(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391138 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29

(22) Дата подачи заявки
2018.08.02

(51) Int. Cl. ***C07K 16/28*** (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(54) АНТИ-TREM2 АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/541,019; 62/636,095**
(32) **2017.08.03; 2018.02.27**
(33) **US**
(62) **201992324; 2018.08.02**

(71) Заявитель:
ЭЛЕКТОР ЭЛЭЛСИ (US)

(72) Изобретатель:
Швабе Тина, Браун Эрик, Конг Филип, Тасси Илария, Ли Сын-Джу, Розенталь Арнон, Пейчал Роберт, Нилсон Нельс П. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к композициям, содержащим антитела, например моноклональные антитела, фрагменты антител и т.д., которые специфически связываются с белком TREM2, например с TREM2 млекопитающего или TREM2 человека, и применению таких композиций для предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума.

202391138 A1

202391138 A1

АНТИ–TREM2 АНТИТЕЛА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительных заявок США № 62/541019, поданной 3 августа 2017 г., и 62/636095, поданной 27 февраля 2018 г., которые в полном объеме включены в настоящей документ посредством ссылок.

ПОДАЧА ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ВИДЕ ТЕКСТОВОГО ФАЙЛА В ФОРМАТЕ ASCII

[002] Содержание следующего представленного текстового файла в формате ASCII включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме: машиночитаемая форма (CRF) Перечня последовательностей (наименование файла: 735022001840SEQLIST.TXT, дата создания: 2 августа 2018 г., размер: 238 кб).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ НАСТОЯЩЕЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[003] Настоящее изобретение относится к анти–TREM2 антителам и терапевтическому применению таких антител.

ИЗВЕСТНЫЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[004] Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках–2 (TREM2), представляет собой иммуноглобулин–подобный рецептор, который экспрессируется, например, на клетках миелоидного происхождения.

[005] Активность TREM2 связана с болезнями, расстройствами и состояниями, таким как лобно–височная деменция (ЛВД), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инсульт/ишемическое поражение головного мозга, рассеянный склероз и болезнь Насу–Хакола (Neumann, H et al., (2007) J Neuroimmunol 184: 92–99; Takahashi, K et al., (2005) J Exp Med 201: 647–657; Takahashi, K et al., (2007) PLoS Med 4: e124; и Hsieh, CL et al., (2009) J Neurochem 109: 1144–1156; Malm, TM et al., *Neurotherapeutics*. 2014 Nov 18; Paloneva, J et al., (2002) Am J Hum Genet 71: 656–662; и Paloneva, J et al., (2003) J Exp Med 198: 669–675; Guerreiro, RJ et al., (2013) JAMA Neurol 70: 78–84; Guerreiro, RJ et al., (2012) Arch Neurol: 1–7; Guerreiro, R et al., (2013) N Engl J Med 368: 117–127; Jonsson, T et al., (2013) N Engl J Med 368: 107–116; и Neumann, H et al., (2013) N Engl J Med 368: 182–184; и Wang Y, Cell. 2015;160(6):1061–71).

[006] Соответственно, существует потребность в терапевтических анти–TREM2 антителах для лечения болезней, расстройств и состояний, связанных с пониженной активностью TREM2.

[007] Все источники, упоминаемые в настоящем документе, включая патентные заявки и публикации, настоящим документом включены посредством ссылок в полном объеме.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[008] Настоящее изобретение в общем относится к композициям, которые содержат антитела, например, моноклональные, химерные, гуманизированные антитела, фрагменты антител и т.д., которые специфически связываются с белком TREM2, например, TREM2

млекопитающего (например, любого млекопитающего, не являющегося человеком) или TREM2 человека, и к способам использования таких композиций.

[009] Определенные аспекты настоящего изобретения основаны, по крайней мере частично, на идентификации анти–TREM2 антител с улучшенной аффинностью и функциональными характеристиками. Неожиданно, функциональные характеристики анти–TREM2 антител нельзя было предсказать по повышению аффинности. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с TREM2 как человека, так и яванского макака с аффинностью, которая по меньшей мере примерно в 1 раз выше анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56 (например, антитело AL2p–h50); анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 (например, антитело AL2p–h77); и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120 (например, антитело AL2). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, которая по меньшей мере примерно в 10 раз выше аффинности анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению собираются в кластеры и активируют сигнальный путь TREM2 в количествах, которые по меньшей мере примерно в 1 раз выше значения для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2

антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению повышают выживаемость иммунных клеток *in vitro* в большей степени, чем анти–TREM2 антитело, выбранное из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут также иметь улучшенные периоды полувыведения *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут также снижать уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут также снижать растворимый TREM2. В некоторых вариантах осуществления, растворимый TREM2 снижается на любое значение из примерно 10, 20, 30, 40, 50 или 60%.

[0010] Соответственно, определенные аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1 (гипервариабельный участок тяжелой цепи–1), содержащий последовательность, соответствующую Формуле I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, где X_1 представляет собой S или W, X_2 представляет собой S, L или R, и X_3 представляет собой S, D, H, Q, или E (SEQ ID NO: 121); HVR–H2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, где X_1 представляет собой D, G, E, Q или V, X_2 представляет собой D или Q, X_3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X_4 представляет собой F, R или W, и X_5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 122); и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, где X_1 представляет собой Q или K, X_2 представляет собой E, S или A, и X_3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 123), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область

тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1 (гипервариабельный участок легкой цепи–1), содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой Q, R или S, X_3 представляет собой V или I, и X_4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 127); HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: $KVSNRX_1S$, где X_1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 128); и HVR–L3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, где X_1 представляет собой S или W, X_2 представляет собой S, L или R, и X_3 представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO: 121); HVR–H2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле II: $RIYPGX_1GX_2TNYAX_3KX_4X_5G$, где X_1 представляет собой D, G, E, Q или V, X_2 представляет собой D или Q, X_3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X_4 представляет собой F, R или W, и X_5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 122); и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, где X_1 представляет собой Q или K, X_2 представляет собой E, S или A, и X_3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 123), и вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой Q, R или S, X_3 представляет собой V или I, и X_4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 127); HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: $KVSNRX_1S$, где X_1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 128); и HVR–L3, содержащий последовательность: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и включающим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0011] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область

тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 132 и 136; HVR–H2, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 133, 135, 137, и 141; и HVR–H3, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 126 и 138; и/или вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из 130, 139, 142, и 144; HVR–L2, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 131, 134, и 140; и HVR–L3, содержащий последовательность SEQ ID NO: 129. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность SEQ ID No: 132; HVR–H2, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 133, 135, и 141; и HVR–H3, содержащий последовательность SEQ ID No: 126; и/или вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из 130, 142, и 144; HVR–L2, содержащий последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 131 и 134; и HVR–L3, содержащий последовательность SEQ ID NO: 129.

[0012] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 3A–3C). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит

вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C); и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 3A–3C). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3, где антитело содержит HVR–H1, HVR–H2, HVR–H3, HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C и 3A–3C).

[0013] В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из ранее указанных вариантов осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VH FR1, VH FR2, VH FR3, и VH FR4, при этом: VH FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9–11, VH FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12 и 13, VH FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14 и 15, и VH FR4 содержит последовательность SEQ ID NO: 16; и/или вариабельная область легкой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VL FR1, VL FR2, VL FR3, и VL FR4, при этом: VL FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17–20, VL FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21 и 22, VL FR3 содержит

последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23 и 24, и VL FR4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25 и 26. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 27–71 и 91; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92–113 и 118. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 6A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 7A). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления: (a) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (b) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную

последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (c) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (d) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (e) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); (f) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); или (g) HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную

последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN

(SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0014] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит участки, определяющие комплементарность, по Кабату (Kabat CDR); и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Кабату. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность

RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0015] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Кабату; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Кабату. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SDWMN (SEQ ID NO: 196), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 197); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0016] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Кабату; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Кабату. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135); и CDR–H3 по Кабату, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR–L2, содержащий последовательность

KVSNRFS (SEQ ID NO: 131); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0017] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Кабату; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Кабатуу. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0018] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, где вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR по Кабату; и/или вариабельная область легкой цепи содержит CDR по Кабату. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит CDR–H1, содержащий последовательность SQWMN (SEQ ID NO: 194), CDR–H2, содержащий последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141); и CDR–H3, содержащий последовательность LLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 195); и вариабельная область легкой цепи содержит CDR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), CDR–L2, содержащий последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134); и CDR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0019] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 27–71 и 91; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92–113 и 118. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 6A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 7A). В некоторых вариантах осуществления: (a) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97; (b) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104; (c) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108; (d) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110; (e) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111; (f) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; или (g) вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления, антитело

содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 146–156. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит Fc–участок, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 198–213; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 198 и 199; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 200 и 201; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 202 и 203; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 204 и 205; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 206 и 207; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 216. В некоторых вариантах осуществления, антитело

содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 208 и 209; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 210 и 211; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 212 и 213; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217.

[0020] В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления, вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

[0021] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 27, 56 и 72–90; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92, 104 и 114–117. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–

h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, или AL2p–h90 (как указано в Таблице 6A); и/или антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, или AL2p–h90 (как указано в Таблице 7A).

[0022] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, которое связывается с белком TREM2, при этом антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 198–213; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 198 и 199; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 200 и 201; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 202 и 203; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 204 и 205; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 206 и 207; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 216. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 208 и 209; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 210 и 211; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 212 и 213; и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217.

[0023] В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело принадлежит классу IgG, классу IgM, или классу IgA. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть

объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело принадлежит классу IgG и имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело содержит одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует схеме нумерации EU или Кабата. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления: (a) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (b) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (c) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (d) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S, и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (e) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (f) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (g) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (h) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях S267E и L328F, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (i) Fc–участок содержит аминокислотную замену в положении C127S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU; (j) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E345R, E430G и S440Y, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; или (k) Fc–участок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146–156. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 146. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 148. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 150. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 152. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 154. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 156.

[0024] В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, белок TREM2 представляет собой белок человека. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, белок TREM2 представляет собой белок дикого типа. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, белок TREM2 представляет собой природный вариант. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело представляет собой фрагмент антитела, который связывается с одним или несколькими белками человека, выбранными из группы, состоящей из TREM2 человека, природного варианта TREM2 человека, и варианта TREM2 человека, встречающегося при заболевании, и необязательно, при этом фрагмент антитела сшит со вторым фрагментом антитела, который связывается с одним или несколькими белками человека, выбранными из группы, состоящей из TREM2 человека, природного варианта TREM2 человека, и вариант TREM2 человека, встречающегося при заболевании. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, фрагмент представляет собой Fab–фрагмент, Fab', Fab'–SH, F(ab')2, Fv или scFv. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело представляет собой гуманизированное антитело.

[0025] В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело представляет собой биспецифическое антитело, распознающее первый антиген и второй антиген, при этом первый антиген представляет собой TREM2 человека или его природный вариант, и второй антиген представляет собой: (a) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий транспорт через

гематоэнцефалический барьер, выбранный из группы, состоящей из рецептора трансферрина (TR), рецептора инсулина (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, родственных рецептору липопротеина низкой плотности (LPR–1 и –2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn–B, пенетратина, полиаргининового пептида, ангиопептида, и ANG1005; (c) патогенный агент, выбранный из группы, состоящей из патогенных пептидов или белков, или патогенных нуклеиновых кислот, при этом патогенные нуклеиновые кислоты представляют собой антисмысловую РНК с экспансией повторов GGCCCC (G2C4), патогенные белки выбирают из группы, состоящей из бета–амилоида, олигомерного бета–амилоида, бета–амилоидных бляшек, белка–предшественника амилоида или его фрагментов, тау–белка (Tau), IAPP (островковый амилоидный полипептид), альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, иммуноглобулина легкой цепи AL, белка S–IBM, продуктов трансляции, связанных с не–ATG повторами (RAN), пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с повторами глицин–аланин (GA), пептидов с повторами глицин–пролин (GP), пептидов с повторами глицин–аргинин (GR), пептидов с повторами пролин–аланин (PA), убиквитина, и пептидов с повторами пролин–аргинин (PR); (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, при этом лиганды и/или белки выбирают из группы, состоящей из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4–1BB, CD27, GITR, PD–L1, CTLA–4, PD–L2, PD–1, B7–H3, B7–H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG–3 и фосфатидилсерина; и (e) белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемый на одной или нескольких опухолевых клетках. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело специфически связывается как с TREM2 человека, так и с TREM2 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 человека и/или TREM2 яванского макака, которая по меньшей мере в 1 раз ниже значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 1 раз ниже значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, которые

могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 человека, которая имеет значение в диапазоне от примерно 9 мкМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ, где K_D определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 яванского макака, которая имеет значение в диапазоне от примерно 50 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ, где K_D определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело связывается с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, которая по меньшей мере в 10 раз выше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 10 раз выше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело собирается в кластеры и активирует сигнализацию TREM2 в количестве, которое по меньшей мере в 1 раз больше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 1 раз больше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело повышает выживаемость иммунных клеток *in vitro* в большей степени, чем анти–TREM2 антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или в большей степени, чем анти–TREM2 антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело имеет период полувыведения *in vivo*, который меньше, чем для человеческого контрольного антитела IgG1. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело снижает уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* на

величину, по меньшей мере на 25% большую, чем для человеческого контрольного антитела IgG1. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело снижает уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* путем блокирования расщепления, путем ингибирования одной или нескольких металлопротеаз, и/или путем индуцирования интернализации. В некоторых вариантах осуществления, растворимый TREM2 снижается на любое значение из примерно 10, 20, 30, 40 или 50%. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело конкурирует с одним или несколькими антителами, выбранными из группы, состоящей из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, AL2p–h90, и любой их комбинации для связывания с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из: AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, и AL2p–h90. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело связывается с одним или несколькими аминокислотами из аминокислотных остатков 149–157 в SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, которые могут быть объединены с любыми из вышеуказанных вариантов осуществления, антитело связывается с одним или несколькими аминокислотными остатками, выбранными из группы, состоящей из E151, D152 и E156 в SEQ ID NO: 1.

[0026] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к выделенной

нуклеиновой кислоте, содержащей последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело по любому из вышеуказанных вариантов осуществления. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к вектору, содержащему нуклеиновую кислоту по любому из вышеуказанных вариантов осуществления. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к выделенной клетке–хозяину, содержащей вектор по любому из вышеуказанных вариантов осуществления. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способу продуцирования антитела, связывающегося с TREM2, который включает культивирование клеток по любому из вышеуказанных вариантов осуществления таким образом, чтобы продуцировалось антитело. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает выделение антитела, продуцируемого клеткой. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к выделенному антителу, которое связывается с TREM2, продуцируемому способом по любому из вышеуказанных вариантов осуществления. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к фармацевтической композиции, содержащей антитело по любому из вышеуказанных вариантов осуществления и фармацевтически приемлемому носителю.

[0027] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способу предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с болезнью, расстройством или поражением, выбранным из группы, состоящей из деменции, лобно–височная деменции, болезни Альцгеймера, болезни Насу–Хакола, нарушения познавательной способности, потери памяти, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, рассеянного склероза, хронического колита, неспецифического язвенного колита и рака, включающему введение индивидууму, терапевтически эффективного количества антитела в соответствии с предшествующими вариантами осуществления. В некоторых вариантах осуществления, указанная болезнь, расстройство или поражение представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0028] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителу, включающему Fc–участок, при этом антитело содержит аминокислотную замену в положении E430G и одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, и любой их комбинации, где нумерация остатков соответствует схеме нумерации EU или Кабата. В некоторых вариантах осуществления: (a) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (b) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (c) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (d) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (e) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом

нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (f) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; (g) Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; или (of) (h) Fc–участок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146–156. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок повышает образование кластеров без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, включающим Fc–участок, не содержащий аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления, антитело индуцирует одну или несколько активностей мишени, специфически связываемой антителом. В некоторых вариантах осуществления, антитело связывается с TREM2.

[0029] Следует понимать, что любое одно, несколько или все характеристики различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, могут быть объединены с получением других вариантов осуществления настоящего изобретения. Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники. Эти и другие варианты осуществления изобретения дополнительно описаны в приведенном ниже подробном описании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0030] На **Фиг. 1A** продемонстрирована повышенная агонистическая активность Fc–варианта анти–TREM2 антитела. Люциферазная активность после 6–часовой культуры с Fc–вариантами анти–TREM2 антитела. **Фиг. 1B** демонстрирует повышенную агонистическую активность Fc–варианта анти–TREM2 антитела. Люциферазная

активность после 6–часовой совместной культуры Fc–варианта антитела с BWZ репортерными клетками и клетками THP–1 в соотношении 1:1.

[0031] **Фиг. 2A** демонстрирует отложение C3b, индуцируемое Fc–вариантом анти–TREM2 антитела. Кратность изменения отложения C3b на экспрессирующей TREM2 клеточной линии HEK Fc–вариантами AL2p, по сравнению с человеческим антителом IgG1 изотипического контроля при 10 мкг/мл. **Фиг. 2B** демонстрирует отложение C3b, индуцируемое Fc–вариантом анти–TREM2 антитела. Кратность изменения отложения C3b вариантами AL2p с созревшей аффинностью с перечисленными мутациями Fc по сравнению с их исходным Fc–вариантом IgG1.

[0032] **Фиг. 3A** демонстрирует повышенную активность растворимого анти–TREM2 антитела. **Фиг. 3B** демонстрирует повышенную активность иммобилизованных на планшете анти–TREM2 антител. **Фиг. 3C** демонстрирует репортерную активность иммобилизованных на планшете анти–TREM2 антител с созревшей аффинностью при 5 мкг/мл (серые столбики) по сравнению с исходным гуманизированным антителом Alp2–h50 (h50), исходным гуманизированным антителом AL2p–77 (h77), и клонами исходного мышиного антитела AL2p (исходный вариант AL2p msIgG1) (черные столбики). Клоны в серых столбиках с черными контурами представляют варианты антитела AL2p–h50, содержащие разные аминокислотные замены.

[0033] **Фиг. 4A** демонстрирует повышенную активность растворимого анти–TREM2 антитела. **Фиг. 4B** демонстрирует повышенную активность иммобилизованного на планшете анти–TREM2 антитела.

[0034] **Фиг. 5A** демонстрирует sTREM2, секретируемый в течение 48 ч первичными человеческими дендритными клетками донора 534 при инкубации с анти–TREM2 или контрольными антителами. **Фиг. 5B** демонстрирует sTREM2, секретируемый в течение 48 ч первичными человеческими дендритными клетками донора 535 при инкубации с анти–TREM2 или контрольными антителами.

[0035] **Фиг. 6A** демонстрирует отсутствие изменения численности клеток при инкубации первичных человеческих дендритных клеток донора 534 с анти–TREM2 или контрольными антителами. **Фиг. 6B** демонстрирует отсутствие изменения численности клеток при инкубации первичных человеческих дендритных клеток донора 535 с анти–TREM2 или контрольными антителами.

[0036] **Фиг. 7A** демонстрирует sTREM2 плазмы в % от базового уровня после разовой инъекции 15 мг/кг TREM2 антител AL2p–47 huIgG1, AL2p–47 huIgG1 ASPSEG, AL2p–58 huIgG1 или контроля huIgG1. **Фиг. 7B** демонстрирует sTREM2 плазмы в % от базового уровня после разовой инъекции 15 мг/кг TREM2 антител AL2p–58 huIgG1, AL2p–58 huIgG1 PSEG или контроля huIgG1. **Фиг. 7C** демонстрирует sTREM2 плазмы в % от базового уровня после разовой инъекции 15 мг/кг TREM2 антител AL2p–61 huIgG1 PSEG, AL2p–47 huIgG1, AL2p–58 huIgG1 или контроля huIgG1. **Фиг. 7D** демонстрирует sTREM2 плазмы в нг/мл после разовой инъекции 20 мг/кг TREM2 антител AL2p msIgG1, T21–9 msIgG1 или контроля msIgG1.

[0037] **Фиг. 8A** и **Фиг. 8B** изображают повышенную жизнеспособность (как повышение клеточного АТФ) после стимуляции первичных человеческих макрофагов (**Фиг. 8A**) или человеческих первичных дендритных клеток (**Фиг. 8B**) от одного донора иммобилизованными на планшете TREM2 антителами по сравнению с контрольным IgG в течение 48 часов. **Фиг. 8C, Фиг. 8D, Фиг. 8E**, и **Фиг. 8F** изображают повышенную жизнеспособность (как повышения клеточного АТФ) после стимуляции первичных человеческих дендритных клеток двух доноров (**Фиг. 8C** и **Фиг. 8D**) или человеческих первичных макрофагов двух доноров (**Фиг. 8E** и **Фиг. 8F**) растворимым AL2p–58 huIgG1 по сравнению с контрольными человеческими IgG1 в течение 48 часов.

[0038] **Фиг. 9** демонстрирует вестерн–блоттинг фосфорилирования Dap12 перитонеальных макрофагов после введения мышам дикого типа (WT) или мышам TREM2 Bac–Tg AL2p–58 huIgG1, AL2p–58 huIgG1 PSEG или контрольного huIgG1. Клеточные лизаты иммунопреципитировали анти–TREM2; верхняя серия полос демонстрирует окрашивание антителом фосфотирозина, и нижняя серия демонстрирует общие уровни TREM2 человека.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Общие методики

[0039] Способы и процедуры, описанные или упоминаемые в настоящем документе, как правило, хорошо понятны специалистам в данной области техники и обычно используются с применением обычных методик, таких как, например, широко используемой методики, описанной в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, et al. eds., (2003)); серия *Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, и *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, ed., 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), ed., 1987); *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993–8) J. Wiley and Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller and M.P. Calos, eds., 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis et al., eds., 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan et al., eds., 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley and Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway and P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., ed., IRL Press, 1988–1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd and C. Dean, eds., Oxford University Press, 2000); *Using Antibodies: A Laboratory Manual* (E. Harlow and D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); *Antibodies* (M. Zanetti and J. D. Capra, eds., Harwood Academic Publishers, 1995); и *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (V.T. DeVita et al., eds., J.B.

Lippincott Company, 1993).

Определения

[0040] В используемом в настоящем документе значении, термин "*предотвращение*" включает профилактику конкретного заболевания, расстройства или состояния у индивидуума или его рецидива. Индивидуум может быть предрасположен, восприимчив к конкретной болезни, расстройству или состоянию, или иметь риск развития такой болезни, расстройства или состояния еще до установления диагноза болезни, расстройства или состояния.

[0041] В используемом в настоящем документе значении, индивидуум "*с риском*" развития конкретной болезни, расстройства или состояния может иметь или не иметь болезнь или симптомы болезни, и может иметь или не иметь проявления болезни или симптомов болезни до проведения способов лечения, описанных в настоящем документе. "С риском" означает, что индивидуум имеет один или несколько факторов риска, представляющих собой измеримые параметры, которые коррелируют с развитием конкретной болезни, расстройства или состояния, как известно специалистам. Индивидуум, с одним или несколькими такими факторами риска, имеет более высокую вероятность развития конкретной болезни, расстройства или состояния, чем индивидуум без одного или нескольких таких факторов риска.

[0042] В используемом в настоящем документе значении, термин "*лечение*" относится к клиническому вмешательству, направленному на изменение естественного хода событий для индивидуума, получающего лечение в ходе клинической патологии. Желательные эффекты лечения включают снижение скорости прогрессирования, улучшение или облегчение патологического состояния, и ремиссию или улучшенный прогноз конкретной болезни, расстройства или состояния. "Лечение" индивидуума успешно, например, если один или несколько симптомов, связанных с конкретной болезнью, расстройством или состоянием, смягчаются или устраняются.

[0043] "*Эффективное количество*" относится к по меньшей мере количеству, эффективному, в дозировках и на протяжении периодов времени, необходимых для достижения желательного терапевтического или профилактического результата. Эффективное количество может быть обеспечено за одно или несколько введений. Эффективное количество в настоящем документе может меняться в зависимости от таких факторов, как болезненное состояние, возраст, пол и вес индивидуума, и способности лечения вызывать желательный ответ у индивидуума. Эффективное количество является также таким, при котором терапевтически полезные эффекты превышают любое токсическое или вредное воздействие лечения. Для профилактического применения, полезные или желательные результаты включают такие результаты, как устранение или снижение риска, ослабление тяжести, или задержку начала проявления болезни, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы болезни, ее осложнения и промежуточные патологические фенотипы, наблюдаемые в ходе развития болезни. Для терапевтического применения, полезные или желательные результаты включают

клинические результаты, такие как уменьшение одного или нескольких симптомов, вызванных болезнью, повышение качества жизни индивидов, страдающих болезнью, уменьшение дозы других лекарственных препаратов, требующихся для лечения болезни, усиление действия другого лекарственного препарата, например, посредством направленной доставки, замедление прогрессирования болезни, и/или увеличение выживаемости. Эффективное количество лекарственного препарата, соединения, или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для проведения профилактического или терапевтического лечения, прямо или косвенно. Как подразумевается в клиническом контексте, эффективное количество лекарственного препарата, соединения, или фармацевтической композиции может достигаться или не достигаться в сочетании с другим лекарственным препаратом, соединением, или фармацевтической композицией. Таким образом, "эффективное количество" может рассматриваться в контексте введения одного или нескольких терапевтических агентов, и отдельный агент может считаться введенным в эффективном количестве, если, в сочетании с одним или несколькими другими агентами, желательный результат может быть достигнут или достигается.

