ctccaagcc 1080

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 1140

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1260

tccgacggct ctttcttct ctatagcaag ctaccctggg acaagagcag gtggcagcag 1320

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1380

agcctctccc tgctccggg caaa 1404

<210> 354

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence LC SST29857

<400> 354

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagctccea tcttccgtgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca ctgtcgggc gagtccgggt attagcagct ggtagcctg gtatcagcag 180

aaaccagga aagcccctaa gctcctgac tatgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctacccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttacttttgt caacagctg acgctttccc tcgcactttt 360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaacgaga ctacagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcggccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 355

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence HC SST29857

<400> 355

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt gcagctgga gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg 120

aagatctcct gtaagggttc tggatacagt ttaccagct actggatcgc ctgggtgcgc 180

cagatgcccg gaaagggcct ggagtggatg gggatcatct atcctggtga cgctgatgcc 240

agatacagcc cgtccttcca aggccagtc accatctcag ccgacaagtc catcagcacc 300

gectacctac agtggagcag cctgaaggcc tcggacaccg ccatgtatct ctgtgcgaga 360

caaaggacgt tttattatga tagtagtgat tttttgact actggggcca gggaaccctg 420

gtcacctgt cctcagctc caccaaggc ccatcggtct tccccctggc gcccagctcc 480  
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 540

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgt ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct 600  
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 660  
ttcggcacc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 720  
aagacagtgt agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780  
gggggaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 840  
acccctgagg tcacatgcgt ggtgtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 900  
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960

tacggcagca cgtaccgtg cgtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020  
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagcccccatt cgagaaaacc 1080  
atctccaaag ccaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140  
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccage 1200  
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgct 1260  
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320  
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggcaaa 1416

<210> 356  
<211> 708  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence  
<220><223> NA sequence LC SST202443  
<400> 356

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg ggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
cgctgtgaaa tagtgatgac gcagctccca gccaccctgt ctgtgtctcc aggggaaaga 120  
gccaccctct cctgcagggc cagtcagagt gttagcagca acttagcctg gttccagcag 180  
aaacctggcc aggtcccag gctcctcatc tatggtgctt ccaccagggc cactggtatt 240  
ccagccaggt tcagtggcag tgggtctggg acagagtca ctctacccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttcagc ttattactgt ctgcaggata ataatttccc tcccacttcc 360  
ggccaagga ccaaagtgga tatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420  
ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgccctcca atcgggtaac 540  
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600  
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660  
 cagggcctga gctcgcctgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 357

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence HC SST202443

<400> 357

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtgct gagaggtgcg 60  
 cgctgtgagg tgcagctggt gcagctctga gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg 120  
 aagatctcct gtaagggttc tggatacagc ttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc 180  
 cagatgcccc ggaaggcct ggagtgatg gggatcatct atcctggaga tgctgatgcc 240  
 agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc accatctcag ccgacaagtc catcagcacc 300  
 gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc tggacaccg ccatgtatct ctgtgcgagg 360

cggagacagg ggatcttcgg tgatctctt gatttctggg gccaaaggac attggtcacc 420  
 gtgtcttcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc 480  
 acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540  
 acggtgtcgt ggaactcagg gcacctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600  
 cagtcctcag gactctact cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660  
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720  
 gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 840  
 cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacce tgaggtcaag 900  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960  
 cagtacgga gcacgtacc ttgcgtcagc gtctctaccg tctctacca ggactggctg 1020  
 aatggcaagg agtacaagt caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080  
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1140  
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggctcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320  
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgagc tctgcacaac 1380  
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1419

<210> 358

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence LC SST29825

<400> 358

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtgaca tccagatgac ccagctcca tcctactgt ctgcatctgt aggagacaga 120

gtcaccatca ctgtcgggc gagtcaggc attagcaatt attagcctg gtatcagcag 180  
 aaaccagga aagcccctaa atccctgac tatgtgcat ccagtttga aagtggggtc 240  
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctacat cagcagcctg 300  
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgc caacagtata gtacttacc attcactttc 360  
 ggccaagga ccaaagtga tatcaaacga acggtggctg caccatctgt ctcatcttc 420  
 ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgct gctgaataac 480  
 ttctatccca gagaggcaa agtacagtgg aaggtggata acgcctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600  
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaa cacaagtct acgctgcga agtcacccat 660  
 caggcctga gctcggcct cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 359

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> NA sequence HC SST29825

<400> 359

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60  
 cgctgtcagg tgacgtggt gcagctggg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg 120  
 aaggtgtcct gcaaggttc tggatacacc ttaccggct actatatcca ctgggtgca 180

caggcccctg gacaagggt tgagtggatg ggatggatca acccttacag tggtgacaca 240  
 acctctgcac agaagtttca gggcaggtc accatgacca gggacacgtc caccagctca 300

gcctacatgg aactgagcag gctgagatct gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 360  
gatgcaggct acctggcctt ctacggtacg gacgtctggg gccaaaggac ctgtgtcacc 420  
gtgtcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcgcccag ctccaggagc 480  
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540  
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 600

cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag caacttcggc 660  
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 720  
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780  
ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt 840  
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900  
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgtgcgagga gcagtacggc 960  
agcacgtacc gttgcgtcag cgctctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080  
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcctccatc ccgggaggag 1140  
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200  
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260  
ctggactccg acggctcctt ctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320  
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg 1380  
cagaagagcc tctccctgtc tccgggcaaa 1410

<210> 360

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 360

His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro

1                    5                    10

<210> 361

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 361

Ala Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu

1                    5

<210> 362

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 362

Gly Asp Leu Trp Phe Pro Gly Glu Ser Glu

1                    5                    10

<210> 363

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 363

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

1                    5                    10

<210> 364

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 364

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

1                    5                    10                    15

Glu

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 365

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

1                    5                    10                    15

Glu

<210> 366

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 366

Pro Leu Asp His Arg Asp Ala Gly Asp Leu Trp Ala Pro Gly Glu Ser

1                    5                    10                    15

Glu

<210> 367

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Peptides from epitope mapping experiments

<400> 367

Gly Asp Leu Trp Phe Pro

1                    5