[0044] "*Индивидуум*" в целях лечения, предотвращения, или снижения риска относится к любому животному, классифицируемому как млекопитающее, включая людей, домашних и сельскохозяйственных животных, и животных в зоопарках, спортивных животных или домашних питомцев, таких как собаки, лошади, кролики, крупный рогатый скот, свиньи, хомячки, песчанки, мыши, хорьки, крысы, кошки и т.п. В некоторых вариантах осуществления, индивидуум представляет собой человека.

[0045] В используемом в настоящем документе значении, введение "*в сочетании*" с другим соединением или композицией включает одновременное введение и/или введение в другое время. Введение в сочетании также охватывает введение в виде совместной композиции или введение в виде отдельных композиций, в том числе, с разными частотами или интервалами введения доз, и с использованием одного и того же пути введения или разных путей введения.

[0046] Термин "*иммуноглобулин*" (Ig) используется в настоящем документе взаимозаменяемо с "*антителом*". Термин "антитело" используется в настоящем документе в самом широком смысле и конкретно охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), образованные из по меньшей мере двух интактных антител, и фрагменты антител, при условии, что они демонстрируют желательную биологическую активность.

[0047] Основная 4–цепочечная часть антитела представляет собой гетеротетрамерный гликопротеин, состоящий из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. При спаривании V_H и V_L образуется один антигенсвязывающий сайт. Структура и свойства разных классов антител описаны, например, в *Basic and Clinical Immunology*, 8th Ed., Daniel P. Stites, Abba I. Terr and Tristram G. Parslow (eds.), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994, страница 71 и Глава 6.

[0048] L–цепь любого вида позвоночных может быть отнесена к одному из двух четко различающихся типов, обозначаемых каппа (“κ”) и лямбда (“λ”), на основании аминокислотных последовательностей их константных доменов. В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей (CH), иммуноглобулины могут быть отнесены к разным классам или изотипам. Существует пять классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG, и IgM, имеющих тяжелые цепи, обозначенные альфа (“α”), дельта (“δ”), эпсилон (“ε”), гамма (“γ”) и мю (“μ”), соответственно. Классы γ и α дополнительно делятся на подклассы (изотипы) на основании относительно небольших различий в последовательностях и функции CH, например, люди экспрессируют следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, и IgA2. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации разных классов иммуноглобулинов хорошо известны и описаны в общем, например, в Abbas *et al.*, Cellular and Molecular Immunology, 4th ed. (W.B. Saunders Co., 2000).

[0049] “*Нативные антитела*” представляют собой обычно гетеротетрамерные гликопротеины, примерно 150000 дальтон, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Каждая легкая цепь связана с тяжелой цепью одной ковалентной дисульфидной связью, в то время как число дисульфидных связей между тяжелыми цепями отличается для разных изотипов иммуноглобулинов. Каждая тяжелая и легкая цепи также имеет расположенные с равномерными промежутками внутрицепочечные дисульфидные мостики. Каждая тяжелая цепь имеет на одном конце вариабельный домен (V_H), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь имеет вариабельный домен на одном конце (V_L) и константный домен на другом его конце; константный домен легкой цепи прилегает к первому константному домену тяжелой цепи, и вариабельный домен легкой цепи прилегает к вариабельному домену тяжелой цепи. Считается, что конкретные аминокислотные остатки образуют поверхность раздела между вариабельными доменами легкой цепи и тяжелой цепи.

[0050] “*Выделенное*” антитело, такое как выделенное анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, было идентифицировано, отделено и/или извлечено из компонента среды, в которой оно продуцировалось (например, естественным путем или рекомбинантно). Предпочтительно, выделенный полипептид не связан со всеми другими загрязняющими компонентами из среды его продуцирования. Загрязняющие компоненты из среды его продуцирования, такие как образуемые рекомбинантными трансфицированными клетками, представляют собой материалы, которые будут обычно препятствовать исследовательскому, диагностическому или терапевтическому применению антитела, и могут содержать ферменты, гормоны, и другие белковые или небелковые растворенные вещества. В предпочтительных вариантах осуществления, полипептид будет очищен: (1) до более чем 95% мас. антитела при определении, например, методом Лоури, и в некоторых вариантах осуществления, до более чем 99% мас.; (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N–концевой или внутренней аминокислотной последовательности при использовании

секвенатора с вращающимся стаканом, или (3) до гомогенности по методу ДСН–ПААГ в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях с использованием окрашивания кумасси голубым или, предпочтительно, серебром. Выделенное антитело включает антитело *in situ* в рекомбинантных Т–клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природной среды антитела не будет присутствовать. Обычно, однако, выделенный полипептид или антитело будут получены с помощью по меньшей мере одной стадии очистки.

[0051] "*Вариабельная область*" или "*вариабельный домен*" антитела, такого как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, относится к аминоконцевым доменам тяжелой или легкой цепи антитела. Вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи могут быть обозначены "V_H" и "V_L", соответственно. Эти домены являются обычно наиболее вариабельными частями антитела (по сравнению с другими антителами этого же класса) и содержат антигенсвязывающие сайты.

[0052] Термин "*вариабельный*" относится к тому факту, что последовательности определенных сегментов вариабельных доменов в значительной степени отличаются между антителами, такими как анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. V–домен опосредует связывание антигена и определяет специфичность конкретного антитела к его конкретному антигену. Однако, изменчивость не распределена равномерно по всей протяженности вариабельных доменов. Вместо этого, она сконцентрирована в трех сегментах, называемых гипервариабельными участками (HVR) вариабельных доменов как легкой цепи, так и тяжелой цепи. Более высококонсервативные части вариабельных доменов называются каркасными участками (FR). Вариабельные домены нативных тяжелой и легкой цепей содержат каждый четыре участка FR, преимущественно принимающих конфигурацию бета–листов, соединенных тремя HVR, которые образуют петли, соединяющие, и в некоторых случаях, образующих часть структуры бета–листов. HVR в каждой цепи удерживаются на близком расстоянии друг к другу каркасными участками и, вместе с HVR другой цепи, участвуют в образовании антигенсвязывающего сайта антител (см. Kabat et al., *Sequences of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). Константные домены не принимают непосредственного участия в связывании антитела с антигеном, но проявляют различные эффекторные функции, такие как участие антитела в антителозависимой клеточной токсичности.

[0053] Термин "*моноклональное антитело*" в используемом в настоящем документе значении относится к антителу, такому как моноклональное анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, полученному из популяции по существу гомогенных антител, т.е., индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных природных мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризации, амидирования и т.д.), которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифическими, будучи нацеленными на один антигенный сайт. В

отличие от препаратов поликлональных антител, которые как правило включают разные антитела, направленные против разных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против одного детерминанта антигена. В дополнение к их специфичности, моноклональные антитела обладают тем преимуществом, что они синтезируются гибридомной культурой, незагрязненной другими иммуноглобулинами. Определение "моноклональный" указывает характер антитела как полученного из по существу гомогенной популяции антител, и не подразумевает требования продуцирования антитела каким–либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для использования в соответствии с данным изобретением могут быть приготовлены различными методами, включая, например, способ гибридом (например, Kohler and Milstein, *Nature*, 256:495–97 (1975); Hongo et al., *Hybridoma,* 14 (3):253–260 (1995), Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2d ed. 1988); Hammerling et al., в: *Monoclonal Antibodies and T–Cell Hybridomas* 563–681 (Elsevier, N.Y., 1981)), методы рекомбинантных ДНК (см., например, патент США № 4816567), технологии фагового дисплея (см., например, Clackson *et al.*, *Nature*, 352:624–628 (1991); Marks *et al.*, *J. Mol. Biol.* 222:581–597 (1992); Sidhu *et al.*, *J. Mol. Biol.* 338(2): 299–310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073–1093 (2004); Fellouse, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 101(34):12467–472 (2004); и Lee *et al.*, *J. Immunol. Methods* 284(1–2):119–132 (2004), технологии презентирования дрожжами (см., например, WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568, и Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663–70 (2013), и технологии продуцирования человеческих или человекоподобных антител у животных, имеющих часть или все локусы иммуноглобулина человека или гены, кодирующие последовательности человеческого иммуноглобулина (см., например, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits *et al.*, *Nature* 362:255–258 (1993); Bruggemann *et al.*, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); патенты США №№ 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; и 5661016; Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779–783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368:856–859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812–813 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14:845–851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996); и Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65–93 (1995).

[0054] Термины "*полноразмерное антитело*", "*интактное антитело*" или "*цельное антитело*" используются взаимозаменяемо по отношению к антителу, такому как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, в его по существу интактной форме, в отличие от фрагмента антитела. Конкретнее, цельные антитела включают антитела с тяжелыми и легкими цепями, включая Fc–участок. Константные домены могут быть константными доменами с нативными последовательностями (например, человеческими константными доменами с нативными последовательностями) или вариантами их аминокислотных последовательностей. В некоторых случаях, интактное антитело может обладать одной или несколькими эффекторными функциями.

[0055] "*Фрагмент антитела*" включает часть интактного антитела,

предпочтительно, антигенсвязывающую и/или вариабельную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают Fab–фрагменты, Fab', $F(ab')_2$ и Fv; диатела; линейные антитела (см. патент США 5641870, Пример 2; Zapata et al., *Protein Eng.* 8(10):1057–1062 (1995)); одноцепочечные молекулы антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0056] Папаиновый гидролиз антител, таких как анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, дает два идентичных антигенсвязывающих фрагмента, называемых фрагментами "*Fab*", и остаточный фрагмент "*Fc*", название которого отражает способность легко кристаллизоваться. Фрагмент Fab состоит из полной L–цепи вместе с доменом вариабельной области H–цепи (V_H), и первым константным доменом одной тяжелой цепи (C_H1). Каждый Fab–фрагмент является моновалентным по отношению к связыванию антигена, т.е., имеет один антигенсвязывающий сайт. Обработка антитела пепсином дает один большой фрагмент $F(ab')_2$, который приблизительно соответствует двум дисульфидно связанным Fab–фрагментам, имеющим разную антигенсвязывающую активность, и сохраняющим способность к перекрестному связыванию антигена. Fab'–фрагменты отличаются от Fab–фрагментов наличием нескольких дополнительных остатков на карбоксильном конце домена C_H1, включая один или несколько цистеинов из шарнирной области антитела. Fab'–SH используется в настоящем документе для обозначения Fab', в котором цистеиновый остаток (остатки) константных доменов несет свободную тиольную группу. $F(ab')_2$–фрагменты антител первоначально получали в виде пар Fab–фрагментов' с цистеинами шарнира между ними. Также известны другие виды химической связи фрагментов антител.

[0057] Fc–фрагмент содержит карбоксиконцевые участки обоих H–цепей, удерживаемые вместе дисульфидными связями. Эффекторные функции антител определяются последовательностями Fc–участка, представляющего собой область, которую распознают также Fc–рецепторы (FcR), присутствующие на определенных типах клеток.

[0058] "*Fv*" представляет собой минимальный фрагмент антитела, содержащий полный антигенраспознающий и –связывающий сайт. Этот фрагмент состоит из димера доменов вариабельных областей одной тяжелой и одной легкой цепей с сильными нековалентными связями. При укладке этих двух доменов образуются шесть гипервариабельных петель (по 3 петли в каждой из H– и L–цепей), аминокислотные остатки которых участвуют в связывании антигена и придают антителу антигенсвязывающую специфичность. Однако, даже один вариабельный домен (или половина Fv, содержащая только три HVR, специфичных к антигену) обладает способностью распознавать и связывать антиген, хотя и с меньшей аффинностью, чем целый сайт связывания.

[0059] *"Одноцепочечные Fv"*, также сокращенно обозначаемые *"sFv"* или *"scFv"*, представляют собой фрагменты антител, содержащие домены VH и VL антитела, соединенные в одну полипептидную цепь. Предпочтительно, полипептид sFv

дополнительно содержит полипептидный линкер между V_H– и V_L–доменами, который позволяет sFv образовывать желательную структуру для связывания антигена. Обзор sFv приведен Plückthun в *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer–VerLAG–3, New York, pp. 269–315 (1994).

[0060] "*Функциональны фрагменты*" антител, таких как анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, содержат часть интактного антитела, обычно включающую антигенсвязывающий участок или вариабельную область интактного антитела или F–участок антитела, сохраняющий или имеющий модифицированную связывающую способность FcR. Примеры фрагментов антител включают линейное антитело, одноцепочечные молекулы антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител.

[0061] Термин "*диатела*" относится к малым фрагментам антител, полученных путем конструирования sFv–фрагментов (см. предыдущий абзац) с короткими линкерами (примерно 5–10 остатков) между V_H и V_L доменами таким образом, чтобы обеспечить межцепочечное, но не внутрицепочечное спаривание V–доменов, с образованием в результате бивалентного фрагмента, т.е., фрагмента, имеющего два антигенсвязывающих сайта. Биспецифические диатела представляют собой гетеродимеры двух "кроссинговерных" фрагментов sFv, в которых домены V_H и V_L двух антител находятся в разных полипептидных цепях. Диатела описаны более подробно, например, в EP 404097; WO 93/11161; Hollinger et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 90:6444–48 (1993).

[0062] В используемом в настоящем документе значении, "*химерное антитело*" относится к антителу (иммуноглобулину), такому как химерное анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, в котором часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующей последовательности антител, полученных от определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, в то время как остальная цепь (цепи) идентична (идентичны) или гомологична соответствующим последовательностям антител, полученных от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител, при условии, что они проявляют желательную биологическую активность (патент США № 4816567; Morrison et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 81:6851–55 (1984)). Химерные антитела, представляющие интерес для настоящего изобретения, включают антитела PRIMATIZED®, в которых антигенсвязывающий участок антитела получают из антитела, продуцируемого путем, например, иммунизации макак антигеном, представляющим интерес. В используемом в настоящем документе значении, "гуманизированное антитело" используется как подмножество "химерных антител".

[0063] "*Гуманизированные*" формы не принадлежащих человеку (например, мышиных) антител, таких как гуманизированные формы анти–TREM2 антител по настоящему изобретению, представляют собой химерные антитела, содержащие минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. В одном варианте осуществления, гуманизированное антитело представляет собой

человеческий иммуноглобулин (антитело–реципиент), в котором остатки из HVR реципиента заменены на остатки из HVR вида, не являющегося человеком (донорское антитело), такого как мышь, крыса, кролик или не являющийся человеком примат, имеющий желательную специфичность, аффинность и/или функциональную активность. В некоторых случаях, остатки FR человеческого иммуноглобулина заменяют на соответствующие не принадлежащие человеку остатки. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, отсутствующие в антителе–реципиенте или донорском антителе. Эти модификации могут быть проведены для дополнительного улучшения характеристик антитела, таких как аффинность связывания. В общем, гуманизированное антитело будет содержать по существу полностью по меньшей мере один, и типично два, вариабельных домена, в которых все или по существу все гипервариабельные петли соответствуют петлям последовательности нечеловеческого иммуноглобулина, и все или по существу все FR–участки принадлежат последовательности человеческого иммуноглобулина, хотя FR–участки могут включать одну или несколько индивидуальных замен FR–остатков, которые улучшают характеристики антитела, такие как аффинность связывания, изомеризация, иммуногенность и т.п. Число таких аминокислотных замен в FR типично не превышает 6 в H–цепи, и в L–цепи – составляет не более 3. Гуманизированное антитело необязательно будет также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), типично, человеческого иммуноглобулина. Дополнительные подробности приведены, например, в Jones et al., *Nature* 321:522–525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323–329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593–596 (1992). См. также, например, Vaswani and Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1:105–115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035–1038 (1995); Hurle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428–433 (1994); и патенты США №№ 6982321 и 7087409.

[0064] "*Антитело человека*" представляет собой антитело, имеющее аминокислотную последовательность, соответствующую антителу, такому как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, продуцируемое человеком и/или полученное с использованием любых методов получения человеческих антител, как раскрыто в настоящем документе. Это определение антитела человека исключает гуманизированное антитело, содержащее не принадлежащие человеку антигенсвязывающие остатки. Антитела человека могут быть получены с использованием различных методов, известных специалистам, включая библиотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). также доступны для получения человеческих моноклональных антител способы, описанные в Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al., *J. Immunol.*, 147(1):86–95 (1991). См. также van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368–74 (2001). Человеческие антитела могут быть получены путем введения антигена трансгенному животному, модифицированному для продуцирования таких антител в ответ на антигенный стимул, но с заблокированными эндогенными локусами, например, иммунизированным ксеномышам (см., например,

патенты США №№ 6075181 и 6150584, касающиеся технологии XENOMOUSE™). См. также, например, Li et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 103:3557–3562 (2006), касающуюся человеческих антител, генерируемых с помощью технологии человеческой В–клеточной гибридомы. Альтернативно, человеческие антитела также могут быть получены путем использования библиотек дрожжей и способов, раскрытых, например, в WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663–70 (2013).

[0065] Термин "*гипервариабельный участок*", "*HVR*", или "*HV*", как используется в настоящем документе, относится к областям вариабельного домена антитела, такого как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, которые являются гипервариабельными по последовательностям и/или образуют структурно определенные петли. Как правило, антитела содержат шесть HVR; три в VH (H1, H2, H3), и три в VL (L1, L2, L3). В нативных антителах, H3 и L3 демонстрируют наибольшее разнообразие шести HVR, и H3, в частности, как считается, играет уникальную роль в придании антителам тонкой специфичности. См., например, Xu et al., *Immunity* 13:37–45 (2000); Johnson and Wu в *Methods in Molecular Biology* 248:1–25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)). Действительно, природные антитела верблюдовых, состоящие только из тяжелой цепи, являются функциональными и стабильными в отсутствие легкой цепи. См., например, Hamers–Casterman et al., *Nature* 363:446–448 (1993) и Sheriff et al., *Nature Struct. Biol.* 3:733–736 (1996).

[0066] Используется ряд определений HVR, которые включены в данный документ. В некоторых вариантах осуществления, HVR могут быть областями, определяющими комплементарность (CDR), по Кабату (Kabat), основанными на изменчивости последовательностей и наиболее часто используемыми (Kabat et al., *выше*). В некоторых вариантах осуществления, HVR могут представлять собой CDR по Чотиа (Chothia). Система Чотиа отличается использованием расположения структурных петель (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901–917 (1987)). В некоторых вариантах осуществления, HVR могут представлять собой HVR согласно AbM. AbM HVR являются компромиссом между CDR по Кабату и структурными петлями Чотиа, и используются в программе моделирования антител AbM фирмы Oxford Molecular. В некоторых вариантах осуществления, HVR могут быть "контактными" HVR. "Контактные" HVR основаны на анализе доступных структур сложных кристаллов. Остатки каждого из этих HVR указаны ниже.

Петля	Кабат	AbM	Чотиа	Контактные
L1	L24–L34	L24–L34	L26–L32	L30–L36
L2	L50–L56	L50–L56	L50–L52	L46–L55
L3	L89–L97	L89–L97	L91–L96	L89–L96
H1	H31–H35B	H26–H35B	H26–H32	H30–H35B (нумерация по Кабату)
H1	H31–H35	H26–H35	H26–H32	H30–H35 (нумерация по Чотиа)
H2	H50–H65	H50–H58	H53–H55	H47–H58

H3 H95–H102 H95–H102 H96–H101 H93–H101

[0067] HVR могут включать “расширенный HVR” следующим образом: 24–36 или 24–34 (L1), 46–56 или 50–56 (L2), и 89–97 или 89–96 (L3) в VL, и 26–35 (H1), 50–65 или 49–65 (предпочтительный вариант осуществления) (H2), и 93–102, 94–102, или 95–102 (H3) в VH. Остатки вариабельного домена пронумерованы в соответствии с Kabat et al., *выше*, для каждого из этих определений расширенных HVR.

[0068] “*Каркасные*” или “*FR*” остатки представляют собой остатки вариабельного домена, отличные от остатков HVR, как было определено в настоящем документе.

[0069] Фразы “*нумерация остатков вариабельного домена по Кабату*” или “*нумерация положения аминокислот по Кабату*”, и их варианты, относятся к системе нумерации, используемой для вариабельных доменов тяжелой цепи или вариабельных доменов легкой цепи антител, описанных в Kabat et al., *выше*. При использовании этой системы нумерации, фактическая линейная аминокислотная последовательность может содержать меньшее количество или дополнительные аминокислоты, что соответствует укорачиванию, или вставке в, FR или HVR вариабельного домена. Например, вариабельный домен тяжелой цепи может включать вставку одной аминокислоты (остаток 52a в соответствии с Кабатом) после остатка 52 H2 и вставленные остатки (например, остатки 82a, 82b, и 82c и т.д. в соответствии с Кабатом) после остатка 82 тяжелой цепи FR. Нумерация остатков по Кабату может быть определена для данного антитела путем выравнивания областей гомологии последовательности антитела со “стандартной” последовательностью, пронумерованной по Кабату.

[0070] Система нумерации по Кабату, как правило, используется при указании на остаток в вариабельном домене (приблизительно остатки 1–107 легкой цепи и остатки 1–113 тяжелой цепи) (например, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest. 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). “Система нумерация по EU или Кабату” или “индекс EU”, как правило, используется при указании на остаток в константной области тяжелой цепи иммуноглобулина (например, индекс EU, описанный в Kabat *et al., выше*). “Индекс EU по Кабату” относится к нумерации остатков антитела человека IgG1 EU. Указания на номера остатков в вариабельном домене антител означают нумерацию остатков согласно системе нумерации Кабата. Указания на номера остатков в константном домене антител означают нумерацию остатков по системе нумерации EU или Кабата (например, см. публикацию патента США № 2010–280227).

[0071] “*Человеческий каркас–акцептор*” в используемом в настоящем документе значении представляет собой каркас, содержащий аминокислотную последовательность каркаса VL или VH, полученную из каркаса человеческого иммуноглобулина или человеческого консенсусного каркаса. Человеческий каркас–акцептор, “полученный из” каркаса человеческого иммуноглобулина или человеческого консенсусного каркаса, может содержать ту же самую его аминокислотную последовательность, или же он может содержать заданные изменения аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления, число заданных аминокислотных изменений составляет 10 или

меньше, 9 или меньше, 8 или меньше, 7 или меньше, 6 или меньше, 5 или меньше, 4 или меньше, 3 или меньше, или 2 или меньше. В тех случаях, когда заданные аминокислотные изменения присутствуют в VH, предпочтительно, такие изменения находятся только в трех, двух или одном из положений 71H, 73H и 78H; например, аминокислотными остатками в этих положениях могут быть 71A, 73T и/или 78A. В одном варианте осуществления, человеческий каркас–акцептор VL является идентичным по последовательности с каркасной последовательностью VL человеческого иммуноглобулина или человеческой консенсусной каркасной последовательностью.

[0072] "*Человеческий консенсусный каркас*" является каркасом, который представляет наиболее часто встречающиеся аминокислотные остатки в выбранных каркасных последовательностях VL или VH человеческого иммуноглобулина. Как правило, выбор последовательностей VL или VH человеческого иммуноглобулина проводят из подгруппы последовательностей вариабельного домена. Как правило, подгруппа последовательностей представляет собой подгруппу согласно Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Примеры включают для VL подгруппу, которая может быть подгруппой каппа I, каппа II, каппа III или каппа IV, как в Kabat et al., *выше.* Дополнительно, для VH, подгруппа могут быть подгруппой I, подгруппой II или подгруппой III, как в Kabat et al., *выше*.

[0073] "*Аминокислотная модификация*" в определенном положении, например, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, относится к замене или делеции определенного остатка, или инсерции по меньшей мере одного аминокислотного остатка рядом с определенным остатком. Инсерция "рядом" с определенным остатком означает инсерцию на расстоянии от одного до двух остатков от него. Инсерция может быть N–концевой или C–концевой по отношению к определенному остатку. Предпочтительная аминокислотная модификация в настоящем документе представляет собой замену.

[0074] Антитело "*с созревшей аффинностью*", такое как анти–TREM2 антитело с созревшей аффинностью по настоящему изобретению, представляет собой антитело с одним или несколькими изменениями в одном или несколькими его HVR, которые приводят к повышению аффинности антитела к антигену, по сравнению с исходным антителом, не имеющим такого изменения(й). В одном варианте осуществления, антитело с созревшей аффинностью имеет наномолярную или даже пикомолярную аффинность к антигену–мишени. Антитела с созревшей аффинностью получают с использованием процедур, известных специалистам. Например, Marks et al., *Bio/Technology* 10:779–783 (1992) описывает созревание аффинности путем перетасовки VH– и VL–доменов. Неспецифический мутагенез HVR и/или каркасных остатков описаны, например, в: Barbas et al. *Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809–3813 (1994); Schier et al. *Gene* 169:147–155 (1995); Yelton et al. *J. Immunol.* 155:1994–2004 (1995); Jackson et al., *J. Immunol.* 154(7):3310–9 (1995); и Hawkins et al., *J. Mol. Biol.* 226:889–896 (1992).

[0075] В используемом в настоящем документе значении, термин "*специфически*

распознает" или "*специфически связывается*" относится к измеримым и воспроизводимым взаимодействиям, таким как притяжение или связывание между мишенью и антителом, такое как между анти–TREM2 антителом и TREM2, которое позволяет определять присутствие мишени в присутствии гетерогенной популяции молекул, включая биологические молекулы. Например, антитело, такое как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, которое специфически или предпочтительно связывается с мишенью или эпитопом, представляет собой антитело, которое связывает эту мишень или эпитоп с большей аффинностью, авидностью, более легко, и/или на более длительный период времени, чем оно скязывается с другими мишенями или другими эпитопами мишени. Это определение также подразумевает, что, например, антитело (или фрагмент), которое специфически или предпочтительно связывается с первой мишенью, может специфически или предпочтительно связываться со второй мишенью или не связываться с ней. По существу, "*специфическое связывание*" или "*предпочтительное связывание*" не требует обязательно (хотя оно может включать) исключительного связывания. Антитело, которое специфически связывается с мишенью, может иметь константу ассоциации, равную по меньшей мере примерно 10^3 M^{-1} или 10^4 M^{-1}, иногда примерно 10^5 M^{-1} или 10^6 M^{-1}, в других случаях примерно 10^6 M^{-1} или 10^7 M^{-1}, примерно от 10^8 M^{-1} до 10^9 M^{-1}, или от примерно 10^{10} M^{-1} до 10^{11} M^{-1} или выше. Различные форматы иммуноанализов могут быть использованы для выбора антител, специфически иммунореактивных по отношению к конкретному белку. Например, твердофазные ИФА–иммуноанализы обычно используются для выбора моноклональных антител, специфически иммунореактивных по отношению к белку. См., например, Harlow and Lane (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, где описаны форматы и условия иммуноанализов, которые могут быть использованы для определения специфической иммунореактивности.

[0076] В используемом в настоящем документе значении, "*взаимодействие*" между белком TREM2 и вторым белком охватывает, без ограничений, белок–белковое взаимодействие, физическое взаимодействие, химическое взаимодействие, связывание, ковалентное связывание и ионное связывание. В используемом в настоящем документе значении, антитело "ингибирует взаимодействие" между двумя белками, когда антитело нарушает, ослабляет или полностью устраняет взаимодействие между этими двумя белками. Антитело по настоящему изобретению, или его фрагмент, "ингибирует взаимодействие" между двумя белками, когда антитело или его фрагмент связывается с одним из двух белков.

[0077] "*Агонистическое*" антитело или "*активирующее*" антитело представляет собой антитело, которое индуцирует (например, усиливает) одну или несколько активностей или функций антигена после связывания антитела с антигеном.

[0078] "*Антагонистическое*" антитело или "*блокирующее*" антитело представляет собой антитело, которое ослабляет или устраняет (например, снижает) связывание антигена с одним или несколькими лигандами после связывания антитела с антигеном,

и/или которое ослабляет или устраняет (например, снижает) одну или несколько активностей или функций антигена после связывания антитела с антигеном. В некоторых вариантах осуществления, антагонистические антитела или блокирующие антитела по существу или полностью ингибируют связывание антигена с одним или несколькими лигандами и/или одну или несколько активностей или функций антигена.

[0079] "*Эффекторные функции*" антитела относятся к тем биологическим активностям, которые могут быть отнесены к Fc–участку (нативной последовательности Fc–участка или варианту аминокислотной последовательности Fc–участка) антитела, и меняются в зависимости от изотипа антитела.

[0080] Термин "*Fc–участок*" используется в настоящем документе для определения С–концевой области тяжелой цепи иммуноглобулина, включаяFc–участки с нативной последовательностью и варианты Fc–участков. Хотя границы Fc–участка тяжелой цепи иммуноглобулина могут меняться, Fc–участок тяжелой цепи человеческого IgG обычно определяют как протяженный от аминокислотного остатка в положении Cys226, или от Pro230, до его карбоксильного конца. С–концевой лизин (остаток 447 в соответствии с системой нумерации EU или Кабата) Fc–участка может быть удален, например, при продуцировании или очистке антитела, или путем рекомбинантного модифицирования нуклеиновой кислоты, кодирующей тяжелую цепь антитела. Соответственно, композиция интактных антител может содержать популяции антител с полностью удаленными остатками K447, популяции антител с неудаленными остатками K447, и популяции антител со смесью антител с остатком K447 и без него. Пригодные Fc–участки с нативной последовательностью для использования в антителах по настоящему изобретению включают человеческие IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[0081] "*Fc–участок с нативной последовательностью*" содержит аминокислотную последовательность, идентичную с природной аминокислотной последовательностью Fc–участка. Человеческие Fc–участки с нативными последовательностями включают Fc–участок человеческого IgG1 с нативной последовательностью (аллотипы не–A и A); Fc–участок человеческого IgG2 с нативной последовательностью; Fc–участок человеческого IgG3 с нативной последовательностью; и Fc–участок человеческого IgG4 с нативной последовательностью, а также их природные варианты.

[0082] "*Вариант Fc–участка*" содержит аминокислотную последовательность, которая отличается от нативной последовательности Fc–участка посредством по меньшей мере одной аминокислотной модификации, предпочтительно, одной или нескольких аминокислотных замен. Предпочтительно, вариант Fc–участка имеет по меньшей мере одну аминокислотную замену по сравнению с нативной последовательностью Fc–участка или с Fc–участком исходного полипептида, например, от примерно одной до примерно десяти аминокислотных замен, и предпочтительно, от примерно одной до примерно пяти аминокислотных замен в нативной последовательности Fc–участка или на Fc–участке исходного полипептида. Вариант Fc–участка в настоящем документе будет предпочтительно обладать по меньшей мере примерно 80% гомологии с нативной

последовательностью Fc–участка и/или с Fc–участком исходного полипептида, и наиболее предпочтительно, по меньшей мере примерно 90% гомологии с ними, более предпочтительно, по меньшей мере примерно 95% гомологии с ними.

[0083] "*Fc рецептор*" или "*FcR*" описывает рецептор, который связывается с Fc–участком антитела. Предпочтительный FcR представляет собой человеческий FcR с нативной последовательностью. Кроме того, предпочтительным является FcR, который связывает антитело IgG (гамма–рецептор) и включает рецепторы подклассов FcγRI, FcγRII и FcγRIII, включая аллельные варианты и формы альтернативного сплайсинга этих рецепторов, FcγRII рецепторы включают FcγRIIA ("активирующий рецептор") и FcγRIIB ("ингибирующий рецептор"), которые имеют схожие аминокислотные последовательности, различающиеся преимущественно в их цитоплазматических доменах. Активирующий рецептор FcγRIIA содержит иммунорецепторный тирозин–активируемый мотив ("ITAM") в своем цитоплазматическом домене. Ингибирующий рецептор FcγRIIB содержит иммунорецепторный тирозиновый ингибирующий мотив ("ITIM") в своем цитоплазматическом домене (см., например, M. Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203–234 (1997)). Обзоры FcR приведены в Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457–92 (1991); Capel et al., *Immunomethods* 4:25–34 (1994); и de Haas et al., *J. Lab. Clin. Med.* 126: 330–41 (1995). Термин "FcR" в настоящем документе охватывает другие FcR, включая те, которые будут идентифицированы в будущем. FcR могут также увеличивать период полувыведения антител сыворотки.

[0084] Связывание с FcRn *in vivo* и период полувыведения из сыворотки полипептидов человеческого FcRn с высокоаффинным связыванием можно оценить, например, у трансгенных мышей или в трансфицированных человеческих клеточных линиях, экспрессирующих человеческий FcRn, или у приматов, которым вводят полипептиды, имеющие вариант Fc–участка. WO 2004/42072 (Presta) описывает варианты антитела с увеличенным или уменьшенным связыванием с FcR. См. также, например, Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2):6591–6604 (2001).

[0085] В используемом в настоящем документе значении, "*процент (%) идентичности аминокислотной последовательности*" и "*гомология*" по отношению к последовательности пептида, полипептида или антитела относится к процентному содержанию в последовательности–кандидате аминокислотных остатков, идентичных аминокислотным остаткам в конкретной пептидной или полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения пропусков, если это необходимо для достижения максимального процента идентичности последовательностей, и без учета каких–либо консервативных замен при определении идентичности последовательностей. Выравнивание в целях определения процента идентичности аминокислотной последовательности может быть проведено различными способами, доступными специалистам в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программы BLAST, BLAST–2, ALIGN или MEGALIGN™ (DNASTAR). Специалисты в

данной области техники могут определить соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, известные специалистам, необходимые для достижения максимального выравнивания по полной длине сравниваемых последовательностей.

[0086] "*Выделенная*" молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая антитело, такое как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которую идентифицируют и отделяют от по меньшей мере одной загрязняющей молекулы нуклеиновой кислоты, с которой она обычно ассоциирована в среде, в которой она продуцируется. Предпочтительно, выделенная нуклеиновая кислота не связана со всеми компонентами, ассоциированными со средой продуцирования. Молекулы выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующие полипептиды и антитела в настоящем документе, находятся в форме, отличной от формы или условий, в которых они существуют в природе. Молекулы выделенной нуклеиновой кислоты, таким образом, отличаются от нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептиды и антитела по настоящему изобретению, присутствующих в клетках в естественных условиях.

[0087] Термин "*вектор*", в используемом в настоящем документе значении, должен относиться к молекуле нуклеиновой кислоты, способной транспортировать другую нуклеиновую кислоту, с которой она была связана. Один тип вектора представляет собой "плазмиду", которая относится к кольцевым двухцепочечным ДНК, в которые могут быть лигированы дополнительные сегменты ДНК. Другой тип вектора представляет собой фаговый вектор. Другой тип вектора представляет собой вирусный вектор, в котором дополнительные сегменты ДНК могут быть лигированы в вирусный геном. Некоторые векторы способны к автономной репликации в клетке–хозяине, в которую они вводятся (например, бактериальные векторы, имеющие бактериальную точку начала репликации, и эписомальные векторы млекопитающих). Другие векторы (например, неэписомальные векторы млекопитающих) могут быть интегрированы в геном клетки–хозяина при введении в клетку–хозяина и, таким образом, реплицируются вместе с геномом хозяина. Кроме того, некоторые векторы способны направлять экспрессию генов, с которыми они функционально связаны. Такие векторы называются в настоящем документе "рекомбинантные экспрессионные векторы", или просто "экспрессионные векторы". В общем, экспрессионные векторы, пригодные для использования в методах рекомбинантных ДНК, часто имеют форму плазмид. В данном описании, "плазмида" и "вектор" могут использоваться взаимозаменяемо, поскольку плазмида является наиболее широко применяемой формой вектора.

[0088] "*Полинуклеотид*", или "*нуклеиновая кислота*", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к полимерам нуклеотидов любой длины, и включают ДНК и РНК. Нуклеотиды могут быть дезоксирибонуклеотидами, рибонуклеотидами, модифицированнами нуклеотидами или основаниями, и/или их аналогами, или любым субстратом, который может быть включен в полимер ДНК– или РНК–полимеразой или с помощью реакции синтеза. Полинуклеотид может содержать

модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и их аналоги. В случае присутствия,, модификация нуклеотидной структуры может быть проведена до или после сборки полимера. В последовательность нуклеотидов могут быть вставлены не–нуклеотидные компоненты. Полинуклеотид может содержать модификацию (модификации), проведенные после синтеза, такие как конъюгация с меткой. Другие типы модификаций включают, например, "кэп"–группы, замену одного или нескольких природных нуклеотидов на аналог, внутринуклеотидные модификации, такие как, например, с незаряженными связями (например, метилфосфонаты, фосфотриэфиры, фосфоамидаты, карбаматы и т.д.) и с заряженными связями (например, фосфоротиоаты, фосфородитиоаты и т.д.), содержащие боковые фрагменты, такие как, например, белки (например, нуклеазы, токсины, антитела, сигнальные пептиды, поли–L–лизин (ply–L–lysine) и т.д.), с интеркаляторами (например, акридин, псорален и т.д.), содержащие хелаторы (например, металлы, радиоактивные металлы, бор, металлы–окислители и т.д.), содержащие алкилирующие агенты, с модифицированными связями (например, альфа–аномерные нуклеиновые кислоты и т.д.), а также немодифицированные формы полинуклеотида (полинуклеотидов). Кроме того, любые из гидроксильных групп, обычно присутствующих в сахарах, могут быть замещены, например, фосфонатными группами, фосфатными группами, защищенными стандартными защитными группами, или активированы для подготовки дополнительных связей с дополнительными нуклеотидами, или могут быть конъюгированы с твердыми или полутвердыми подложками. 5'– и 3'–концевые OH могут быть фосфорилированы или замещены аминами или фрагментами органических кэп–групп, содержащими от 1 до 20 атомов углерода. Другие гидроксилы могут также быть дериватизированы стандартными защитными группами. Полинуклеотиды могут также содержать аналогичные формы рибозных или дезоксирибозных сахаров, общеизвестные специалистам, включая, например, 2'–O–метил–, 2'–O–аллил–, 2'–фтор– или 2'–азидорибозу, карбоциклические аналоги сахаров, α–аномерные сахара, эпимерные сахара, такие как арабиноза, ксилозы или ликсозы, пиранозные сахара, фуранозные сахара, седогептулозы, ациклические аналоги, и основные нуклеозидные аналоги, такие как метилрибозид. Одна или несколько фосфодиэфирных связей могут быть заменены альтернативными связывающими группами. Эти альтернативные связывающие группы включают, без ограничений, варианты осуществления, в которых фосфат заменен на P(O)S ("тиоат"), P(S)S ("дитиоат"), (O)NR2 ("амидат"), P(O)R, P(O)OR', CO, или CH2 ("формацеталь"), где каждый R или R' независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил (1–20 C), необязательно содержащий простую эфирную (–O–) связь, арил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил или аралдил. Все связи в полинуклеотиде не должны обязательно быть идентичными. Предшествующее описание применимо ко всем полинуклеотидам, упоминаемым в настоящем документе, включая РНК и ДНК.

[0089] "*Клетка–хозяин*" включает индивидуальную клетку или клеточную культуру, которая может быть или была реципиентом вектора (векторов) для включения

полинуклеотидных вставок. Клетки–хозяева включают потомство одной клетки–хозяина, и потомство не обязательно будет полностью идентичным (по морфологии или по комплементу геномной ДНК) исходной родительской клетке вследствие природной, случайной или преднамеренной мутации. Клетка–хозяин включает клетки, трансфицированные *in vivo* полинуклеотидом (полинуклеотидами) по настоящему изобретению.

[0090] "*Носители*" в используемом в настоящем документе значении включают фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты или стабилизаторы, которые являются нетоксичными для клетки или млекопитающего, подвергнутых их воздействию, в используемых дозировках и концентрациях. Часто физиологически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, забуференный до определенного значения pH. Примеры физиологически приемлемых носителей включают буферы, такие как фосфат, цитрат, и другие органические кислоты; антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту; низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, аргинин или лизин; monocахариды, дисахариды, и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу, или декстрины; хелатирующие агенты, такие как ЭДТА; сахароспирты, такие как маннит или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как натрий; и/или неионные поверхностно–активные вещества, такие как TWEEN™, полиэтиленгликоль (ПЭГ) и PLURONICS™.

[0091] Термин "*примерно*" в используемом в настоящем документе значении относится к обычному диапазону ошибки для соответствующего значения, хорошо известному специалисту в данной области техники. Указание "*примерно*" для значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые касаются этого значения или параметра *per se*.

[0092] В используемом в настоящем документе единственное число включает в себя указание на множественное число, если контекст четко не указывает иначе. Например, ссылка на "антитело" представляет собой ссылку на от одного до множества антител, такого как молярные количества, и включает его эквиваленты, известные специалистам в данной области техники, и т.д.

[0093] Следует понимать, что аспект и варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в настоящем документе, включают "содержащие", "состоящие из", и "состоящие по существу из" аспекты и варианты осуществления.

Обзор

[0094] Настоящее изобретение относится к анти–TREM2 антителам (например, моноклональным антителам) с улучшенной аффинностью и функциональными характеристиками; способам получения и применения таких антител; фармацевтическим композициям, содержащим такие антитела; нуклеиновым кислотам, кодирующим такие антитела; и клеткам–хозяевам, содержащим нуклеиновые кислоты, кодирующие такие

антитела.

[0095] Соответственно, определенные аспекты настоящего изобретения основаны, по крайней мере частично, на идентификации анти–TREM2 антител, способных связываться с TREM2 как человека, так и яванского макака с высокой аффинностью (см., например, **Примеры 2** и **6**); способных к связыванию с первичными иммунными клетками человека с высокой аффинностью (см., например, **Примеры 1–3**); имеющих повышенную способность к кластеризации и активации сигнализации TREM2 *in vitro* и *in vivo* (см., например, **Примеры 3, 7** и **11**); и имеющих улучшенную способность повышать выживаемость иммунных клеток *in vitro* (см., например, **Примеры 3** и **9**). Предпочтительно, было продемонстрировано, что анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют увеличенные периоды полувыведения *in vivo* и способны снижать уровни в плазме растворимого TREM2 *in vitro* и *in vivo* (см., например, **Примеры 4, 8** и **10**). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению индуцируют, повышают, или иначе усиливают одну или несколько активностей TREM2 по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют одну или несколько из таких повышенных аффинности и функциональных характеристик по сравнению с анти–TREM2 антителом, имеющим вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h50 или AL2p–h77. Кроме того, на основании результатов, описанных в **Примерах 2–11**, функциональные характеристики анти–TREM2 антител с созревшей аффинностью по настоящему изобретению, не могут быть предсказаны по их повышенной аффинности к TREM2.

[0096] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, имеющие (have) высокую аффинность к TREM2, проявляют следующие функциональные свойства: способность повышать сигнализацию TREM2 как в растворимом, так и в иммобилизованном на планшете формате; способность способствовать выживанию первичных человеческих макрофагов и первичных человеческих дендритных клеток; способность снижать продуцирование растворимого TREM2 (sTREM2) как *in vitro* первичными человеческими миелоидными клетками, так и *in vivo*; и имеют относительно низкую полиспецифическую реактивность (PSR), которая является мерой неспецифического связывания. Как раскрыто в настоящем документе, созревание аффинности может давать варианты анти–TREM2 антител, имеющие как повышенную аффинность связывания, так и повышенную PSR (т.е., относительно высокое неспецифическое связывание). Хотя некоторые антитела по настоящему изобретению, такие как AL2p–31 и AL2p–60, имеют более высокую аффинность связывания и лучшие функциональные свойства, чем другие варианты антитела с созревшей аффинностью, они также демонстрируют высокую PSR и имеют высокие уровни фонового связываня с клетками (см., например, **Пример 12**). Неожиданно, антитела AL2p–58 и AL2p–47 демонстрируют как высокую аффинность связывания, так и относительно низкую PSR по сравнению с другими высокоаффинными вариантами антител, такими как AL2p–31 и

AL2p–60, в то же время также обладая способностью повышать сигнализацию TREM2 как в растворимом, так и в иммобилизованном на планшете формате, способствовать выживанию первичных человеческих макрофагов и первичных человеческих дендритных клеток; и снижать продуцирование растворимого TREM2 (sTREM2) как *in vitro* первичными человеческими миелоидными клетками, так и *in vivo* (см., например, **Примеры 2–12**). На основании этих результатов было неожиданным, что антитела AL2p–58 и AL2p–47 демонстрируют высокую аффинность к TREM2 и хорошие функциональные свойства без проявления сколько–нибудь значимой PSR или фонового связывания с клетками.

[0097] Результаты в **Примере 9** также неожиданно продемонстрировали, что анти–TREM2 антитела с созревшей аффинностью по настоящему изобретению, такие как AL2p–58 и AL2p–47, индуцируют увеличение в несколько сотен раз жизнеспособности клеток первичных человеческих макрофагов и дендритных клеток (см., например, **Таблица 14** и **Фиг. 8A** и **8B**). Это функциональное свойство является неожиданным, поскольку анти–TREM2 антитела с созревшей аффинностью, такие как AL2p–58 и AL2p–47, демонстрируют только приблизительно 10–кратное увеличение аффинности (K_D) связывания с TREM2–Fc человека по сравнению с исходным мышиным анти–TREM2 антителом AL2p (см., например, **Таблицы 1** и **8**), но увеличивают в несколько сотен раз свою способность промотировать жизнеспособность клеток. Кроме того, неожиданно, что антитело AL2p–37, имеющее приблизительно схожую аффинность связывания с AL2p–58 и AL2p–47, имеет относительно более низкую способность промотировать жизнеспособность клеток, чем AL2p–58 и AL2p–47.

Белки TREM2

[0098] В одном аспекте, настоящее изобретение предусматривает антитела, которые связываются с белком TREM2 по настоящему изобретению с повышенной аффинностью и индуцируют одну или несколько активностей TREM2 и/или усиливают одну или несколько активностей TREM2 после связывания с белком TREM2, экспрессируемым в клетке.

[0099] Белки TREM2 по настоящему изобретению включают, без ограничений, человеческий белок TREM2 (№ доступа Uniprot Q9NZC2; SEQ ID NO: 1), и белок TREM2 не относящихся к человеку млекопитающих, такой как мышиный белок TREM2 (№ доступа Uniprot Q99NH8; SEQ ID NO: 2), белок TREM2 крыс (№ доступа Uniprot D3ZZ89; SEQ ID NO: 3), белок TREM2 макака–резуса (№ доступа Uniprot F6QVF2; SEQ ID NO: 4), белок TREM2 яванского макака (№ доступа NCBI XP_015304909.1; SEQ ID NO: 5), конский белок TREM2 (№ доступа Uniprot F7D6L0; SEQ ID NO: 6), белок TREM2 свиней (№ доступа Uniprot H2EZZ3; SEQ ID NO: 7), и собачий белок TREM2 (№ доступа Uniprot E2RP46; SEQ ID NO: 8). В используемом в настоящем документе значении “белок TREM2” относится как к последовательности дикого типа, так и к природному варианту последовательности.

[00100] Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках–2

(TREM2) по–разному называентся TREM–2, TREM2a, TREM2b, TREM2c, триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках–2a, и триггерный рецептор экспрессируемый на моноцитах–2. TREM2 представляет собой мембранный белок, состоящий из 230 аминокислот. TREM2 представляет собой иммуноглобулин–подобный рецептор, экспрессируемый в основном на клетках миелоидного происхождения, включая, без ограничений, макрофаги, дендритные клетки, моноциты, клетки Лангеранса кожи, купферовы клетки, остеокласты и микроглию. В некоторых вариантах осуществления, TREM2 образует рецепторный сигнальный комплекс с DAP12. В некоторых вариантах осуществления, TREM2 фосфорилируется и передает сигналы через DAP12 (адаптерный белок домена ITAM). В некоторых вариантах осуществления сигнализация TREM2 приводит к последующей активации PI3K или других внутриклеточных сигналов. На миелоидных клетках, сигналы Toll–подобного рецептора (TLR) важны для активации функционирования TREM2, например, в контексте ответа на инфекцию. TLR также играют ключевую роль в патологическом воспалительном ответе, например, TLR, экспрессируемые в макрофагах и дендритных клетках.

[0100] В некоторых вариантах осуществления, пример аминокислотной последовательности TREM2 человека приведен ниже как SEQ ID NO: 1:

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

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

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

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

[0101] В некоторых вариантах осуществления, TREM2 человека представляет собой препротеин, который включает сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления, TREM2 человека представляет собой зрелый белок. В некоторых вариантах осуществления, зрелый белок TREM2 не содержит сигнальный пептид. В некоторых вариантах осуществления, зрелый белок TREM2 экспрессируется на клетке. В некоторых вариантах осуществления, TREM2 содержит сигнальный пептид, расположенный в аминокислотных остатках 1–18 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1); внеклеточный иммуноглобулин–подобный домен вариабельного типа (IgV), расположенный в аминокислотных остатках 29–112 of TREM2 человека (SEQ ID NO: 1); дополнительные внеклеточные последовательности, расположенные в аминокислотных остатках 113–174 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1); трансмембранный домен, расположенный в аминокислотных остатках 175–195 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1); и внутриклеточный домен, расположенный в аминокислотных остатках 196–230 TREM2 человека (SEQ ID NO: 1).

[0102] Трансмембранный домен TREM2 человека содержит лизин в

аминокислотном остатке 186, который может взаимодействовать с аспарагиновой кислотой в DAP12, который представляет собой ключевой адаптерный белок, осуществляющий трансдукцию сигнализации TREM2, TREM1 и других родственных членов семейства IgV.

[0103] Гомологи TREM2 человека включают, без ограничений, рецептор естественной клетки–киллера (NK) NK–p44 (NCTR2), полимерный иммуноглобулиновый рецептор (pIgR), CD300E, CD300A, CD300C, и TREML1/TLT1. В некоторых вариантах осуществления, NCTR2 имеет сходство с TREM2 в домене IgV.

Анти–TREM2 антитела

[0104] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к антителам (например, моноклональным антителам), которые специфически связываются с TREM2 с повышенной аффинностью. В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению связывают зрелый белок TREM2. В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению связывают зрелый белок TREM2, при этом зрелый белок TREM2 экспрессируется на клетке. В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению связывают белок TREM2, экспрессируемый на одной или нескольких человеческих клетках, выбранных из человеческих дендритных клеток, человеческих макрофагов, человеческих моноцитов, человеческих остеокластах, человеческих клетках Лангеранса кожи, человеческих купферовых клетках, человеческой микроглии, и любых их комбинациях.

[0105] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с белком TREM2 без конкуренции с, ингибирования, или иного блокирования связывания одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2. Примеры пригодных лигандов TREM2 включают, без ограничений, лиганды TREM2, экспрессируемые клетками *E. coli*, апоптотические клетки, нуклеиновые кислоты, анионные липиды, APOE (аполипопротеин E), APOE2, APOE3, APOE4, анионный APOE, анионный APOE2, анионный APOE3, анионный APOE4, липидированный APOE, липидированный APOE2, липидированный APOE3, липидированный APOE4, цвиттерионные липиды, отрицательно заряженные фосфолипиды, фосфатидилсерин, сульфатиды, фосфатидилхолин, сфингомиелин, мембранные фосфолипиды, липидированные белки, протеолипиды, липидированные пептиды, и липидированный бета–амилоидный пептид. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, один или несколько лигандов TREM2 включают клетки *E. coli*, апоптотические клетки, нуклеиновые кислоты, анионные липиды, цвиттерионные липиды, отрицательно заряженные фосфолипиды, фосфатидилсерин (PS), сульфатиды, фосфатидилхолин, сфингомиелин (SM), фосфолипиды, липидированные белки, протеолипиды, липидированные пептиды, и липидированный бета–амилоидный пептид.

[0106] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению не ингибируют рост одной или нескольких естественных иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по

настоящему изобретению связываются с одной или несколькими первичными иммунными клетками с аффинностью, которая от пяти раз до 100 раз выше, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одной или несколькими первичными иммунными клетками с аффинностью, которая по меньшей мере в пять раз выше, по меньшей мере в шесть раз выше, по меньшей мере в семь раз выше, по меньшей мере в восемь раз выше, по меньшей мере в девять раз выше, по меньшей мере в 10 раз выше, по меньшей мере в 11 раз выше, по меньшей мере в 12 раз выше, по меньшей мере в 13 раз выше, по меньшей мере в 14 раз выше, по меньшей мере в 15 раз выше, по меньшей мере в 16 раз выше, по меньшей мере в 17 раз выше, по меньшей мере в 18 раз выше, по меньшей мере в 19 раз выше, по меньшей в мере 20 раз выше, по меньшей мере в 21 раз выше, по меньшей мере в 22 раза выше, по меньшей мере в 23 раза выше, по меньшей мере в 24 раза выше, по меньшей мере в 25 раз выше, по меньшей мере в 26 раз выше, по меньшей мере в 27 раз выше, по меньшей мере в 28 раз выше, по меньшей мере в 29 раз выше, по меньшей мере в 30 раз выше, по меньшей мере в 35 раз выше, по меньшей мере в 40 раз выше, по меньшей мере в 45 раз выше, по меньшей мере в 50 раз выше, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одной или несколькими первичными иммунными клетками со средней интенсивностью флуоресценции (MFI) в диапазоне значений от 100 до 1500, или больше 1500. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одной или несколькими первичными иммунными клетками со средней интенсивностью флуоресценции (MFI), которая

составляет по меньшей мере 100, по меньшей мере 110, по меньшей мере 120, по меньшей мере 130, по меньшей мере 140, по меньшей мере 141, по меньшей мере 150, по меньшей мере 152, по меньшей мере 155, по меньшей мере 159, по меньшей мере 160, по меньшей мере 170, по меньшей мере 180, по меньшей мере 187, по меньшей мере 190, по меньшей мере 194, по меньшей мере 195, по меньшей мере 200, по меньшей мере 210, по меньшей мере 220, по меньшей мере 224, по меньшей мере 230, по меньшей мере 235, по меньшей мере 240, по меньшей мере 250, по меньшей мере 260, по меньшей мере 262, по меньшей мере 270, по меньшей мере 280, по меньшей мере 288, по меньшей мере 290, по меньшей мере 296, по меньшей мере 300, по меньшей мере 310, по меньшей мере 318, по меньшей мере 320, по меньшей мере 322, по меньшей мере 327, по меньшей мере 330, по меньшей мере 340, по меньшей мере 350, по меньшей мере 360, по меньшей мере 370, по меньшей мере 372, по меньшей мере 380, по меньшей мере 390, по меньшей мере 400, по меньшей мере 408, по меньшей мере 410, по меньшей мере 413, по меньшей мере 420, по меньшей мере 430, по меньшей мере 440, по меньшей мере 450, по меньшей мере 460, по меньшей мере 470, по меньшей мере 480, по меньшей мере 490, по меньшей мере 499, по меньшей мере 500, по меньшей мере 510, по меньшей мере 520, по меньшей мере 530, по меньшей мере 534, по меньшей мере 540, по меньшей мере 547, по меньшей мере 550, по меньшей мере 560, по меньшей мере 570, по меньшей мере 580, по меньшей мере 590, по меньшей мере 600, по меньшей мере 610, по меньшей мере 620, по меньшей мере 630, по меньшей мере 640, по меньшей мере 650, по меньшей мере 660, по меньшей мере 662, по меньшей мере 670, по меньшей мере 680, по меньшей мере 690, по меньшей мере 700, по меньшей мере 710, по меньшей мере 720, по меньшей мере 730, по меньшей мере 740, по меньшей мере 750, по меньшей мере 760, по меньшей мере 770, по меньшей мере 780, по меньшей мере 790, по меньшей мере 800, по меньшей мере 810, по меньшей мере 820, по меньшей мере 830, по меньшей мере 840, по меньшей мере 850, по меньшей мере 860, по меньшей мере 870, по меньшей мере 880, по меньшей мере 890, по меньшей мере 900, по меньшей мере 910, по меньшей мере 920, по меньшей мере 930, по меньшей мере 940, по меньшей мере 950, по меньшей мере 960, по меньшей мере 970, по меньшей мере 980, по меньшей мере 990, по меньшей мере 1000, по меньшей мере 1035, по меньшей мере 1110, по меньшей мере 1120, по меньшей мере 1130, по меньшей мере 1140, по меньшей мере 1150, по меньшей мере 1160, по меньшей мере 1170, по меньшей мере 1180, по меньшей мере 1190, по меньшей мере 1200, по меньшей мере 1210, по меньшей мере 1220, по меньшей мере 1230, по меньшей мере 1240, по меньшей мере 1250, по меньшей мере 1260, по меньшей мере 1270, по меньшей мере 1280, по меньшей мере 1290, по меньшей мере 1300, по меньшей мере 1310, по меньшей мере 1320, по меньшей мере 1330, по меньшей мере 1340, по меньшей мере 1350, по меньшей мере 1360, по меньшей мере 1370, по меньшей мере 1380, по меньшей мере 1390, по меньшей мере 1400, по меньшей мере 1410, по меньшей мере 1420, по меньшей мере 1430, по меньшей мере 1440, по меньшей мере 1450, по меньшей мере 1460, по меньшей мере 1467, по меньшей мере 1470, по меньшей мере 1480, по меньшей мере 1490, или по меньшей мере 1500. В некоторых вариантах

осуществления, MFI определяют при температуре приблизительно 25 °C. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы приготовления и выбора антител, которые взаимодействуют и/или со специфичностью связываются с TREM2, описаны в настоящем документе. (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0107] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению кластеризуются и активируют сигнализацию TREM2 в количествах которые по меньшей мере в 0,5 раз больше, по меньшей мере в 0,6 раз больше, по меньшей мере в 0,7 раз больше, по меньшей мере в 0,8 раз больше, по меньшей мере в 0,9 раз больше, по меньшей мере в 1 раз больше, по меньшей мере в 2 раза больше, по меньшей мере в 3 раза больше, по меньшей мере в 4 раза больше, по меньшей мере в 5 раз больше, по меньшей мере в 6 раз больше, по меньшей мере в 7 раз больше, по меньшей мере в 8 раз больше, по меньшей мере в 9 раз больше, или по меньшей мере в 10 раз больше, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120.

[0108] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению кластеризуются и активируют сигнализацию TREM2 в количествах, имеющих значение в диапазоне от примерно 1–кратного по сравнению с контролем (FOC)до примерно 30–кратного по сравнению с контролем (FOC). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению кластеризуются и активируют сигнализацию TREM2 в количествах, являющихся по меньшей мере 1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 1,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,4–кратными по

сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 2,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 3,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 4,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 5,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 6,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 7,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей

мере 7,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 8,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), 9–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,1–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,2–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,3–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,4–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,5–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,6–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,7–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,8–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 9,9–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 10–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 11–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 12–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 13–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 14–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 15–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 16–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 17–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 18–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 19–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 20–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 21–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 22–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 23–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 24–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 25–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 26–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 27–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 28–кратными по сравнению с контролем (FOC), по меньшей мере 29–кратными по сравнению с контролем (FOC), или по меньшей мере 30–кратными по сравнению с контролем (FOC). В некоторых вариантах осуществления, кластеризацию и активацию сигнализации TREM2 определяют при 37 °C с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Способы измерения кластеризации и активации сигнализации TREM2 описаны в настоящем документе (например, см. **Пример 3**).

[0109] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению повышают выживаемость иммунных клеток *in vitro* до степени, которая по меньшей мере в полтора раза выше, по меньшей мере в два раза выше, по меньшей мере в три раза выше, по меньшей мере в четыре раза выше, по меньшей мере в

пять раз выше, по меньшей мере в шесть раз выше, по меньшей мере в в семь раз выше, по меньшей мере в восемь раз выше, по меньшей мере в девять раз выше, по меньшей мере в 10 раз выше, по меньшей мере в 11 раз выше, по меньшей мере в 12 раз выше, по меньшей мере в 13 раз выше, по меньшей мере в 14 раз выше, по меньшей мере в 15 раз выше, по меньшей мере в 16 раз выше, по меньшей мере в 17 раз выше, по меньшей мере в 18 раз выше, по меньшей мере в 19 раз выше, по меньшей мере в 20 раз выше, по меньшей мере в 21 раз выше, по меньшей мере в 22 раза выше, по меньшей мере в 23 раза выше, по меньшей мере в 24 раза выше, по меньшей мере в 25 раз выше, по меньшей мере в 26 раз выше, по меньшей мере в 27 раз выше, по меньшей мере в 28 раз выше, по меньшей мере в 29 раз выше, по меньшей мере в 30 раз выше, по меньшей мере в 35 раз выше, по меньшей мере в 40 раз выше, по меньшей мере в 45 раз выше, по меньшей мере в 50 раз выше, по меньшей мере в 55 раз выше, по меньшей мере в 60 раз выше, по меньшей мере в 65 раз выше, по меньшей мере в 70 раз выше, по меньшей мере в 75 раз выше, по меньшей мере в 80 раз выше, по меньшей мере в 85 раз выше, по меньшей мере в 90 раз выше, по меньшей мере в 95 раз выше, или по меньшей мере в 100 раз выше, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120.

[0110] В некоторых вариантах осуществления, способность анти–TREM2 антител по настоящему изобретению повышать выживаемость иммунных клеток *in vitro* определяют путем определения площади под кривой (ППК) кривых роста первичных иммунных клеток в культуре, которые обрабатывали анти–TREM2 антителами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению повышают выживаемость иммунных клеток *in vitro* с ППК, которая имеет значение в диапазоне от примерно 200000 до примерно 1500000. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению повышают выживаемость иммунных клеток *in vitro* с ППК, которая составляет по меньшей мере 200000, по меньшей мере 210000, по меньшей мере 220000, по меньшей мере 230000, по меньшей мере 240000, по меньшей мере 250000, по меньшей мере 260000, по меньшей мере 270000, по меньшей мере 280000, по меньшей мере 290000, по меньшей мере 300000, по меньшей мере 310000, по меньшей мере 320000, по меньшей мере 330000, по меньшей мере 340000, по меньшей мере 350000, по меньшей мере 360000, по меньшей мере 370000, по меньшей мере 380000, по меньшей мере 390000, по меньшей мере 400000,

по меньшей мере 410000, по меньшей мере 420000, по меньшей мере 430000, по меньшей мере 440000, по меньшей мере 450000, по меньшей мере 460000, по меньшей мере 470000, по меньшей мере 480000, по меньшей мере 490000, по меньшей мере 500000, по меньшей мере 510000, по меньшей мере 520000, по меньшей мере 530000, по меньшей мере 540000, по меньшей мере 550000, по меньшей мере 560000, по меньшей мере 570000, по меньшей мере 580000, по меньшей мере 590000, по меньшей мере 600000, по меньшей мере 610000, по меньшей мере 620000, по меньшей мере 630000, по меньшей мере 640000, по меньшей мере 650000, по меньшей мере 660000, по меньшей мере 670000, по меньшей мере 680000, по меньшей мере 690000, по меньшей мере 700000, по меньшей мере 710000, по меньшей мере 720000, по меньшей мере 730000, по меньшей мере 740000, по меньшей мере 750000, по меньшей мере 760000, по меньшей мере 770000, по меньшей мере 780000, по меньшей мере 790000, по меньшей мере 800000, по меньшей мере 810000, по меньшей мере 820000, по меньшей мере 830000, по меньшей мере 840000, по меньшей мере 850000, по меньшей мере 860000, по меньшей мере 870000, по меньшей мере 880000, по меньшей мере 890000, по меньшей мере 900000, по меньшей мере 910000, по меньшей мере 920000, по меньшей мере 930000, по меньшей мере 940000, по меньшей мере 950000, по меньшей мере 960000, по меньшей мере 970000, по меньшей мере 980000, по меньшей мере 990000, по меньшей мере 1000000, по меньшей мере 1010000, по меньшей мере 1020000, по меньшей мере 1030000, по меньшей мере 1040000, по меньшей мере 1050000, по меньшей мере 1060000, по меньшей мере 1070000, по меньшей мере 1080000, по меньшей мере 1090000, по меньшей мере 1100000, по меньшей мере 1110000, по меньшей мере 1120000, по меньшей мере 1130000, по меньшей мере 1140000, по меньшей мере 1150000, по меньшей мере 1160000, по меньшей мере 1170000, по меньшей мере 1180000, по меньшей мере 1190000, по меньшей мере 1200000, по меньшей мере 1210000, по меньшей мере 1220000, по меньшей мере 1230000, по меньшей мере 1240000, по меньшей мере 1250000, по меньшей мере 1260000, по меньшей мере 1270000, по меньшей мере 1280000, по меньшей мере 1290000, по меньшей мере 1300000, по меньшей мере 1310000, по меньшей мере 1320000, по меньшей мере 1330000, по меньшей мере 1340000, по меньшей мере 1350000, по меньшей мере 1360000, по меньшей мере 1370000, по меньшей мере 1380000, по меньшей мере 1390000, по меньшей мере 1400000, по меньшей мере 1410000, по меньшей мере 1420000, по меньшей мере 1430000, по меньшей мере 1440000, по меньшей мере 1450000, по меньшей мере 1460000, по меньшей мере 1470000, по меньшей мере 1480000, по меньшей мере 1490000, или по меньшей мере 1500000. В некоторых вариантах осуществления, выживаемость иммунных клеток *in vitro* измеряют при 4 °C с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Способы измерения выживаемости иммунных клеток *in vitro* описаны в настоящем документе (например, см. **Пример 3**).

[0111] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют период полувыведения *in vivo,* меньший, чем для человеческого контрольного антитела IgG1. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют период полувыведения *in vivo*, который по меньшей мере в полтора раза ниже, по меньшей мере в два раза ниже, по меньшей мере в три раза ниже, по меньшей мере в четыре раза ниже, по меньшей мере в пять раз ниже, по меньшей мере в шесть раз ниже, по меньшей мере в семь раз ниже, по меньшей мере в восемь раз ниже, по меньшей мере в девять раз ниже, по меньшей мере в 10 раз ниже, по меньшей мере в 11 раз ниже, по меньшей мере в 12 раз ниже, по меньшей мере в 13 раз ниже, по меньшей мере в 14 раз ниже, по меньшей мере в 15 раз ниже, по меньшей мере в 16 раз ниже, по меньшей мере в 17 раз ниже, по меньшей мере в 18 раз ниже, по меньшей мере в 19 раз ниже, по меньшей мере в 20 раз ниже, по меньшей мере в 21 раз ниже, по меньшей мере в 22 раза ниже, по меньшей мере в 23 раза ниже, по меньшей мере в 24 раза ниже, по меньшей мере в 25 раз ниже, по меньшей мере в 26 раз ниже, по меньшей мере в 27 раз ниже, по меньшей мере в 28 раз ниже, по меньшей мере в 29 раз ниже, по меньшей мере в 30 раз ниже, по меньшей мере в 35 раз ниже, по меньшей мере в 40 раз ниже, по меньшей мере в 45 раз ниже, по меньшей мере в 50 раз ниже, по меньшей мере в 55 раз ниже, по меньшей мере в 60 раз ниже, по меньшей мере в 65 раз ниже, по меньшей мере в 70 раз ниже, по меньшей мере в 75 раз ниже, по меньшей мере в 80 раз ниже, по меньшей мере в 85 раз ниже, по меньшей мере в 90 раз ниже, по меньшей мере в 95 раз ниже, или по меньшей мере в 100 раз ниже, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120.

[0112] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют период полувыведения *in vivo,* который имеет значение в диапазоне от примерно 0,1 дня до примерно 10 дней. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют период полувыведения *in vivo*, составляющий примерно 0,1 дня, примерно 0,2 дня, примерно 0,3 дня, примерно 0,4 дня, примерно 0,5 дня, примерно 0,6 дня, примерно 0,7 дня, примерно 0,8 дня, примерно 0,9 дня, примерно 1 день, примерно 1,1 дней, примерно 1,2 дней, примерно 1,3 дней, примерно 1,4 дней, примерно 1,5 дней, примерно 1,6 дней, примерно 1,7 дней, примерно 1,8 дней, примерно 1,9 дней, примерно 2 дней, примерно 2,1 дней, примерно 2,2 дней, примерно 2,3 дней, примерно 2,4 дней, примерно 2,5 дней, примерно 2,6 дней, примерно 2,7 дней, примерно 2,8 дней, примерно 2,9 дней, примерно 3 дней, примерно 3,1 дней, примерно 3,2 дней, примерно 3,3 дней, примерно 3,4 дней, примерно 3,5 дней, примерно 3,6 дней, примерно 3,7 дней, примерно 3,8 дней, примерно 3,9 дней,

примерно 4 дней, примерно 4,1 дней, примерно 4,2 дней, примерно 4,3 дней, примерно 4,4 дней, примерно 4,5 дней, примерно 4,6 дней, примерно 4,7 дней, примерно 4,8 дней, примерно 4,9 дней, примерно 5 дней, примерно 5,1 дней, примерно 5,2 дней, примерно 5,3 дней, примерно 5,4 дней, примерно 5,5 дней, примерно 5,6 дней, примерно 5,7 дней, примерно 5,8 дней, примерно 5,9 дней, примерно 6 дней, примерно 6,1 дней, примерно 6,2 дней, примерно 6,3 дней, примерно 6,4 дней, примерно 6,5 дней, примерно 6,6 дней, примерно 6,7 дней, примерно 6,8 дней, примерно 6,9 дней, примерно 7 дней, примерно 7,1 дней, примерно 7,2 дней, примерно 7,3 дней, примерно 7,4 дней, примерно 7,5 дней, примерно 7,6 дней, примерно 7,7 дней, примерно 7,8 дней, примерно 7,9 дней, примерно 8 дней, примерно 8,1 дней, примерно 8,2 дней, примерно 8,3 дней, примерно 8,4 дней, примерно 8,5 дней, примерно 8,6 дней, примерно 8,7 дней, примерно 8,8 дней, примерно 8,9 дней, примерно 9 дней, примерно 9,1 дней, примерно 9,2 дней, примерно 9,3 дней, примерно 9,4 дней, примерно 9,5 дней, примерно 9,6 дней, примерно 9,7 дней, примерно 9,8 дней, примерно 9,9 дней, или примерно 10 дней. В некоторых вариантах осуществления, период полувыведения *in vivo* измеряют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Способы измерения период полувыведения *in vivo* описаны в настоящем документе (например, см. **Пример 4**).

[0113] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, как правило, связываются с высокой аффинностью с одним или несколькими белками TREM2, экспрессируемыми на клетке. Например, считается, что рецептор TREM2 требует кластеризации на поверхности клетки для трансдукции сигнала. Таким образом, агонистические антитела могут иметь уникальные особенности для стимуляции, например, рецептора TREM2. Например, они могут иметь соответствующую специфичность эпитопа, совместимого с активацией рецептора, а также способность индуцировать или сохранять кластеризацию рецептора на поверхности клетки. Кроме того, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут демонстрировать способность связывать TREM2 без блокирования одновременно связывания одного или нескольких лигандов TREM2. Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут дополнительно демонстрировать аддитивные и/или синергические функциональные взаимодействия с одним или несколькими лигандами TREM2. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, максимальная активность TREM2 при связывании с анти–TREM2 антителами по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими лигандами TREM2 по настоящему изобретению может быть больше (например, выше), чем максимальная активность TREM2 при воздействии насыщающих концентраций одного лиганда или насыщающих концентраций одного антитела. Кроме того, активность TREM2 при данной концентрации лиганда TREM2 может быть больше (например, выше) в присутствии антитела. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют аддитивный эффект с одним или несколькими лигандами TREM2, усиливая одну или несколько

активностей TREM2 при связывании с белком TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению синергично взаимодействуют с одним или несколькими лигандами TREM2, усиливая одну или несколько активностей TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению увеличивают способность одного или нескольких лигандов TREM2 индуцировать одну или несколько активностей TREM2, по сравнению со способностью одного или нескольких лигандов TREM2 индуцировать одну или несколько активностей TREM2 в отсутствие антитела. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению усиливают одну или несколько активностей TREM2 в отсутствие кластеризации TREM2 на клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению усиливают одну или несколько активностей TREM2 путем индуцирования или сохранения кластеризации TREM2 на клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению кластеризуются одним или несколькими Fc–гамма–рецепторами, экспрессируемыми на одной или нескольких иммунных клетках, включая, без ограничений, B–клетки и микроглиальные клетки. В некоторых вариантах осуществления, усиление одной или нескольких активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2, измеряют на первичных клетках, включая, без ограничений, дендритные клетки, дендритные клетки костномозгового происхождения, моноциты, микроглию, макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, остеокласты, клетки Лангеранса кожи и купферовы клетки, или на клеточных линиях, и усиление одной или нескольких активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2, измеряют, например, с использованием *in vitro* клеточного анализа.

[0114] *In vivo*, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут активировать рецепторы по многочисленным потенциальным механизмам. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют, благодаря соответствующей специфичности эпитопа, способность активировать TREM2 в растворе без необходимости кластеризации вторичным антителом, иммобилизованным на планшетах, или кластеризуются посредством рецепторов Fcg. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению имеют изотипы человеческих антител, таких как IgG2, которые обладают, благодаря своей уникальной структуре, врожденной способностью кластеризовать рецепторы или удерживать рецепторы в кластеризованной конфигурации, тем самым активируя рецепторы, такие как TREM2, без связывание с Fc–рецептором (например, White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148).

[0115] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению кластеризуют рецепторы (например, TREM2) путем связывания с рецепторами Fcg на прилегающих клетках. Связывание константной части Fc антитела

IgG с рецепторами Fcg приводит к агрегации антител, и антитела в свою очередь агрегируют рецепторы, с которыми они связываются посредством своей вариабельной области (Chu et al. (2008) Mol Immunol, 45:3926–3933; и Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113). Связывание с ингибирующим Fcg рецептором FcgR (FcgRIIB), который не вызывает секреции цитокинов, окислительного взрыва, повышенного фагоцитоза, и усиленной антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC) часто является предпочтительным способом кластеризации антител *in vivo*, поскольку связывание с FcgRIIB не связано с иммунными побочными эффектами. Любой пригодный анализ, описанный в настоящем документе, может быть использован для определения кластеризации антител.

[0116] Другие механизмы также могут быть использованы для кластеризации рецепторов (например, TREM2). Например, в некоторых вариантах осуществления, фрагменты антител (например, Fab–фрагменты), сшитые вместе, могут быть использованы для кластеризации рецепторов (например, TREM2) аналогично антителам с Fc–участками, которые связывают рецепторы Fcg, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления, сшитые фрагменты антител (например, Fab–фрагменты) могут функционировать как агонистические антитела, если они индуцируют кластеризацию рецептора на поверхности клетки и связывают соответствующий эпитоп на мишени (например, TREM2).

[0117] В некоторых вариантах осуществления, антитела по настоящему изобретению, которые связывают белок TREM2, могут включать антитела, которые благодаря своей специфичности к эпитопу связывают TREM2 и активируют одну или несколько активностей TREM2. В некоторых вариантах осуществления, такие антитела могут связываться с лигандсвязывающим сайтом TREM2 и имитировать действие одного или нескольких лигандов TREM2, или стимулировать антиген–мишень к трансдукции сигнала путем связывания с одним или несколькими доменами, не являющимися лигандсвязывающими сайтами. В некоторых вариантах осуществления, антитела не конкурируют с, или иначе блокируют связывание лиганда с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, антитела, действуя аддитивно или синергично с одним или несколькими лигандами TREM2, активируют и/или усиливают одну или несколько (one more) активностей TREM2.

[0118] В некоторых вариантах осуществления, активности TREM2, которые могут быть индуцированы и/или усилены анти–TREM2 антителами по настоящему изобретению и/или одним или несколькими лигандами TREM2 по настоящему изобретению, включают, без ограничений, связывание TREM2 с DAP12; фосфорилирование DAP12; активацию киназы Syk; модулирование одного или нескольких провоспалительных медиаторов, выбранных из IFN–β, IL–1α, IL–1β, TNF–α, IL–6, IL–8, CRP, CD86, MCP–1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL–10, Gata3, членов семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, CSF–1, OPN, CD11c, GM–CSF, IL–11, IL–12, IL–17, IL–18 и IL–23, при этом указанное модулирование может происходить в одной или нескольких клетках,

выбранных из макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, дендритных клеток, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток и микроглиальных клеток; рекрутмент Syk в в комплекс DAP12/TREM2; повышение активности одного или нескольких TREM2–зависимых генов, при этом один или несколько TREM2–зависимых генов включают факторы транскрипции ядерного фактора активированных Т–клеток (NFAT); повышенное выживание дендритных клеток, макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, микроглии, микроглии M1, активированной микроглии M1, и микроглии M2, или любой их комбинации; модулированную экспрессию одной или нескольких стимулирующих молекул, выбранных из CD83, CD86 ГКГС класса II, CD40, и любой их комбинации, при этом CD40 могут экспрессироваться на дендритных клетках, моноцитах, макрофагах, или любой их комбинации, и указанные дендритные клетки могут включать дендритные клетки костномозгового происхождения; увеличение памяти; и снижение нарушений познавательной способности.

[0119] В используемом в настоящем документе значении, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению усиливает одну или несколько активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2, если оно индуцирует по меньшей мере 2–кратное, по меньшей мере 3–кратное, по меньшей мере 4–кратное, по меньшей мере 5–кратное, по меньшей мере 6–кратное, по меньшей мере 7–кратное, по меньшей мере 8–кратное, по меньшей мере 9–кратное, по меньшей мере 10–кратное, по меньшей мере an 11–кратное, по меньшей мере 12–кратное, по меньшей мере 13–кратное, по меньшей мере 14–кратное, по меньшей мере 15–кратное, по меньшей мере 16–кратное, по меньшей мере 17–кратное, по меньшей мере an 18–кратное, по меньшей мере 19–кратное, по меньшей мере 20–кратное или больше, увеличение одной или нескольких активностей TREM2 по сравнению с уровнями одной или нескольких активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2 в отсутствие анти–TREM2 антитела. В некоторых вариантах осуществления, увеличение одной или больше одной активности TEM2 может быть измерено с помощью любых подходящих *in vitro* клеточных анализов или пригодной *in vivo* модели, описанных в настоящем документе или известных специалистам, например, путем использования анализ с люциферазным репортером для измерения TREM2–зависимой генной экспрессии, использования вестерн–блоттинга для измерения увеличения TREM2–индуцируемого фосфорилирования партнеров последующей сигнализации, таких как Syk, или путем использования проточной цитометрии, такой как сортировка клеток с активацией флуоресценции (FACS) для измерения изменения уровней маркеров активации TREM2 клеточной поверхности. Любые *in vitro* клеточные анализы или пригодная *in vivo* модель, описанные в настоящем документе или известные специалистам, могут быть использованы для измерения взаимодействия (например, связывания) между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2.

[0120] В некоторых вариантах осуществления анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению усиливает одну или несколько активностей TREM2, индуцируемых связыванием лиганда TREM2 с белком TREM2, если оно индуцирует увеличение, которое имеет значение в диапазоне от примерно 1–кратного до примерно 6–кратного, или более чем 6–кратное для индуцируемой лигандом TREM2–зависимой транскрипции гена при использовании в концентрации в диапазоне значений от примерно 0,5 нМ до примерно 50 нМ, или больше 50 нМ, и по сравнению с уровнем TREM2–зависимой транскрипции гена, индуцируемой связыванием лиганда TREM2 с белком TREM2 в отсутствие анти–TREM2 антитела, когда лиганд TREM2 используется при его концентрации EC_{50}. В некоторых вариантах осуществления увеличение лиганд–индуцируемой TREM2–зависимой транскрипции гена является по меньшей мере 1–кратным, по меньшей мере 2–кратным, по меньшей мере 3–кратным, по меньшей мере 4–кратным, по меньшей мере 5–кратным, по меньшей мере 6–кратным, по меньшей мере 7–кратным, по меньшей мере 8–кратным, по меньшей мере 9–кратным, по меньшей мере 10–кратным, по меньшей мере 11–кратным, по меньшей мере 12–кратным, по меньшей мере 13–кратным, по меньшей мере 14–кратным, по меньшей мере 15–кратным, по меньшей мере 16–кратным, по меньшей мере 17–кратным, по меньшей мере 18–кратным, по меньшей мере 19–кратным, по меньшей мере 20–кратным или больше при использовании в концентрации в диапазоне значений от примерно 0,5 нМ до примерно 50 нМ, или больше 50 нМ, и по сравнению с уровнем TREM2–зависимой транскрипции гена, индуцируемой связыванием лиганда TREM2 с белком TREM2 в отсутствие анти–TREM2 антитела, когда лиганд TREM2 используется при его концентрации EC_{50}. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело используется в концентрации по меньшей мере 0,5 нМ, по меньшей мере 0,6 нМ, по меньшей мере 0,7 нМ, по меньшей мере 0,8 нМ, по меньшей мере 0,9 нМ, по меньшей мере 1 нМ, по меньшей мере 2 нМ, по меньшей мере 3 нМ, по меньшей мере 4 нМ, по меньшей мере 5 нМ, по меньшей мере 6 нМ, по меньшей мере 7 нМ, по меньшей мере 8 нМ, по меньшей мере 9 нМ, по меньшей мере 10 нМ, по меньшей мере 15 нМ, по меньшей мере 20 нМ, по меньшей мере 25 нМ, по меньшей мере 30 нМ, по меньшей мере 35 нМ, по меньшей мере 40 нМ, по меньшей мере 45 нМ, по меньшей мере 46 нМ, по меньшей мере 47 нМ, по меньшей мере 48 нМ, по меньшей мере 49 нМ, или по меньшей мере 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления, лиганд TREM2 представляет собой фосфатидилсерин (PS). В некоторых вариантах осуществления, лиганд TREM2 представляет собой сфингомиелин (SM). В некоторых вариантах осуществления, увеличение одной или более одной активности TREM2 может быть измерено с использованием любых подходящих *in vitro* клеточных анализов или пригодной *in vivo* модели, описанных в настоящем документе или известных специалистам. В некоторых вариантах осуществления, анализ с люциферазным репортером используется для измерения кратности увеличения лиганд–индуцируемой TREM2–зависимой генной экспрессии в присутствии и в отсутствие антитела.

[0121] В используемом в настоящем документе значении, анти–TREM2 антитело

по настоящему изобретению не конкурирует с, ингибирует, или иначе блокирует взаимодействие (например, связывание) между одним или несколькими лигандами TREM2 и TREM2, если оно снижает связывание лиганда с TREM2 менее чем на 20% при насыщающей концентрации антитела при использовании любого *in vitro* анализа или анализа клеточной культуры, описанных в настоящем документе или известных специалистам. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению ингибируют взаимодействие (например, связывание) между одним или несколькими лигандами TREM2 и TREM2 менее чем на 20%, менее чем на 19%, менее чем на 18%, менее чем на 17%, менее чем на 16%, менее чем на 15%, менее чем на 14%, менее чем на 13%, менее чем на 12%, менее чем на 11%, менее чем на 10%, менее чем на 9%, менее чем на 8%, менее чем на 7%, менее чем на 6%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2%, или менее 1% при насыщающей концентрации антитела при использовании любого *in vitro* анализа или анализа клеточной культуры, описанных в настоящем документе или известных специалистам.

[0122] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению индуцирует одну или несколько активностей TREM2. В некоторых вариантах осуществления, антитело индуцирует одну или несколько активностей TREM2 после связывания с белком TREM2, который экспрессируется на клетке. В некоторых вариантах осуществления, антитело индуцирует одну или несколько активностей TREM2 после связывания с растворимым белком TREM2, не связанным с клеточной мембраной. В некоторых вариантах осуществления, белок TREM2 экспрессируется на поверхности клетки. В некоторых вариантах осуществления, растворимый белок TREM2 (sTREM2) может присутствовать, без ограничений, во внеклеточной среде, в сыворотке крови, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), и в интерстициальном пространстве в тканях. В некоторых вариантах осуществления, растворимый белок TREM2 (sTREM2) является неклеточным. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–160 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–159 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–158 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–157 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–156 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–155 SEQ ID NO:1. В некоторых вариантах осуществления растворимый белок TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению соответствует аминокислотным остаткам 19–154 SEQ ID NO:1.

[0123] В некоторых вариантах осуществления, растворимые белки TREM2 (sTREM2) по настоящему изобретению могут быть неактивными вариантами клеточных рецепторов TREM2. В некоторых вариантах осуществления, sTREM2 могут присутствовать на периферии, например, в плазме, или в мозгу субъекта.

[0124] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению снижают уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению снижают уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* путем блокирования расщепления, путем ингибирования одной или нескольких металлопротеаз, или путем индуцирования интернализации.

[0125] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению снижают уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* на количество в диапазоне значений от превышающих примерно на 5% до превышающих примерно на 50% показатели для человеческого контрольного антитела IgG1. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению снижают уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* на количество, которое на по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, или по меньшей мере 50% превышает значения для человеческого контрольного антитела IgG1.

[0126] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению снижают уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* таким образом, чтобы уровень в плазме растворимого TREM2 в процентах от исходного уровня через шесть дней после обработки антителом составлял по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%,по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%,

по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, или по меньшей мере 80%. В некоторых вариантах осуществления, уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* измеряют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Способы измерения уровней в плазме растворимого TREM2 *in vivo* описаны в настоящем документе (например, см. **Пример 4**).

[0127] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть использованы для предотвращения, снижения риска или лечения деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанка центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозных расстройств, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, солидного рака и рака крови, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого

лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi (Cruzi infection), инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza). способы, предложенные в настоящем изобретении, также находят применение в индуцировании или промотировании выживания, созревания, функциональности, миграции, или пролиферации одной или нескольких иммунных клеток у нуждающегося в этом индивидуума. Способы, предложенные в настоящем изобретении, дополнительно находят применение при снижении активности, функциональности или выживания регуляторных Т–клеток, внутриопухолевых иммуносупрессорных дендритных клеток, внутриопухолевых иммуносупрессорных макрофагов, супрессорных клеток миелоидного происхождения, опухоль–ассоциированных макрофагов, клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), клеток хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), или клеток хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) у индивидуума. Способы, предложенные в настоящем изобретении, дополнительно находят применение для повышения памяти и/или снижении нарушений познавательной способности.

[0128] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению также могут быть использованы для более эффективного ухода за ранами. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению представляют собой моноклональные антитела. Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут тестироваться на индукцию одной или нескольких активностей TREM2. Пригодные анализы могут включать вестерн–блоттинг (например, для тирозинфосфорилированного DAP12 или треонин/серин–фосфорилированных субстратов PI3K–киназы), ИФО (ELISA) (например, для секретируемого интерлейкина или секреции цитокинов), FACS (сортировка клеток с активацией флуоресценции) (например, для связывания анти–TREM2 с TREM2), иммуноцитохимию (например, для тирозинфосфорилированного DAP12 или треонин/серин–фосфорилированных субстратов PI3K–киназы), анализы репортерных генов (например, для активации TLR), повышенное выживание и/или функция дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии, повышенный фагоцитоз апоптозных нейронов, поврежденных синапсов, бета–амилоида или его фрагментов, тау–белка (Tau), IAPP (островковый амилоидный полипептид), альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина,

пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, иммуноглобулина легкой цепи AL, белка S–IBM, связанных с не–ATG повторами (RAN) продуктов трансляции, пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с повторами глицин–аланин (GA), пептидов с повторами глицин–пролин (GP), пептидов с повторами глицин–аргинин (GR), пептидов с повторами пролин–аланин (PA), и пептидов с повторами пролин–аргинин (PR), дебриса нервной ткани, дебриса не–нервной ткани, бактерий, других инородных тел, патогенных белков, патогенныых пептидов, патогенной нуклеиновой кислоты, или опухолевых клеткок макрофагами, дендритными клетками, клетками Лангеранса кожи, купферовыми клетками, моноцитами, остеокластами и/или микроглиальными клетками, повышенная перестройка цитоскелета, и сниженные микроглиальные провоспалительные ответы, или другие анализы, известные специалистам.

[0129] Антитело, зависимое от связывания с рецептором FcgR для активации рецепторов–мишеней, может терять свою агонистическую активность при модификации с целью устранения связывания FcgR (см., например, Wilson et al., (2011) Cancer Cell 19, 101–113; Armour at al., (2003) Immunology 40 (2003) 585–593); и White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148). По существу, считается, что анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению с соответствующей специфичностью эпитопа может активировать антиген–мишень с минимальными нежелательными эффектами, когда антитело имеет домен Fc изотипа человеческого IgG2 (CH1 и шарнирная область) или другой тип домена Fc, способный предпочтительно связывать ингибирующие рецепторы FcgRIIB или его вариант.

[0130] Типичные примеры изотипов и модификаций антитела Fc представлены в Таблице A ниже. В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет Fc изотип, указанный в Таблице A ниже.

Таблица A: Типичные примеры изотипов Fc антител, способных связываться с Fc–рецептором гамма

Изотип Fc	**Мутация (схема нумерации EU)**
IgG1	N297A
IgG1	D265A и N297A
IgG1	D270A
IgG1	L234A и L235A L234A и G237A L234A и L235A и G237A
IgG1	P238D и/или L328E и/или S267E/L328F и/или E233 и/или G237D и/или H268D и/или P271G и/или A330R
IgG1	P238D и L328E и E233D и G237D и H268D и P271G и A330R
IgG1	P238D и L328E и G237D и H268D и P271G и A330R

Изотип Fc	**Мутация (схема нумерации EU)**
IgG1	P238D и S267E и L328F и E233D и G237D и H268D и P271G и A330R
IgG1	P238D и S267E и L328F и G237D и H268D и P271G и A330R
IgG2	V234A и G237A
IgG4	L235A и G237A и E318A
IgG4	S228P и L236E
IgG2/4 гибрид	IgG2 а.к. 118-260 и IgG4 а.к. 261-447
	H268Q и V309L; и A330S и P331S
IgG1	C226S и C229S и E233P и L234V и L235A
IgG1	L234F и L235E и P331S
IgG2	C232S или C233S
IgG2	A330S и P331S
IgG1	S267E, и L328F только S267E
IgG2	S267E и L328F
IgG4	S267E и L328F
IgG2	тяжелая цепь дикого типа (WT HC) с каппа–легкой цепью (LC) HC C127S с каппа–LC каппа–LC C214S каппа–LC C214S и HC C233S каппа–LC C214S и HC C232S Любая из вышеуказанных мутаций вместе с мутациями A330S и P331S фрагмент F(ab')2 IgG1 дикого типа (WT) и любая из вышеуказанных мутаций
IgG1	Замена константной области тяжелой цепи 1 (CH1) и шарнирной области IgG1 на CH1 и шарнирную область IGg2 ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145) C каппа–LC

Изотип Fc	**Мутация (схема нумерации EU)**
IgG1	Любая из вышеуказанных мутаций вместе с A330L/A330S и/или L234F и/или L235E и/или P331S
IgG1, IgG2, или IgG4	Любая из вышеуказанных мутаций вместе с M252Y и/или S254T и/или T256E
Мышиный IgG1	Для мышиных моделей заболевания
IgG4	Дикого типа (WT)
IgG1	Любая из вышеуказанных мутаций вместе с E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W и/или любая их комбинация.
IgG2	Любая из вышеуказанных мутаций вместе с E430G, E430S, E430F, E430T, E345K, E345Q, E345R, E345Y, S440Y, S440W и/или любая их комбинация.

[0131] В дополнение к изотипам, описанным в Таблице A, и без желания ограничиваться теорией, считается, что антитела человека с изотипами IgG1 или IgG3 и их мутантные варианты (например, Strohl (2009) Current Opinion in Biotechnology 2009, 20:685–691), связывающиеся с активирующими рецепторами Fcg I, IIA, IIC, IIIA, IIIB у людей и/или рецепторы Fcg I, III и IV у мышей, могут также выступать в роли агонистических антител *in vivo*, но могут быть ассоциированы с нежелательными эффектами, связанными с ADCC (опосредованная антителами клеточная цитотоксичность). Однако, такие рецепторы Fcg, по–видимому, являются менее доступными для связывания антитела *in vivo*, по сравнению с ингибирующим рецептором Fcg FcgRIIB (см., например, White, et al., (2013) Cancer Immunol. Immunother. 62, 941–948; и Li et al., (2011) Science 333(6045):1030–1034).

[0132] В некоторых вариантах осуществления, антитело принадлежит классу IgG, классу IgM, или классу IgA. В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG2. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит константную область человеческого IgG2. В некоторых вариантах осуществления, константная область человеческого IgG2 включает Fc–участок. В некоторых вариантах осуществления, антитело индуцирует одну или несколько активностей TREM2, активностей DAP12, или обоих, независимо от связывания с Fc–рецептором. В некоторых вариантах осуществления, антитело связывает ингибирующий Fc–рецептор. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующий Fc–рецептор представляет собой ингибирующий Fc–гамма–рецептор IIB (FcγIIB). В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько модификаций. Например, в некоторых вариантах

осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько аминокислотных замен (например, по сравнению с Fc–участком дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления, одну или несколько аминокислотных замен выбирают из V234A (Alegre et al., (1994) *Transplantation* 57:1537–1543. 31; Xu et al., (2000) *Cell Immunol*, 200:16–26), G237A (Cole et al. (1999) *Transplantation*, 68:563–571), H268Q, V309L, A330S, P331S (US 2007/0148167; Armour et al. (1999) *Eur J Immunol* 29: 2613–2624; Armour et al. (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl,1):27; Armour et al. (2000) *The Haematology Journal* 1(Suppl,1):27), C232S, и/или C233S (White et al., (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148), S267E, L328F (Chu et al., (2008) *Mol Immunol*, 45:3926–3933), M252Y, S254T, и/или T256E, при этом положения аминокислот определяют в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата.

[0134] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG2 с константным доменом тяжелой цепи, который содержит аминокислотную замену C127S, при этом положения аминокислот определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата (White et al., (2015) *Cancer Cell* 27, 138–148; Lightle et al., (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753–762; и WO2008079246).

[0135] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG2 с константным доменом легкой цепи каппа, который содержит аминокислотную замену C214S, при этом положения аминокислот определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата (White et al.,(2015) *Cancer Cell* 27, 138–148; Lightle et al., (2010) *PROTEIN SCIENCE* 19:753–762; и WO2008079246).

[0136] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG1. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит константную область мышиного IgG1. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит константную область человеческого IgG1. В некоторых вариантах осуществления, константная область человеческого IgG1 включает Fc–участок. В некоторых вариантах осуществления, антитело связывает ингибирующий Fc–рецептор. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующий Fc–рецептор представляет собой ингибирующий Fc–гамма–рецептор IIB (FcγIIB). В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько аминокислотных замен (например, по сравнению с Fc–участком дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления, одну или несколько аминокислотных замен выбирают из N297A (Bolt S et al. (1993) *Eur J Immunol* 23:403–411), D265A (Shields et al. (2001) *R. J. Biol. Chem.* 276, 6591–6604), L234A, L235A (Hutchins et al. (1995) *Proc Natl Acad Sci* USA, 92:11980–11984; Alegre et al., (1994) *Transplantation* 57:1537–1543. 31; Xu et al., (2000) *Cell Immunol*, 200:16–26), G237A (Alegre et al. (1994) *Transplantation* 57:1537–1543. 31; Xu et al. (2000) *Cell Immunol*, 200:16–26),C226S, C229S, E233P, L234V, L234F, L235E (McEarchern et al., (2007) *Blood*, 109:1185–1192), P331S (Sazinsky et al., (2008) *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:20167–20172), S267E, L328F, A330L, M252Y, S254T, и/или T256E, при этом положения аминокислот

определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата.

[0137] В некоторых вариантах осуществления, антитело включает константный домен 1 тяжелой цепи изотипа IgG2 (CH1) и шарнирную область (White et al., (2015) Cancer Cell 27, 138–148). В некоторых вариантах осуществления, CH1 изотипа IgG2 и шарнирная область содержат аминокислотную последовательность ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCP (SEQ ID NO: 145). В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок антитела содержит аминокислотную замену S267E, аминокислотную замену L328F, или обе, и/или аминокислотную замену N297A или N297Q, при этом положения аминокислот определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата.

[0138] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет изотип IgG4. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит константн область человеческого IgG4. В некоторых вариантах осуществления, константная область человеческого IgG4 включает Fc–участок. В некоторых вариантах осуществления, антитело связывает ингибирующий Fc–рецептор. В некоторых вариантах осуществления, ингибирующий Fc–рецептор представляет собой ингибирующий Fc–гамма–рецептор IIB (FcγIIB). В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько модификаций. Например, в некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит одну или несколько аминокислотных замен (например, по сравнению с Fc–участком дикого типа того же изотипа). В некоторых вариантах осуществления, одну или несколько аминокислотных замен выбирают из L235A, G237A, S228P, L236E (Reddy et al., (2000) *J Immunol*,164:1925–1933), S267E, E318A, L328F, M252Y, S254T, и/или T256E, при этом положения аминокислот определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата.

[0139] В некоторых вариантах осуществления, антитело имеет гибридный изотип IgG2/4. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит аминокислотную последовательность, содержащую аминокислоты 118–260 в соответствии с нумерацией EU или Кабата человеческого IgG2 и аминокислоты 261–447 в соответствии с нумерацией EU или Кабата человеческого IgG4 (WO 1997/11971; WO 2007/106585).

[0140] В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит константную область мышиного IgG4 (Bartholomaeus, et al. (2014). J. Immunol. 192, 2091–2098).

[0141] В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок дополнительно содержит одну или несколько дополнительных аминокислотных замен, выбранных из A330L, L234F; L235E или P331S, в соответствии с нумерацией EU или Кабата; и любой их комбинации.

[0142] В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положениях остатков, выбранных из C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует схемам

нумерации EU или Кабата. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях S267E и L328F, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положении C127S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотную замену в положениях E345R, E430G и S440Y, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU.

Дополнительные мутации IgG

[0143] В некоторых вариантах осуществления, одн или несколько вариантов IgG1, описанных в настоящем документе, могут быть объединены с мутацией A330L (Lazar et al., (2006) Proc Natl Acad Sci USA, 103:4005–4010), или одной или нескольких из мутаций L234F, L235E и/или P331S (Sazinsky et al., (2008) Proc Natl Acad Sci USA, 105:20167–20172), при этом положения аминокислот определяются в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата, для устранения активации комплемента. В некоторых вариантах осуществления, варианты IgG, описанные в настоящем документе, могут быть объединены с одной или несколькими мутациями для увеличения периода полувыведения антитела в сыворотке человека (например, мутации M252Y, S254T, T256E, в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата) (Dall'Acqua et al., (2006) J Biol Chem, 281:23514–23524; и Strohl e al., (2009) Current Opinion in Biotechnology, 20:685–691).

[0144] В некоторых вариантах осуществления, вариант IgG4 по настоящему изобретению может быть объединен с мутацией S228P, в соответствии со схемами нумерации EU или Кабата (Angal et al., (1993) Mol Immunol, 30:105–108) и/или с одной или несколькими мутациями, описанными в Peters et al., (2012) J Biol Chem.

13;287(29):24525–33), для повышения стабилизации антитела.

Типичные примеры анти–TREM2 антител

[0145] В некоторых вариантах осуществления, выделенное анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению связывается с TREM2 с высокой аффинностью и усиливает одну или несколько активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2, по сравнению с одной или несколькими активностями TREM2, индуцируемыми связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2 в отсутствие выделенного антитела. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело усиливает одну или несколько активностей TREM2 без конкуренции с, или иного блокирования, связывания одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2. В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой гуманизированное антитело, биспецифическое антитело, поливалентное антитело или химерное антитело. Типичные примеры описаний таких антител приведены в описании настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой биспецифическое антитело, распознающее первый антиген и второй антиген.

[0146] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с TREM2 человека, или его гомологом, включая, без ограничений белок TREM2 млекопитающих (например, не являющихся человеком млекопитающих), мышиный белок TREM2 (№ доступа Uniprot Q99NH8), белок TREM2 крысы (№ доступа Uniprot D3ZZ89), белок TREM2 макака–резуса (№ доступа Uniprot F6QVF2), белок TREM2 яванского макака (№ доступа NCBI XP_015304909,1), конский белок TREM2 (№ доступа Uniprot F7D6L0), свиной белок TREM2 (№ доступа Uniprot H2EZZ3) и собачий белок TREM2 (№ доступа Uniprot E2RP46). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению специфически связываются с TREM2 человека. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению специфически связываются с TREM2 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению специфически связываются как с TREM2 человека, так и с TREM2 яванского макака. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению индуцируют по меньшей мере одну активность TREM2 по настоящему изобретению.

Антителосвязывающие области анти–TREM2

[0147] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к анти–TREM2 антителам, которые связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым анти–TREM2 антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по

существу тот же эпитоп TREM2, который связывается анти–TREM2 антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одной или несколькими аминокислотами из аминокислотных остатков SFEDAHVEH (аминокислотные остатки 149–157 SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одним или несколькими аминокислотными остатками, выбранными из E151, D152 и E156 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают аминокислотные остатки E151, D152 и E156 SEQ ID NO: 1.

[0148] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с анти–TREM2 антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, за связывание с TREM2.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание по меньшей мере одного антитела, выбранного из любых антител, указанных в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 4A–4D, 5A–5D, 6** и 7. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание по меньшей мере одного антитела, выбранного из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–37. В некоторых вариантах

осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурентно ингибируют связывание антитела AL2p–62.

[0150] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым по меньшей мере одним антителом, выбранным из любых антител, указанных в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 4A–4D, 5A–5D, 6** и **7**. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым по меньшей мере одним антителом, выбранным из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или

перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с эпитопом TREM2 человека, который является таким же самым или перекрывается с эпитопом TREM2, связываемым антителом AL2p–62.

[0151] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый по меньшей мере одним антителом, выбранным из любых антител, указанных в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 4A–4D, 5A–5D, 6** и **7**. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый по меньшей мере одним антителом, выбранным из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90. Детальное описание типичных методов картирования эпитопа, с которым связывается антитело, приведены в Morris (1996) “Epitope Mapping Protocols”, в *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп TREM2, что и связываемый антителом AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связывают по существу такой же эпитоп

TREM2, что и связываемый антителом AL2p–62.

[0152] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с одним или несколькими антителами, выбранными из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90, и любой их комбинации, за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–31 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–37 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–47 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–58 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–60 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–61 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению конкурируют с антителом AL2p–62 за связывание с TREM2.

[0153] В типичном примере конкурентного анализа, иммобилизованный TREM2 или клетки, экспрессирующие TREM2 на клеточной поверхности, инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с TREM2 (например, человеческое или принадлежащее не являющемуся человеком примату) и второе не меченое антитело, которое тестируют на его способность конкурировать с первым антителом за связывание с TREM2. Второе антитело может присутствовать в супернатанте гибридомы. В качестве контроля, иммобилизованный TREM2 или клетки, экспрессирующие TREM2, инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не второе не меченое антитело. После инкубации в условиях, пермиссивных для связывания первого антитела с TREM2, избыток несвязанного антитела удаляют, и измеряют количество метки, связанной с иммобилизованным TREM2 или клетками, экспрессирующими TREM2. Если количество метки, связанной с иммобилизованным TREM2 или клетками, экспрессирующими TREM2, существенно снижено в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом, то это указывает, что второе антитело

конкурирует с первым антителом за связывание с TREM2. См., Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch,14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Вариабельные области легкой цепи и тяжелой цепи анти–TREM2 антитела

[0154] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат (a) вариабельную область тяжелой цепи, включающую по меньшей мере один, два или три HVR, выбранных из HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 любого из антител, указанных в Таблицах **2A–2C**, или выбранных из AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62, и любой их комбинации; и/или (b) вариабельную область легкой цепи, включающую по меньшей мере один, два или три HVR, выбранных из HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 любого из антител, указанных в Таблицах **3A–3C**, или выбранных из AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, HVR–H1, HVR–H2, HVR–H3, HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 включают последовательности HVR по EU или Кабату, HVR по Чотиа, или контактный HVR, как указано в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 6** и **7**, или из антитела, выбранного из AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62, и любой их комбинации.

[0155] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, где X_1 представляет собой S или W, X_2 представляет собой S, L или R, и X_3 представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO: 121); HVR–H2, содержащий последовательность,

соответствующую Формуле II: RIYPGX$_1$GX$_2$TNYAX$_3$KX$_4$X$_5$G, где X$_1$ представляет собой D, G, E, Q или V, X$_2$ представляет собой D или Q, X$_3$ представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X$_4$ представляет собой F, R или W, и X$_5$ представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 122); и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III: ARLLRNX$_1$PGX$_2$SYAX$_3$DY, где X$_1$ представляет собой Q или K, X$_2$ представляет собой E, S или A, и X$_3$ представляет собой M или H (SEQ ID NO: 123), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126).

[0156] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV: RX$_1$SX$_2$SLX$_3$HSNX$_4$YTYLH, где X$_1$ представляет собой S или T, X$_2$ представляет собой Q, R или S, X$_3$ представляет собой V или I, и X$_4$ представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 127); HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: KVSNRX$_1$S, где X$_1$ представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 128); и HVR–L3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0157] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле I, где X$_1$ представляет собой S или W, X$_2$ представляет собой S, L или R, и X$_3$ представляет собой S, D, H, Q или E; HVR–H2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле II, где X$_1$ представляет собой D, G, E, Q или V, X$_2$ представляет собой D или Q, X$_3$ представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X$_4$ представляет собой F, R или W, и X$_5$ представляет собой Q, R, K или H; и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III, где X$_1$ представляет собой Q или K, X$_2$ представляет собой E, S или A, и X$_3$ представляет собой M или H, и вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV, где X$_1$ представляет собой S или T, X$_2$ представляет собой Q, R или S, X$_3$ представляет собой V или I, и X$_4$ представляет собой G, R, W, Q или A; HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V, где X$_1$ представляет собой F, R, V или K; и HVR–L3, содержащий последовательность: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим

вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и включающим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

[0158] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат а вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит один или несколько из: (a) HVR–H1, включающего аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–H1 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62; (b) HVR–H2, включающего аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–H2 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62; и (c) HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100%

идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–H3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит один или несколько из: (a) HVR–L1, включающего аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–L1 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62; (b) HVR–L2, включающего аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–L1 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62; и (c) HVR–L3, включающего аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью HVR–L3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23,

AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62.

[0159] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную

последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, включающий аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2, включающий аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3, включающий аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, включающий аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2, включающий аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3, включающий аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат

вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VH FR1, VH FR2, VH FR3 и VH FR4, при этом: VH FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9–11, VH FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12 и 13, VH FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14 и 15, и VH FR4 содержит последовательность SEQ ID NO: 16; и/или вариабельная область легкой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4, при этом: VL (L) FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 17–20, VL FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21 и 22, VL FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23 и 24, и VL FR4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25 и 26.

[0160] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи любого из антител, указанных в **Таблице 6А**, или выбранных из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90; и/или вариабельную область легкой цепи любого из антител, указанных в **Таблице 7А**, или выбранных из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную

последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 27–71 и 91; и/или вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 92–113 и 118. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 27, 56 и 72–90; и/или вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из любой из SEQ ID NO: 92, 104 и 114–117.

[0161] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100%

идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит вариабельный домен тяжелой цепи (VH) последовательности, имеющий по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 28, и содержит замены (например, консервативные замены, инсерции, или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–2 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–2 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–2 или SEQ ID NO: 28, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–2, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–2, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–2 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–2 или аминокислотн последовательность SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–2 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–2 или SEQ ID NO: 92, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–2, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–2, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–2.

[0162] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена

тяжелой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–3. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–3. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 29, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–3 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–3 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 29. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–3 или SEQ ID NO: 29, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–3, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–3, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–3. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL),

имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–3 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–3 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–3 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–3 или SEQ ID NO: 92, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–3, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–3, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–3.

[0163] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с

аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–4. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–4. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 30, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–4 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–4 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 30. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в

областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–4 или SEQ ID NO: 30, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–4, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–4, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–4. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–4 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 92, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–4 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–4 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 92. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–4 или SEQ ID NO: 92, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–4, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–4, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–4.

[0164] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере

94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–7. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–7. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 31, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но

анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–7 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–7 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–7 или SEQ ID NO: 31, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–7, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–7, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–7. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–7 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–7 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–7 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–7 или SEQ ID NO: 95, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–7, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–7, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–7.

[0165] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–8. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–8. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 32, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–8 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–8 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 32. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–8 или SEQ ID NO: 32, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–8, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–8, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–8. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–8 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–8 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах

осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–8 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–8 или SEQ ID NO: 95, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–8, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–8, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–8.

[0166] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 33; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 33, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–9. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат

вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–9. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 33, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–9 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–9 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–9 или SEQ ID NO: 33, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–9, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–9, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–9. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей

мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–9 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–9 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–9 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–9 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–9, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–9, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–9.

[0167] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с

по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–10. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–10. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 34, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–10 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–10 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 34. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–10 или SEQ ID NO: 34, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном

варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–10, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–10, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–10. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–10 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–10 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–10 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–10 или SEQ ID NO: 97, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–10, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–10, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–10.

[0168] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35; и/или вариабельный домен легкой

цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–11. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–11. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 35, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–11 или

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–11 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 35. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–11 или SEQ ID NO: 35, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–11, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–11, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–11. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–11 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–11 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–11 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–11 или SEQ ID NO: 98, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–11, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–11, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–11.

[0169] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по

настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–12. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–12. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере

95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 36, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–12 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–12 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 36. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–12 или SEQ ID NO: 36, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–12, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–12, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–12. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–12 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–12 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–12 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, замены,

инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–12 или SEQ ID NO: 97, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–12, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–12, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–12.

[0170] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–13. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–13. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 37, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–13 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–13 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 37. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–13 или SEQ ID NO: 37, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–13, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–13, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–13. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–13 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с

референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–13 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–13 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–13 или SEQ ID NO: 95, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–13, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–13, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–13.

[0171] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%,

или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–14. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–14. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–14 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–14 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–14 или SEQ ID NO: 38, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–14, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–14, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–14. В некоторых вариантах осуществления,

анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–14 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–14 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–14 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–14 или SEQ ID NO: 99, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–14, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–14, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–14.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере

97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–15. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–15. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 38, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–15 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 38. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–15 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 38.

В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–15 или SEQ ID NO: 38, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–15, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–15, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–15. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–15 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–15 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–15 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–15 или SEQ ID NO: 100, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–15, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–15, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–15.

[0173] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по

меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 39, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–16. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–16. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO: 39, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–16 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–16 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 39. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–16 или SEQ ID NO: 39, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–16, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–16, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–16. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–16 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–16 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–16 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL

антитела AL2p–16 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–16, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–16, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–16.

[0174] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–17. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, при этом

вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–17. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 40, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–17 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–17 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 40. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–17 или SEQ ID NO: 40, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–17, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–17, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–17. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–17 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено,

вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–17 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–17 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–17 или SEQ ID NO: 98, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–17, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–17, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–17.

[0175] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные

последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–18. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–18. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 41, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–18 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–18 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 41. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–18 или SEQ ID NO: 41, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–18, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–18, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–18. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по

меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–18 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–18 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–18 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–18 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–18, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–18, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–18.

[0176] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–19. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–19. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–19 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–19 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–19 или SEQ ID NO: 42, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–19, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–19, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–19. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–19 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 98, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–19 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–19 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 98. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–19 или SEQ ID NO: 98, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–19, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–19, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–19.

[0177] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной

последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–20. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–20. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 42, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до

10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–20 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–20 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 42. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–20 или SEQ ID NO: 42, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–20, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–20, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–20. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–20 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–20 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–20 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–20 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–20, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–20, и (c)

аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–20.

[0178] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 43; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 43, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–21. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–21. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по

меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 43, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–21 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–21 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 43. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–21 или SEQ ID NO: 43, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–21, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–21, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–21. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–21 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–21 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной

последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–21 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–21 или SEQ ID NO: 100, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–21, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–21, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–21.

[0179] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 44; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 44, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–22. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по

меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 101, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–22. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 44, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–22 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–22 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 44. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–22 или SEQ ID NO: 44, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–22, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–22, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–22. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с

аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–22 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 101, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–22 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–22 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 101. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–22 или SEQ ID NO: 101, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–22, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–22, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–22.

[0180] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 45; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с

по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 45, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–23. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–23. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 45, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–23 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–23 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 45. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–23 или SEQ ID NO: 45, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном

варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–23, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–23, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–23. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–23 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–23 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–23 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–23 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–23, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–23, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–23.

[0181] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 46; и/или вариабельный домен легкой

цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 46, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–24. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–24. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 46, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–24 или

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–24 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 46. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–24 или SEQ ID NO: 46, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–24, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–24, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–24. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–24 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–24 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–24 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–24 или SEQ ID NO: 99, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–24, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–24, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–24.

[0182] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по

настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 47; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 47, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–25. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–25. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере

95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 47, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–25 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–25 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 47. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–25 или SEQ ID NO: 47, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–25, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–25, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–25. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–25 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–25 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–25 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены,

инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–25 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–25, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–25, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–25.

[0183] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–26. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–26. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 48, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–26 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–26 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 48. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–26 или SEQ ID NO: 48, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–26, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–26, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–26. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–26 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 95, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с

референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–26 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–26 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–26 или SEQ ID NO: 95, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–26, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–26, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–26.

[0184] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%,

или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–27. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 102, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–27. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 49, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–27 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 49. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–27 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 49. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–27 или SEQ ID NO: 49, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–27, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–27, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–27. В некоторых вариантах осуществления,

анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–27 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 102, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–27 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–27 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 102. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–27 или SEQ ID NO: 102, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–27, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–27, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–27.

[0185] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–28. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–28. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 50, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–28 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена

тяжелой цепи антитела AL2p–28 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–28 или SEQ ID NO: 50, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–28, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–28, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–28. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–28 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 96, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–28 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–28 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 96. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–28 или SEQ ID NO: 96, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–28, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–28, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–28.

[0186] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по

меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 51; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 51, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–29. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–29. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной

последовательностью SEQ ID NO: 51, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–29 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 51. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–29 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 51. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–29 или SEQ ID NO: 51, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–29, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–29, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–29. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–29 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 99, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–29 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–29 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 99. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL

антитела AL2p–29 или SEQ ID NO: 99, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–29, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–29, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–29.

[0187] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 52; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 52, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–30. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, при этом

вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–30. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 52, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–30 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 52. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–30 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 52. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–30 или SEQ ID NO: 52, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–30, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–30, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–30. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–30 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 100, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено,

вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–30 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–30 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 100. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–30 или SEQ ID NO: 100, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–30, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–30, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–30.

[0188] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:

53, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–31 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–31 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–31 или SEQ ID NO: 53, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–31, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–31, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей

мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–31 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–31 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–31 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–31 или SEQ ID NO: 97, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–31, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–31, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–31.

[0189] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела

AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–32. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–32. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 54, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–32 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–32 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 54. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены,

инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–32 или SEQ ID NO: 54, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–32, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–32, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–32. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–32 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 97, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–32 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–32 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–32 или SEQ ID NO: 97, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–32, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–32, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–32.

[0190] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–33. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 103, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–33. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 55, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–33 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–33 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 55. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–33 или SEQ ID NO: 55, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–33, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–33, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–33. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–33 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 103, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–33 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–33 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 103. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–33 или SEQ ID NO: 103, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–33, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–33, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–33.

[0191] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–35. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–35. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 57, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–35 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–35 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 57. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–35 или SEQ ID NO: 57, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–35, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–35, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–35. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–35 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–35 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–35 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–35 или SEQ ID NO: 104, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–35, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–35, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–35.

[0192] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–36. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–36. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 58, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–36 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–36 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 58. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–36 или SEQ ID NO: 58, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–36, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–36, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–36. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–36 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–36 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–36 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–36 или SEQ ID NO: 104, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–36, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–36, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–36.

[0193] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–37 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–37 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–37 или SEQ ID NO: 59, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–37, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–37, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–37 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 104, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–37 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–37 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–37 или SEQ ID NO: 104, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–37, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–37, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–37.

[0194] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–38. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–38. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–38 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–38 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–38 или SEQ ID NO: 60, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–38, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–38, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–38. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–38 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–38 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–38 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–38 или SEQ ID NO: 105, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–38, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–38, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–38.

[0195] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–39. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–39. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–39 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–39 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–39 или SEQ ID NO: 60, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–39, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–39, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–39. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–39 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–39 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 106. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–39 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–39 или SEQ ID NO: 106, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–39, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–39, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–39.

[0196] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–40. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–40. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 60, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–40 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–40 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 60. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–40 или SEQ ID NO: 60, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–40, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–40, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–40. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–40 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–40 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–40 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–40 или SEQ ID NO: 107, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–40, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–40, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–40.

[0197] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–41. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–41. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–41 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–41 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–41 или SEQ ID NO: 61, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–41, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–41, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–41. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–41 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 106, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–41 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–41 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 106. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–41 или SEQ ID NO: 106, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–41, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–41, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–41.

[0198] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–42. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–42. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 61, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–42 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–42 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 61. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–42 или SEQ ID NO: 61, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–42, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–42, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–42. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–42 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–42 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–42 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–42 или SEQ ID NO: 107, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–42, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–42, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–42.

[0199] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–43. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–43. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–43 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–43 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–43 или SEQ ID NO: 62, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–43, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–43, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–43. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–43 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 105, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–43 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–43 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 105. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–43 или SEQ ID NO: 105, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–43, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–43, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–43.

[0200] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–44. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–44. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 62, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–44 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–44 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 62. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–44 или SEQ ID NO: 62, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–44, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–44, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–44. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–44 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 107, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–44 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–44 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 107. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–44 или SEQ ID NO: 107, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–44, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–44, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–44.

[0201] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–45. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–45. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–45 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–45 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–45 или SEQ ID NO: 63, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–45, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–45, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–45. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–45 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–45 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–45 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–45 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–45, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–45, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–45.

[0202] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–46. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–46. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 63, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–46 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–46 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 63. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–46 или SEQ ID NO: 63, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–46, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–46, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–46. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–46 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–46 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–46 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–46 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–46, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–46, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–46.

[0203] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–47 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–47 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–47 или SEQ ID NO: 64, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–47, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–47, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–47 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–47 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–47 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–47 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–47, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–47, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–47.

[0204] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–48. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–48. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 64, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–48 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–48 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 64. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–48 или SEQ ID NO: 64, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–48, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–48, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–48. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–48 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–48 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–48 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–48 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–48, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–48, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–48.

[0205] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 65; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 65, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–49. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–49. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 65, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–49 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–49 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 65. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–49 или SEQ ID NO: 65, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–49, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–49, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–49. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–49 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–49 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–49 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–49 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–49, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–49, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–49.

[0206] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–50. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–50. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–50 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–50 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–50 или SEQ ID NO: 66, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–50, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–50, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–50. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–50 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–50 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–50 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–50 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–50, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–50, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–50.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–51. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–51. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 66, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–51 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–51 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 66. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–51 или SEQ ID NO: 66, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–51, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–51, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–51. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–51 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–51 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–51 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–51 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–51, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–51, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–51.

[0208] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–52. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–52. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–52 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–52 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–52 или SEQ ID NO: 67, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–52, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–52, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–52. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–52 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–52 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–52 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–52 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–52, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–52, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–52.

[0209] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–53. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–53. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 67, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–53 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–53 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 67. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–53 или SEQ ID NO: 67, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–53, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–53, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–53. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–53 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–53 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–53 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–53 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–53, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–53, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–53.

[0210] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–54. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–54. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 68, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–54 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 68. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–54 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 68. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–54 или SEQ ID NO: 68, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–54, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–54, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–54. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–54 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–54 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–54 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–54 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–54, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–54, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–54.

[0211] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–55. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–55. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–55 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–55 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–55 или SEQ ID NO: 69, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–55, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–55, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–55. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–55 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–55 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–55 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–55 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–55, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–55, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–55.

[0212] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–56. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–56. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–56 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–56 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–56 или SEQ ID NO: 69, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–56, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–56, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–56. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–56 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 108, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–56 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–56 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–56 или SEQ ID NO: 108, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–56, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–56, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–56.

[0213] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–57. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–57. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 69, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–57 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–57 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 69. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–57 или SEQ ID NO: 69, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–57, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–57, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–57. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–57 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 109, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–57 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–57 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 109. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–57 или SEQ ID NO: 109, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–57, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–57, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–57.

[0214] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 112, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 59, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–58 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–58 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–58 или SEQ ID NO: 59, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–58, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–58, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–58 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 112, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–58 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–58 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–58 или SEQ ID NO: 112, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–58, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–58, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–58.

[0215] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–59. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 118, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–59. В некоторых вариантах осуществления, анти–

TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 91, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–59 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–59 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 91. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–59 или SEQ ID NO: 91, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–59, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–59, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–59. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–59 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 118, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–59 или аминокислотной последовательности SEQ ID

NO: 118. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–59 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 118. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–59 или SEQ ID NO: 118, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–59, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–59, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–59.

[0216] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–60. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 113, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 53, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–60 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–60 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–60 или SEQ ID NO: 53, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–60, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–60, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%,

по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–60 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 113, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–60 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–60 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 113. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–60 или SEQ ID NO: 113, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–60, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–60, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–60.

[0217] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 70; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 110. В некоторых

вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 70, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 110, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 70, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–61 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–61 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 70. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2

антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–61 или SEQ ID NO: 70, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–61, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–61, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–61 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 110, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–61 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–61 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–61 или SEQ ID NO: 110, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–L1 антитела AL2p–61, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–61, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–61.

[0218] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, при этом вариабельный домен тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей

мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 71; и/или вариабельный домен легкой цепи содержит аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен тяжелой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 71, при этом вариабельный домен тяжелой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению содержат вариабельный домен легкой цепи, включающий аминокислотную последовательность с по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 111, при этом вариабельный домен легкой цепи включает аминокислотные последовательности HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи (VH), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 71, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность

связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–62 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена тяжелой цепи антитела AL2p–62 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 71. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VH антитела AL2p–62 или SEQ ID NO: 71, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VH содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной последовательности HVR–H1 антитела AL2p–62, (b) аминокислотной последовательности HVR–H2 антитела AL2p–62, и (c) аминокислотной последовательности HVR–H3 антитела AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению включают последовательность вариабельного домена легкой цепи (VL), имеющую по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% идентичности с аминокислотной последовательностью вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–62 или с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 111, и содержащую замены (например, консервативные замены, инсерции или делеции по сравнению с референсной последовательностью), но анти–TREM2 антитело, включающее такую последовательность, сохраняет способность связываться с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 10 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–62 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления, в общей сложности от 1 до 5 аминокислот было замещено, вставлено, и/или делетировано в аминокислотной последовательности вариабельного домена легкой цепи антитела AL2p–62 или аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены в областях вне HVR (т.е., на FR–участках). В некоторых вариантах осуществления, замены, инсерции или делеции расположены на FR–участках. Необязательно, анти–TREM2 антитело содержит последовательность VL антитела AL2p–62 или SEQ ID NO: 111, включая посттрансляционные модификации этой последовательности. В конкретном варианте осуществления, VL содержит один, два или три HVR, выбранных из: (a) аминокислотной

последовательности HVR–L1 антитела AL2p–62, (b) аминокислотной последовательности HVR–L2 антитела AL2p–62, и (c) аминокислотной последовательности HVR–L3 антитела AL2p–62.

[0219] В некоторых вариантах осуществления предусматривается анти–TREM2 антитело, при этом указанное антитело содержит VH, как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше, и VL, как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предусматриваются анти–TREM2 антитела, при этом указанное антитело содержит VH, как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше, и VL, как в любом из вариантов осуществления, приведенных выше. В одном варианте осуществления, антитело содержит последовательности VH и VL, представленные в SEQ ID NO: 27–71 и 91, и SEQ ID NO: 92–113 и 118, соответственно, включая посттрансляционные модификации этих последовательностей.

[0220] В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

[0221] Любое из антител по настоящему изобретению может продуцироваться клеточной линией. В некоторых вариантах осуществления, клеточная линия может быть клеточной линией млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления, клеточная линия может быть гибридомной клеточной линией. В других вариантах осуществления,

клеточная линия может быть дрожжевой клеточной линией. Любая клеточная линия, известная специалистам, пригодная для продукции антител, может быть использована для продукции антитела по настоящему изобретению. Типичные примеры клеточных линий для продукции антител описаны в настоящем изобретении.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело, выбранное из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90.

[0223] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–31. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–31.

[0224] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–37. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена

тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–37.

[0225] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–47. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–47.

[0226] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–58. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–58.

[0227] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–60. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена

моноклонального антитела AL2p–60.

[0228] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–61. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–61.

[0229] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой анти–TREM2 моноклональное антитело AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, которое связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи моноклонального антитела AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–62. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело представляет собой выделенное антитело, содержащее HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 вариабельного домена тяжелой цепи и HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 легкой цепи вариабельного домена моноклонального антитела AL2p–62.

[0230] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению не конкурируют с одним или несколькими лигандами TREM2 за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению способны к связыванию TREM2 без блокирования одновременно связывания одного или нескольких лигандов TREM2 с TREM2. В некоторых вариантах осуществления анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению способны к аддитивным и/или синергическим функциональным взаимодействиям с одним или несколькими лигандами TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению увеличивают максимальную активность TREM2, подвергнутого воздействию насыщающих концентраций одного или нескольких лигандов TREM2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению увеличивают активность TREM2, достигаемую при любой концентрации одного или нескольких лигандов TREM2.

Аффинность связывания анти–TREM2 антитела

[0231] Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека и TREM2 яванского макака могут быть по меньшей мере в 1 раз ниже, по меньшей мере в 2 раза ниже, по меньшей мере в 3 раза ниже, по меньшей мере в 4 раза ниже, по меньшей мере в 5 раз ниже, по меньшей мере в 6 раз ниже, по меньшей мере в 7 раз ниже, по меньшей мере в 8 раз ниже, по меньшей мере в 9 раз ниже, по меньшей мере в 10 раз ниже, по меньшей мере в 11 раз ниже, по меньшей мере в 12 раз ниже, по меньшей мере в 13 раз ниже, по меньшей мере в 14 раз ниже, по меньшей мере в 15 раз ниже, по меньшей мере в 16 раз ниже, по меньшей мере в 17 раз ниже, по меньшей мере в 18 раз ниже, по меньшей мере в 19 раз ниже, по меньшей мере в 20 раз ниже или еще более низким, чем для анти–TREM2 антитела, выбранного из анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и содержащего вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103; и анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 ºC. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе. (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0232] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 300 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 100 пМ, от 900 пМ до примерно 100 пМ, от примерно 800 пМ до примерно 100 пМ, от 700 пМ до примерно 100 пМ, от 600 пМ до примерно 500 пМ, от 400 пМ до

примерно 100 пМ, от 300 пМ до примерно 100 пМ, от 200 пМ до примерно 100 пМ, от 900 пМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0233] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 300 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 200 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 100 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 90 нМ до примерно

90 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 80 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 70 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 60 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 50 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 50 нМ до

примерно 80 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 40 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 30 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 20 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 10 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 10 нМ до

примерно 80 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 5 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 1 нМ до примерно 90 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 80 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 70 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 60 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 50 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 40 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 30 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 20 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 10 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 9 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 8 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 7 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 6 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 5 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 4 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 3 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 2 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 500 пМ до примерно 90 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 80 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 70 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 60 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 50 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 40 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 30 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 20 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 10 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 9 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 8 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 7 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 6 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 5 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 4 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 3 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 2 пМ, от примерно 500 пМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 250 пМ до примерно 90 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 80 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 70 пМ, от примерно 250

пМ до примерно 60 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 50 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 40 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 30 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 20 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 10 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 9 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 8 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 7 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 6 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 5 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 4 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 3 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 2 пМ, от примерно 250 пМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. Константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут находиться в диапазоне значений от примерно 100 пМ до примерно 90 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 80 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 70 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 60 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 50 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 40 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 30 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 20 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 10 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 9 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 8 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 7 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 6 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 5 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 4 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 3 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 2 пМ, от примерно 100 пМ до примерно 1 пМ, или менее 1 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 ºС. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0234] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 человека могут составлять менее 260 нМ, могут составлять менее 225 нМ, могут составлять менее 200 нМ, могут составлять менее 150 нМ, могут составлять менее 135 нМ, могут составлять менее 125 нМ, могут составлять менее 100 нМ, могут составлять менее 95 нМ, могут составлять менее 90 нМ, могут составлять менее 85 нМ, могут составлять менее 80 нМ, могут составлять менее 75 нМ, могут составлять менее 70 нМ, могут составлять менее 65 нМ, могут составлять менее 60 нМ, могут составлять менее 55 нМ, могут составлять менее 50 нМ, могут составлять менее 45 нМ, могут составлять менее 40 нМ, могут составлять менее 36 нМ, могут составлять менее 35 нМ, могут составлять менее 30 нМ, могут составлять менее 29 нМ, могут составлять менее 28 нМ, могут составлять менее 27 нМ, могут составлять менее 26 нМ, могут составлять менее 25 нМ, могут составлять менее 24 нМ, могут составлять менее 23 нМ, могут составлять менее 22 нМ, могут составлять менее 21 нМ, могут составлять менее 20 нМ, могут составлять менее 19 нМ, могут составлять менее 18,5 нМ, могут составлять менее 18 нМ, могут составлять менее 15 нМ, могут составлять менее 14 нМ, могут составлять менее 13 нМ, могут составлять менее 12 нМ, могут составлять менее 11

нМ, могут составлять менее 10 нМ, могут составлять менее 9,5 нМ, могут составлять менее 9 нМ, могут составлять менее 8,5 нМ, могут составлять менее 8 нМ, могут составлять менее 7,5 нМ, могут составлять менее 7 нМ, могут составлять менее 6,5 нМ, могут составлять менее 6 нМ, могут составлять менее 5,5 нМ, могут составлять менее 5 нМ, могут составлять менее 4,5 нМ, могут составлять менее 4 нМ, могут составлять менее 3,5 нМ, могут составлять менее 3 нМ, могут составлять менее 2,5 нМ, могут составлять менее 2 нМ, могут составлять менее 1,5 нМ, могут составлять менее 1 нМ, могут составлять менее 950 пМ, могут составлять менее 900 пМ, могут составлять менее 850 пМ, могут составлять менее 830 пМ, могут составлять менее 800 пМ, могут составлять менее 750 пМ, могут составлять менее 730 пМ, могут составлять менее 700 пМ, могут составлять менее 650 пМ, могут составлять менее 630 пМ, могут составлять менее 600 пМ, могут составлять менее 550 пМ, могут составлять менее 500 пМ, могут составлять менее 450 пМ, могут составлять менее 415 пМ, могут составлять менее 400 пМ, могут составлять менее 350 пМ, могут составлять менее 300 пМ, могут составлять менее 250 пМ, могут составлять менее 200 пМ, могут составлять менее 150 пМ, могут составлять менее 100 пМ, могут составлять менее 95 пМ, могут составлять менее 90 пМ, могут составлять менее 85 пМ, могут составлять менее 80 пМ, могут составлять менее 75рМ, могут составлять менее 70 пМ, могут составлять менее 65 пМ, могут составлять менее 60 пМ, могут составлять менее 55 пМ, могут составлять менее 50 пМ, могут составлять менее 45 пМ, могут составлять менее 40 пМ, могут составлять менее 35 пМ, могут составлять менее 30 пМ, могут составлять менее 25 пМ, могут составлять менее 20 пМ, могут составлять менее 15 пМ, могут составлять менее 10 пМ, могут составлять менее 9 пМ, могут составлять менее 8 пМ, могут составлять менее 7 пМ, могут составлять менее 6 пМ, могут составлять менее 5 пМ, могут составлять менее 4 пМ, могут составлять менее 3 пМ, могут составлять менее 2 пМ, или могут составлять менее 1 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0235] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 10 мкМ до примерно 100 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 100 пМ, от

примерно 7 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 100 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 100 пМ, от 900 пМ до примерно 100 пМ, от примерно 800 пМ до примерно 100 пМ, от 700 пМ до примерно 100 пМ, от 600 пМ до примерно 500 пМ, от 400 пМ до примерно 100 пМ, от 300 пМ до примерно 100 пМ, от 200 пМ до примерно 100 пМ, от 900 пМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 °C. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0236] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 10 мкМ до примерно 900 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 800 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 700 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 600 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 500 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 400 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 300 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 200 пМ, от примерно 10 мкМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 5 мкМ до примерно 900 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 800 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 700 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 600 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 500 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 400 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 300 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 200 пМ, от примерно 5 мкМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 1 мкМ до примерно 900 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 800 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 700 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 600 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 500 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 400 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 300 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 200 пМ, от примерно 1 мкМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 900 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 900 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–

TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 800 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 800 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 700 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 700 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 600 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 600 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 500 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 500 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 400 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 400 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 300 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 300 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от

примерно 200 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 200 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 100 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 100 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 90 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 90 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 80 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 80 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 70 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 70 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 60 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 60 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 50 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 800 пМ, от

примерно 50 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 50 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 40 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 40 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 30 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 30 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 20 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 10 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 10 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 9 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 9 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 8 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 8 нМ до примерно 200 пМ, от

примерно 8 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 7 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 7 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 6 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 6 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 5 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 5 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 4 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 4 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 3 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 3 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 2 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 2 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах

осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут находиться в диапазоне значений от примерно 1 нМ до примерно 900 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 800 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 700 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 600 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 500 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 400 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 300 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 200 пМ, от примерно 1 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 °C. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0237] В некоторых вариантах осуществления, константы диссоциации (K_D) анти–TREM2 антител с TREM2 яванского макака могут составлять менее 6 мкМ, могут составлять менее 5 мкМ, могут составлять менее 4,6 мкМ, могут составлять менее 4 мкМ, могут составлять менее 3 мкМ, могут составлять менее 2 мкМ, могут составлять менее 1,5 мкМ, могут составлять менее 1 мкМ, могут составлять менее 900 нМ, могут составлять менее 800 нМ, могут составлять менее 700 нМ, могут составлять менее 600 нМ, могут составлять менее 500 нМ, могут составлять менее 400 нМ, могут составлять менее 300 нМ, могут составлять менее 200 нМ, могут составлять менее 100 нМ, могут составлять менее 95 нМ, могут составлять менее 90 нМ, могут составлять менее 85 нМ, могут составлять менее 80 нМ, могут составлять менее 75 нМ, могут составлять менее 70 нМ, могут составлять менее 65 нМ, могут составлять менее 60 нМ, могут составлять менее 55 нМ, могут составлять менее 50 нМ, могут составлять менее 45 нМ, могут составлять менее 40 нМ, могут составлять менее 36 нМ, могут составлять менее 35 нМ, могут составлять менее 31 нМ, могут составлять менее 30 нМ, могут составлять менее 29 нМ, могут составлять менее 28 нМ, могут составлять менее 27 нМ, могут составлять менее 26 нМ, могут составлять менее 25 нМ, могут составлять менее 24 нМ, могут составлять менее 23 нМ, могут составлять менее 22 нМ, могут составлять менее 21 нМ, могут составлять менее 20 нМ, могут составлять менее 19 нМ, могут составлять менее 18,5 нМ, могут составлять менее 18 нМ, могут быть less than, могут быть 17 нМ, могут быть than 16,5 нМ, могут составлять менее 16 нМ, могут составлять менее 15,5 нМ, могут составлять менее 15 нМ, могут составлять менее 14,5 нМ, могут составлять менее 14 нМ, могут составлять менее 13 нМ, могут составлять менее 12 нМ, могут составлять менее 11 нМ, могут составлять менее 10 нМ, могут составлять менее 9,5 нМ, могут составлять менее 9 нМ, могут составлять менее 8,5 нМ, могут составлять менее 8 нМ, могут составлять менее 7,5 нМ, могут составлять менее 7 нМ, могут составлять менее 6,5 нМ, могут составлять менее 6 нМ, могут составлять менее 5,5 нМ, могут составлять менее 5 нМ, могут составлять менее 4,5 нМ, могут составлять менее 4 нМ, могут составлять менее 3,5 нМ, могут составлять менее 3 нМ, могут составлять менее 2,5 нМ, могут составлять

менее 2 нМ, могут составлять менее 1,5 нМ, могут составлять менее 1 нМ, могут составлять менее 950 пМ, могут составлять менее 900 пМ, могут составлять менее 890 пМ, могут составлять менее 850 пМ, могут составлять менее 800 пМ, могут составлять менее 750 пМ, могут составлять менее 700 пМ, могут составлять менее 650 пМ, могут составлять менее 600 пМ, могут составлять менее 550 пМ, могут составлять менее 500 пМ, могут составлять менее 450 пМ, могут составлять менее 400 пМ, могут составлять менее 375 пМ, могут составлять менее 350 пМ, могут составлять менее 325 пМ, могут составлять менее 300 пМ, могут составлять менее 270 пМ, могут составлять менее 250 пМ, могут составлять менее 225 пМ, могут составлять менее 200 пМ, могут составлять менее 150 пМ, или могут составлять менее 100 пМ. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела в моновалентной форме. Методы получения и выбора антител, которые взаимодействуют и/или специфически связываются с TREM2, описаны в настоящем документе (например, см. **Примеры 1** и **2**).

[0238] Константы диссоциации могут быть определены посредством любой аналитической методики, включая любой биохимическую или биофизическую методику, такую как ИФА (ELISA), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), интерферометрия биослоя (см., например, Octet System фирмы ForteBio), калориметрия изотермического титрования (ITC), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), круговой дихроизм (CD), анализ методом остановленного потока, и колориметрические или флуоресцентные анализа плавления белков. В некоторых вариантах осуществления, константу диссоциации (K_D) TREM2 определяют при температуре приблизительно 25 °С. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием моновалентного антитела (например, Fab) или полноразмерного антитела. В некоторых вариантах осуществления, K_D определяют с использованием полноразмерного антитела в моновалентной форме. Используя, например, любой анализ, описанный в настоящем документе (см., например, **Примеры 1** и **2**).

[0239] Дополнительные анти–TREM2 антитела, например, антитела, которые специфически связываются с белком TREM2 по настоящему изобретению, могут быть идентифицированы, подвергнуты скринингу, и/или охарактеризованы путем определения их физических/химических свойств и/или биологических активностей с помощью различных анализов, известных специалистам.

Биспецифические антитела

[0240] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к биспецифическим антителам, которые связываются с белком TREM2 по настоящему изобретению и вторым антигеном. Способы получения биспецифических антител хорошо известны специалистам и описаны в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, биспецифические антитела по настоящему изобретению связываются с

одним или несколькими аминокислотными остатками TREM2 человека (SEQ ID NO: 1), или аминокислотными остатками белка TREM2, соответствующими аминокислотным остаткам SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления, биспецифические антитела по настоящему изобретению также связываются с одним или несколькими аминокислотными остатками человеческого DAP12.

[0241] В некоторых вариантах осуществления, биспецифические антитела по настоящему изобретению распознают первый антиген и второй антиген. В некоторых вариантах осуществления, первый антиген представляет собой TREM2 человека или его природный вариант, или человеческий DAP12 или его природный вариант. В некоторых вариантах осуществления, второй антиген представляет собой (a) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер, выбранный из рецептора трансферрина (TR), рецептора инсулина (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, родственных рецептору липопротеина низкой плотности (LPR–1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn–B, пенетратина, полиаргининового пептида, пептида angiopep и ANG1005; (c) патогенный белок, выбранный из бета–амилоида, олигомерного бета–амилоида, бета–амилоидных бляшек, белка–предшественника амилоида или его фрагментов, Tau, IAPP, альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, легкой цепи иммуноглобулина AL, белка S–IBM, связанных с не–ATG повторами (RAN) продуктов трансляции, пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с повторами глицин–аланин (GA), пептидов с повторами глицин–пролин (GP), пептидов с повторами глицин–аргинин (GR), пептидов с повторами пролин–аланин (PA), убиквитина, и пептидов с повторами пролин–аргинин (PR); и (d) лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунные клетки, при этом лиганды и/или белки выбраны из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4–1BB, CD27 , GITR, PD–L1, CTLA–4, PD–L2, PD–1, B7–H3, B7–H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG–3 и фосфатидилсерина; и (e) белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемый на одной или нескольких опухолевых клетках, и любую их комбинацию.

Фрагменты антител

[0242] Определенные аспекты настоящего изобретения относятся к фрагментам антител, которые связываются с одним или несколькими TREM2 человека, природным вариантом TREM2 человека, и вариантом болезни TREM2 человека. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент антитела представляет собой Fab–, Fab', Fab'–SH,

F(ab')2, Fv или scFv–фрагмент. В некоторых вариантах осуществления, фрагмент антитела используется в комбинации с одним или несколькими антителами, которые специфически связывают патогенный белок, выбранный из: (a) антигена, облегчающего транспорт через гематоэнцефалический барьер; (b) антигена, облегчающего транспорт через гематоэнцефалический барьер, выбранного из рецептора трансферрина (TR), рецептора инсулина (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, родственных рецептору липопротеина низкой плотности (LPR–1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn–B, пенетратина, полиаргининового пептида, пептида angiopep и ANG1005; (c) патогенного белка, выбранного из бета–амилоида, олигомерного бета–амилоида, бета–амилоидных бляшек, белка–предшественника амилоида или его фрагментов, Tau, IAPP, альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, легкой цепи иммуноглобулина AL, белка S–IBM, связанных с не–ATG повторами (RAN) продуктов трансляции, пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с повторами глицин–аланин (GA), пептидов с повторами глицин–пролин (GP), пептидов с повторами глицин–аргинин (GR), пептидов с повторами пролин–аланин (PA), убиквитина, и пептидов с повторами пролин–аргинин (PR); и (d) лигандов и/или белков, экспрессируемых на иммунных клетках, при этом лиганды и/или белки выбраны из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4–1BB, CD27 , GITR, PD–L1, CTLA–4, PD–L2, PD–1, B7–H3, B7–H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG–3 и фосфатидилсерина; и (e) белка, липида, полисахарида или гликолипида, экспрессируемых на одной или нескольких опухолевых клетках, и любой их комбинации.

Каркасы антител

[0243] Любые антитела, описанные в настоящем документе, дополнительно включают каркас. В некоторых вариантах осуществления, каркас представляет собой каркас человеческого иммуноглобулина. Например, в некоторых вариантах осуществления, антитело (например, анти–TREM2 антитело) содержит HVR, как в любом из вышеописанных вариантов осуществления, и дополнительно содержит человеческий каркас–акцептор, например, каркас человеческого иммуноглобулина или человеческий консенсусный каркас. Каркасы человеческих иммуноглобулинов могут быть частью человеческого антитела, или нечеловеческое антитело может быть гуманизировано путем замены одного или нескольких эндогенных каркасных участков на человеческие. Человеческие каркасные участки, которые могут быть использованы для гуманизации, включают, без ограничений: каркасные участки, выбранные с использованием метода "наилучшего соответствия" (см., например, Sims et al. *J. Immunol.* 151:2296 (1993));

каркасные участки, полученные из консенсусной последовательности конкретной подгруппы вариабельных областей легкой или тяжелой цепей человеческих антител (см., например, Carter et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); и Presta et al. *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)); человеческие зрелые (соматически мутированные) каркасные участки или каркасные участки человеческой зародышевой линии (см., например, Almagro and Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619–1633 (2008)); и каркасные участки, полученные путем скрининга библиотек FR (см., например, Baca et al., *J. Biol. Chem.* 272:10678–10684 (1997) и Rosok et al., *J. Biol. Chem.* 271:22611–22618 (1996)).

[0244] В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 по настоящему изобретению и один, два, три или четыре каркасных участка тяжелой цепи, как указано в Таблицах **4A–4D**. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 по настоящему изобретению и один, два, три или четыре каркасных участка легкой цепи, как указано в Таблицах **5A–5D**. В некоторых вариантах осуществления, антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 по настоящему изобретению, и один, два, три или четыре каркасных участка тяжелой цепи как указано в Таблицах **4A–4D**, и дополнительно содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 по настоящему изобретению, и один, два, три или четыре каркасных участка легкой цепи, как указано в Таблицах **5A–5D**.

Модулированная экспрессия провоспалительных медиаторов

[0245] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут модулировать (например, увеличивать или уменьшать) экспрессию провоспалительных медиаторов после связывания с белком TREM2, экспрессируемым в клетке.

[0246] В используемом в настоящем документе значении, провоспалительные медиаторы представляют собой белки, участвующие, прямо или косвенно (например, через пути провоспалительной сигнализации) в механизме, который индуцирует, активирует, промотирует, или иначе повышает воспалительный ответ. Может быть использован любой известный специалистам способ идентификации и характеризации провоспалительных медиаторов. Примеры провоспалительных медиаторов включают, без ограничений, цитокины, такие как IFN–β, IL–1α, IL–1β, TNF–α, IL–6, IL–8, CRP, CD86, MCP–1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL–10, Gata3, члены семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, CSF–1, OPN, CD11c, GM–CSF, IL–11, IL–12, IL–17, IL–18 и IL–23.

[0247] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут модулировать функциональную экспрессию и/или секрецию провоспалительных медиаторов, таких как FN–β, IL–1α, IL–1β, CD86, TNF–α, IL–6, IL–8, CRP, MCP–1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL–10, Gata3, члены семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM–CSF, IL–

11, IL–12, IL–17, IL–18 и IL–23. В некоторых вариантах осуществления, модулированная экспрессия провоспалительных медиаторов происходит in макрофагах, дендритных клетках, моноцитах, остеокластах, клетках Лангеранса кожи, купферовых клетках и/или микроглиальных клетках. Модулированная экспрессия может включать, без ограничений, модулированную генную экспрессию, модулированную транскрипционную экспрессию, или модулированную экспрессию белка. Может быть использован любой известный специалистам способ определения экспрессии гена, транскрипта (например, мРНК) и/или белка. Например, нозерн–блоттинг может быть использован для определения уровней генной экспрессии провоспалительного медиатора, ОТ–ПЦР может быть использован для определения уровня транскрипции провоспалительного медиатора, и вестерн–блоттинг может быть использован для определения уровней белка провоспалительного медиатора.

[0248] В некоторых вариантах осуществления, провоспалительные медиаторы включают воспалительные цитокины. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут модулировать секрецию одного или нескольких воспалительных цитокинов. Примеры воспалительных цитокинов, секреция которых может быть снижена анти–TREM2 антителами по настоящему изобретению, включают, без ограничений, FN–β, IL–1α, IL–1β, CD86, TNF–α, IL–6, IL–8, CRP, MCP–1/CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCR2, CXCL–10, Gata3, члены семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, CSF1, OPN, CD11c, GM–CSF, IL–11, IL–12, IL–17, IL–18 и IL–23.

[0249] В некоторых вариантах осуществления, провоспалительные медиаторы включают воспалительные рецепторы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут модулировать экспрессию одного или нескольких воспалительных рецепторов. Примеры воспалительных рецепторов, экспрессия которых может быть снижена анти–TREM2 антителами по настоящему изобретению включают, без ограничений, CD86.

[0250] В используемом в настоящем документе значении, провоспалительный медиатор может иметь модулированную экспрессию, если его экспрессия в одной или нескольких клетках субъекта, получающего анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, является модулированной (например, повышенной или пониженной) по сравнению с экспрессией этого же провоспалительного медиатора, экспрессируемого в одной или нескольких клетках соответствующего субъекта, не получающего анти–TREM2 антитело. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может модулировать экспрессию провоспалительного медиатора в одной или нескольких клетках субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере

115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с экспрессией провоспалительного медиатора в одной или нескольких клетках соответствующего субъекта, не получающего анти–TREM2 антитело. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело может модулировать экспрессию провоспалительного медиатора в одной или нескольких клетках субъекта в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с экспрессией провоспалительного медиатора в одной или нескольких клетках соответствующего субъекта, не получающего анти–TREM2 антитело.

[0251] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть пригодны для предотвращения, снижения риска или лечения состояний и/или болезней, связанных с аномальными уровнями одного или нескольких провоспалительных медиаторов, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак

прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомную инфекцию, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающие введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к агенту, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2, для использования в предотвращении, снижении риска или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ),

острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza).

Фосфорилирование Syk

[0252] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут индуцировать фосфорилирование тирозинкиназы селезенки (Syk) после связывания с белком TREM2 экспрессируемым в клетке.

[0253] Тирозинкиназа селезенки (Syk) представляет собой молекулу внутриклеточной сигнализации, которая функционирует следом за TREM2 путем фосфорилирования нескольких субстратов, тем самым способствуя образованию сигнального комплекса, приводящего к клеточной активации и воспалительным процессам.

[0254] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть полезны для предотвращения, снижения риска или лечения состояний и/или болезней, связанных с пониженными уровнями фосфорилирования Syk, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз,

рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомные инфекция, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающих введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к агенту, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2, для использования в предотвращении, снижении риска или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ),

хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza)..

Связывание и фосфорилирование DAP12

[0255] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут индуцировать связывание TREM2 с DAP12. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут индуцировать фосфорилирование DAP12 после связывания с белком TREM2 экспрессируемым в клетке. В других вариантах осуществления, TREM2–медиируемое фосфорилирование DAP12 индуцируется одной или несколькими тирозинкиназами семейства SRC. Примеры тирозинкиназ семейства Src включают, без ограничений, Src, Syk, Yes, Fyn, Fgr, Lck, Hck, Blk, Lyn и Frk.

[0256] DAP12 по–разному называется TYRO протеинтирозинкиназа–связывающим белком, TYROBP, KARAP и PLOSL. DAP12 представляет собой трансмембранный сигнальный белок, который содержит в своем цитоплазматическом домене иммунорецепторный тирозин–активируемый мотив (ITAM). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело может индуцировать фосфорилирование DAP12 в его ITAM–мотиве. Может быть использован любой известный специалистам способ определения фосфорилирования белка, такого как фосфорилирование DAP12,.

[0257] В некоторых вариантах осуществления, DAP12 фосфорилируется киназами семейства SRC, приводя к рекрутменту и активации киназы Syk, киназы ZAP70, или обоих, с комплексом DAP12/TREM2. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут рекрутировать Syk, ZAP70, или обе, в комплекс DAP12/TREM2. Без желания ограничиваться теорией укажем, что, как считается, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению пригодны для предотвращения, снижения риска или лечения состояний и/или болезней, связанных с пониженными уровнями активности DAP12, фосфорилированием DAP12, или рекрутментом Syk, ZAP70, или обоих, в комплекс DAP12/TREM2, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку

центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомную инфекцию, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающих введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей одного или нескольких лигандов TREM2, Другие аспекты настоящего изобретения относятся к использованию агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей одного или нескольких лигандов TREM2, в предотвращении, снижении риска, или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной

ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza).

Пролиферация, выживание и функциональность клеток, экспрессирующих TREM2

[0258] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут увеличивать пролиферацию, выживание, и/или функцию дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток и микроглиальных клеток (микроглии) после связывания с белком TREM2, экспрессируемым в клетке. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению не ингибируют рост (например, пролиферацию и/или выживание) одной или нескольких естественных иммунных клеток.

[0259] Микроглиальные клетки представляют собой тип глиальных клеток, являющихся резидентными макрофагами головного и спинного мозга и, таким образом, выступают в роли первой и главной формы активной иммунной защиты в центральной нервной системе (ЦНС). Микроглиальные клетки составляют 20% от общей популяции глиальных клеток в головном мозгу. Микроглиальные клетки постоянно очищают ЦНС от бляшек, поврежденных нейронов и инфекционных агентов. Головной и спинной мозг считаются "иммунно–привилегированными" органами, так как они отделены от остального организма рядом эндотелиальных клеток, известных как гематоэнцефалический барьер, который не позволяет большинству инфекций проникать в уязвимую нервную ткань. В случае, когда инфекционные агенты вводятся непосредственно в головной мозг или пересекают гематоэнцефалический барьер, микроглиальные клетки должны быстро реагировать для снижения воспаления и

уничтожения инфекционных агентов до того, как они повредят чувствительную нервную ткань. Из–за недоступности антител из других частей организма (лишь немногие антитела имеют достаточно малый размер для пересечения гематоэнцефалического барьера), микроглия должна быть способной распознавать инородные тела, поглощать их, и выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, активирующих Т–клетки. Поскольку этот процесс должен происходить быстро для предотвращения потенциально фатальных повреждений, микроглиальные клетки крайне чувствительны к даже незначительным патологическим изменениям в ЦНС. Такая их чувствительность достигается частично благодаря уникальным калиевым каналам, реагирующим даже на незначительные изменения внеклеточного калия.

[0260] В используемом в настоящем документе значении, макрофаги по настоящему изобретению включают, без ограничений, макрофаги М1, активированные макрофаги М1 и макрофаги М2. В используемом в настоящем документе значении, микроглиальные клетки по настоящему изобретению включают, без ограничений, микроглиальные клетки М1, активированные микроглиальные клетки М1, и микроглиальные клетки М2. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть полезны для снижения риска, или лечения состояний и/или болезней, связанных с пониженной пролиферацией или выживанием иммунных клеток, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический

миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомную инфекцию, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающих введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей одного или нескольких лигандов TREM2. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к агенту, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей одного или нескольких лигандов TREM2 для использования в предотвращении, снижении риска или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного

происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza).

[0261] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут увеличивать экспрессию CD83 и/или CD86 на дендритных клетках, моноцитах и/или макрофагах.

[0262] В используемом в настоящем документе значении, показатели пролиферации, выживания и/или функции макрофагов, дендритных клеток, моноцитов и/или микроглии могут включать повышенную экспрессию, если показатели пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у субъекта, получающего лечение анти–TREM2 антителом по настоящему изобретению, превышают показатели пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у соответствующего субъекта, не получающего лечение анти–TREM2 антителом. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может увеличивать показатели пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с показателями пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у соответствующего субъекта, не получающего лечение анти–TREM2 антителом. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может увеличивать показатели пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у субъекта в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по

меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с показателями пролиферации, выживания и/или функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии у соответствующего субъекта, не получающего лечение анти–TREM2 антителом.

[0263] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть полезны для предотвращения, снижения риска или лечения состояний и/или болезней, связанных со снижением функции дендритных клеток, макрофагов, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и/или микроглии, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомную инфекцию, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию

Pseudomonas aeruginosa, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающих введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к агенту, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2 для использования в предотвращении, снижении риска или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza).

TREM2–зависимая генная экспрессия

[0264] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут увеличивать активность и/или экспрессию TREM2–зависимых генов, таких как один или несколько факторов транскрипции семейства факторов транскрипции ядерного фактора активированных Т–клеток (NFAT).

[0265] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть полезны для предотвращения, снижения риска или лечения состояний и/или болезней, связанных с пониженными уровнями TREM2–зависимых генов, включая деменцию, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, смешанную деменцию, болезнь Крейтцфельда–Якоба, нормотензивную гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, заболевание из группы таупатий, болезнь Насу–Хакола, инсульт, острую травму, хроническую травму, нарушение познавательной способности, потерю памяти, волчанку, острый и хронический колит, ревматоидный артрит, заживление ран, болезнь Крона, воспалительную болезнь кишечника, неспецифический язвенный колит, ожирение, малярию, эссенциальный тремор, волчанку центральной нервной системы, болезнь Бехчета, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви, мультисистемную атрофию, синдром Шая–Дрейджера, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную ганглионарную дегенерацию, острый рассеянный энцефаломиелит, гранулематозные расстройства, саркоидоз, болезни старения, эпилептические припадки, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, инфекцию дыхательных путей, сепсис, глазную инфекцию, системную инфекцию, волчанку, артрит, рассеянный склероз, низкую плотность костной ткани, остеопороз, остеогенез, остеопетрозное заболевание, деформирующий остит, рак, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), множественную миелому, истинную красную полицитемию, эссенциальный тромбоцитоз, первичный или идиопатический миелофиброз, первичный или идиопатический миелосклероз, опухоли миелоидного происхождения, опухоли, экспрессирующие TREM2, рак щитовидной железы, инфекции, герпес ЦНС, паразитарные инфекции, трипаносомную инфекцию, инфекцию Trypanosoma cruzi, инфекцию *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцию *Leishmania donovani*, инфекцию *Streptococcus* группы B, инфекцию *Campylobacter jejuni*, инфекцию *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочку Пфайффера (Haemophilus influenza), включающих введение индивидууму, терапевтически эффективного количества агента, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами TREM2, и/или повышает одну или несколько

активностей по меньшей мере одного лиганда TREM2. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к агенту, который не ингибирует взаимодействие между TREM2 и одним или несколькими лигандами CD33, для использования в предотвращении, снижении риска или лечении болезни, расстройства или поражения, выбранных из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочки Пфайффера (Haemophilus influenza).

Получение антитела

[0266] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут охватывать поликлональные антитела, моноклональные антитела, гуманизированные и химерные антитела, человеческие антитела, фрагменты антител (например, Fab, Fab'–SH, Fv, scFv, и $F(ab')_2$), биспецифические и полиспецифические антитела, поливалентные антитела, антитела, полученные из библиотек, антитела, имеющие модифицированные

эффекторные функции, гибридные белки, содержащие участок антитела, и любые другие модифицированные конфигурации молекулы иммуноглобулина, которая включает сайт распознавания антигена, такой как эпитоп, имеющий аминокислотные остатки белка TREM2 по настоящему изобретению, включая варианты гликозилирования антител, варианты аминокислотных последовательностей антител и ковалентно модифицированные антитела. Анти–TREM2 антитела могут быть человеческими, мышиными, крысиными, или иметь любое другое происхождение (включая химерные или гуманизированные антитела).

(1) Поликлональные антитела

[0267] Поликлональные антитела, такие как анти–TREM2 поликлональные антитела, как правило, вырабатываются животными посредством многократных подкожных (sc) или интраперитонеальных (ip) инъекций релевантного антигена и адъюванта. Может быть полезно конъюгировать релевантный антиген (например, очищенный или рекомбинантный белок TREM2 по настоящему изобретению) с белком, который является иммуногенным для иммунизируемого вида, например, гемоцианин моллюска фиссуреллы (KLH), сывороточный альбумин, бычий тиреоглобулин, или ингибитор соевого трипсина, с использованием бифункционального или дериватизирующего агента, например, сложного эфира малеимидобензоилсульфосукцинимида (конъюгация через остатки цистеина), N–гидроксисукцинимид (через остатки лизина), глутаральдегида, янтарного ангидрида, $SOCl_2$, или $R^1N=C=NR$, где R и R^1 независимо обозначают низшие алкильные группы. Примеры адъювантов, которые могут быть использованы, включают полный адъювант Фрейнда и адъювант MPL–TDM (монофосфорил–липид A, синтетический дикориномиколат трегалозы). Протокол иммунизации может быть выбран специалистом в данной области техники без чрезмерного экспериментирования.

[0268] Животных иммунизируют желательным антигеном, иммуногенным конъюгатом, или производным путем объединения, например, 100 мкг (для кроликов) или 5 мкг (для мышей) белка или конъюгата с 3 объемами полного адъюванта Фрейнда и инъекции раствора внутрикожно в нескольких местах. через месяц, животным делают бустерную инъекцию от 1/5 до 1/10 первоначального количества пептида или конъюгата в полном адъюванте Фрейнда путем подкожной инъекция в нескольких местах. Через семь–четырнадцать дней, у животных берут кровь и сыворотку анализируют на титр антитела. Животным делают бустерные инъекции до достижения стабильного значения титра. Конъюгаты также могут быть получены в культуре рекомбинантных клеток в виде продуктов слияния белков. Также, агрегирующие агенты, такие как квасцы, пригодны для усиления иммунного ответа.

(2) Моноклональные антитела

[0269] Моноклональные антитела, такие как анти–TREM2 моноклональные антитела, получают из популяции по существу гомогенных антител, т.е., индивидуальные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными, за исключением возможных

природных мутаций и/или посттрансляционных модификаций (например, изомеризации, амидирования) которые могут присутствовать в незначительных количествах. Таким образом, определение “моноклональный” указывает на то, что по своему характеру антитела не являются смесью разрозненных антител.

[0270] Например, анти–TREM2 моноклональные антитела могут быть получены с использованием метода гибридом, впервые описанного Köhler et al., *Nature,* 256:495 (1975), или могут быть получены методами рекомбинантных ДНК (патент США № 4816567).

[0271] В гибридомном методе, мышь или другое пригодное животное–хозяин, такое как хомячок, иммунизируют, как описано выше, для получения лимфоцитов, продуцирующих или способных продуцировать антитела, которые будут специфически связываться с белком, используемым для иммунизации (например, очищенным или рекомбинантным белком TREM2 по настоящему изобретению). Альтернативно, лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*. Лимфоциты затем сливают с клетками миеломы с использованием пригодного агента, вызывающего слияние клеток, такого как полиэтиленгликоль, с образованием гибридомной клетки (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59–103 (Academic Press, 1986)).

[0272] Иммунизирующий агент будет типично включать антигенный protein (например, очищенный или рекомбинантный белок TREM2 по настоящему изобретению) или его гибридный вариант. Как правило, используются лимфоциты периферической крови (“PBL”), если желательны клетки человеческого происхождения, в то время как клетки селезенки или лимфатических узлов используются, если желательными источниками являются не относящиеся к человеку млекопитающие. Лимфоциты (lymphoctyes) затем сливают с иммортализованной клеточной линией с использованием пригодного агента, вызывающего слияние клеток, такого как полиэтиленгликоль, с образованием гибридомных клеток. Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, Academic Press (1986), pp. 59–103.

[0273] Иммортализованные клеточные линии обычно представляют собой трансформированные клетки млекопитающих, в частности, клетки миеломы грызунов, бычьего или человеческого происхождения. Обычно используются клеточные линии миеломы крыс или мышей. Полученные таким образом клетки гибридомы высевают и выращивают в пригодной культуральной среде, которая предпочтительно содержит одно или несколько веществ, ингибирующих рост или выживание неслитых исходных клеток миеломы. Например, если в исходных клетках миеломы отсутствует фермент гипоксантин–гуанинфосфорибозилтрансфераза (HGPRT или HPRT), культуральная среда для гибридом типично будет включать гипоксантин, аминоптерин и тимидин (среда HAT), которые являются веществами, препятствующими росту HGPRT–дефицитных клеток.

[0274] Предпочтительные иммортализованные клетки миеломы эффективно сливаются, поддерживают стабильное продуцирование высоких уровней антител выбранными антителопродуцирующими клетками, и чувствительны к среде, такой как

среда HAT. Из них, предпочтительными являются мышиные линии миеломы, такие как полученные из мышиных опухолей MOPC–21 и MPC–11 (доступны от Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA), а также клетки SP–2 и их производные (например, X63–Ag8–653) (доступны от Американской коллекции типовых культур (American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA)). Также было описано использование человеческих миеломных и гетеромиеломных мышино–человеческих клеточных линий для продуцирования человеческих моноклональных антител (Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51–63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).

[0275] Культуральную среду, в которой выращиваются гибридомные клетки, анализируют на продуцирование моноклональных антител, направленных против антигена (например, белка TREM2 по настоящему изобретению). Предпочтительно, специфичность связывания моноклональных антител, продуцируемых клетками гибридомы, определяют методом иммунопреципитация или с помощью *in vitro* анализа связывания, такого как радиоиммуноанализ (РИА) или иммуноферментный анализ (ИФА).

[0276] Культуральная среда, в которой культивируются клетки гибридомы, может быть проанализирована на присутствие моноклональных антител, направленных против желательного антигена (например, белка TREM2 по настоящему изобретению). Предпочтительно, аффинность и специфичность связывания моноклонального антитела может быть определена методом иммунопреципитации или с помощью *in vitro* анализа связывания, такого как радиоиммуноанализ (РИА) или иммуноферментный анализ (ИФА). Такие методики и анализы известны специалистам. Например, аффинность связывания может быть определена с помощью анализа Скэтчарда в соответствии с Munson et al., *Anal. Biochem.*, 107:220 (1980).

[0277] После идентификации клеток гибридомы, которые продуцируют антитела желательной специфичности, аффинности, и/или активности, клоны могут быть субклонированы с помощью процедур лимитирующих разведений и выращены стандартными методами (Goding, *выше*). Пригодные культуральные среды для этой цели включают, например, среду D–MEM или RPMI–1640. Кроме того, клетки гибридомы могут быть выращены *in vivo*, как опухоли у млекопитающего.

[0278] Моноклональны антитела, секретируемые субклонами, отделяют соответствующим образом от культуральной среды, асцитической жидкости или сыворотки с помощью обычных процедур очистки иммуноглобулинов, таких как, например, хроматография на белке А–сефарозе, хроматография на гидроксиапатите, гель–электрофорез, диализ, аффинная хроматография, и другие методы, как описано выше.

[0279] Анти–TREM2 моноклональные антитела могут также быть получены методами рекомбинантных ДНК, такими как раскрытые в патенте США № 4816567, и как описано выше. ДНК, кодирующие моноклональные антитела, легко выделить и сиквенировать с использованием обычных процедур (например, путем использования олигонуклеотидных зондов, которые специфически связываются с генами, кодирующими

тяжелые и легкие цепи мышиных антител). Предпочтительно, источником такой ДНК служат клетки гибридомы. После выделенния, ДНК может быть помещена в экспрессионные векторы, которые затем трансфицируют в клетки–хозяева, такие как клетки *E. coli*, клетки COS обезьян, клетки яичника китайского хомячка (CHO), или клетки миеломы, которые иначе не продуцируют белок иммуноглобулина, для синтеза моноклональных антител в таких рекомбинантных клетках–хозяевах. Обзорные статьи по рекомбинантной экспрессии в бактериях кодирующей антитела ДНК включают Skerra et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 5:256–262 (1993) и Plückthun, *Immunol. Rev.* 130:151–188 (1992).

[0280] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела могут быть выделены из фаговых библиотек антител, генерируемых с использованием методик, описанных в McCafferty et al., *Nature*, 348:552–554 (1990). Clackson et al., *Nature*, 352:624–628 (1991) и Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581–597 (1991) описали выделение мышиных и человеческих антител, соответственно, из фаговых библиотек. Последующие публикации описывают продуцирование высокоаффинных (в наномолярном (“нМ”) диапазоне значений) человеческих антител путем "перетасовки" (shuffling) цепей (Marks et al., *Bio/Technology*, 10:779–783 (1992)), а также комбинаторную инфекцию и *in vivo* рекомбинацию как стратегию конструирования очень больших фаговых библиотек (Waterhouse et al., *Nucl. Acids Res.*, 21:2265–2266 (1993)). Таким образом, эти методики являются реальными альтернативами традиционным гибридомным методам моноклональных антител при выделении моноклональных антител желательной специфичности (например, связывающих белок TREM2 по настоящему изобретению).

[0281] ДНК, кодирующая антитела или их фрагменты, может также быть модифицирована, например, путем замены кодирующей последовательности на человеческие константные домены тяжелой и легкой цепей вместо гомологичных мышиных последовательностей (патент США № 4816567; Morrison, et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 81:6851 (1984)), или путем ковалентного присоединения к кодирующей последовательности иммуноглобулина всей или части кодирующей последовательности полипептида, не являющегося иммуноглобулином. Типично такими не–иммуноглобулиновыми полипептидами заменяют константные домены антитела, или ими заменяют вариабельные домены одного антигенсвязывающего сайта антитела для создания химерного бивалентного антитела, включающего один антигенсвязывающий сайт, имеющий специфичность к антигену, и другой антигенсвязывающий сайт, имеющий специфичность к другому антигену.

[0282] Моноклональные антитела, описанные в настоящем документе (например, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению или их фрагменты) могут быть моновалентными, получение которых хорошо известно специалистам. Например, один способ предусматривает рекомбинантную экспрессию легкой цепи иммуноглобулина и модифицированной тяжелой цепи. Тяжелую цепь, как правило, укорачивают в любой точке Fc–участка для предотвращения сшивания тяжелой цепи. Альтернативно, соответствующие остатки цистеина могут быть замещены на другой аминокислотный

остаток или делетированы для предотвращения сшивания. Методы *in vitro* также пригодны для получения моновалентных антител. Гидролиз антител для получения его фрагментов, в частности, Fab–фрагментов, может быть проведен с использованием обыычных методов, известных специалистам.

[0283] Химерные или гибридные анти–TREM2 антитела также могут быть получены *in vitro* с использованием известных методов химического синтеза белков, включая использование сшивающих агентов. Например, иммунотоксины могут быть сконструированы с использованием реакции дисульфидного обмена или путем образования тиоэфирной связи. Примеры пригодных для этой цели реагентов включают иминотиолат и метил–4–меркаптобутиримидат.

(3) Гуманизированные антитела

[0284] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению или фрагменты антител могут дополнительно включать гуманизированные или человеческие антитела. Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышиных) антител представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (такие как Fab, Fab'–SH, Fv, scFv, $F(ab')_2$ или другие антигенсвязывающие субпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела включают человеческие иммуноглобулины (антитело–реципиент), в которых остатки из определяющего комплементарность участка (CDR) реципиента заменены на остатки из CDR вида, не являющегося человеком (донорское антитело), такого как мышь, крыса или кролик, имеющие желательную специфичность, аффинность и функциональные способности. В некоторых случаях, каркасные остатки Fv человеческого иммуноглобулина заменяют на соответствующие не принадлежащие человеку остатки. Гуманизированные антитела могут также содержать остатки, не присутствующие ни в антителе–реципиенте, ни в импортируемых CDR или каркасных последовательностях. В общем, гуманизированное антитело будет содержать по существу полностью по меньшей мере один, и типично два, вариабельных домена, в которых все или по существу все области CDR соответствуют областям нечеловеческого иммуноглобулина, и все или по существу все FR–участки представляют собой консенсусную последовательность человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело оптимально будет также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), типично, человеческого иммуноглобулина. Jones et al., *Nature* 321: 522–525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332: 323–329 (1988) и Presta, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2: 593–596 (1992).

[0285] Способы гуманизации нечеловеческих анти–TREM2 антител хорошо известны специалистам. Как правило, гуманизированное антитело имеет один или несколько введенных в него аминокислотных остатков из источника, не являющегося человеком. Эти нечеловеческие аминокислотные остатки часто называются "импортируемыми" остатками, которые типично взяты из "импортируемого" вариабельного домена. Гуманизация может быть проведена по существу в соответствии со

способом Winter и сотрудников, Jones et al., *Nature* 321:522–525 (1986); Riechmann et al., *Nature* 332:323–327 (1988); Verhoeyen et al., *Science* 239:1534–1536 (1988), или путем замены CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие "гуманизированные" антитела представляют собой химерные антитела (патент США № 4816567), в которых существенно меньше, чем интактный человеческий вариабельный домен, было заменено на соответствующую последовательность не являющегося человеком вида. На практике, гуманизированные антитела типично представляют собой человеческие антитела, в которых некоторые остатки CDR и, возможно, некоторые остатки FR, заменены на остатки из аналогичных сайтов антител грызунов.

[0286] Выбор человеческих вариабельных доменов, как легких, так и тяжелых, для использования при получении гуманизированных антител очень важен для снижения антигенности. В соответствии с так называемым методом "наилучшего соответствия", проводится скрининг последовательности вариабельного домена антитела грызуна против полной библиотеки известных последовательностей вариабельного домена человека. Человеческую последовательность, ближайшую к последовательности грызуна, затем принимают за человеческий каркас (FR) для гуманизированного антитела. Sims et al., *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia et al., *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987). Другой метод использует конкретный каркас, полученный из консенсусной последовательность всех человеческих антител конкретной подгруппы легких или тяжелых цепей. Один и тот же каркас может быть использован для нескольких разных гуманизированных антител. Carter et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 89:4285 (1992); Presta et al., *J. Immunol.* 151:2623 (1993).

[0287] Кроме того, важно, чтобы антитела были гуманизированы с сохранением высокой аффинности к антигену и другими благоприятными биологическими свойствами. Для достижения этой цели, в соответствии с предпочтительным методом, гуманизированные антитела получают в процессе анализа исходных последовательностей и различных концептуальных гуманизированных продуктов с использованием трехмерных моделей исходных и гуманизированных последовательностей. Трехмерные модели иммуноглобулина являются общедоступными и знакомы специалистам в данной области техники. Доступны компьютерные программы, иллюстрирующие и отображающие возможные трехмерные конформационные структуры выбраных последовательностей–кандидатов иммуноглобулинов. Изучение таких изображений позволяет проводить анализ вероятной роли остатков в функционировании последовательности–кандидата иммуноглобулина, т.е., анализ остатков, влияющих на способность иммуноглобулина–кандидата связываться со своим антигеном. Таким образом, остатки FR последовательности–реципиента и импортируемой последовательности могут быть выбраны и скомбинированы для достижения желательной характеристики антитела, такой как повышенная аффинность к антигену или антигенам–мишеням (например, белкам TREM2 по настоящему изобретению). В общем, остатки CDR непосредственно и наиболее существенно влияют на связывание антигена.

[0288] Предусматриваются различные формы гуманизированного анти–TREM2 антитела. Например, гуманизированное анти–TREM2 антитело может быть фрагментом антитела, таким как Fab, который необязательно конъюгирован с одним или несколькими лигандами TREM2, такими как HSP60. Альтернативно, гуманизированное анти–TREM2 антитело может быть интактным антителом, таким как интактное антитело IgG1.

(4) Фрагменты антител

[0289] В некоторых вариантах осуществления существуют преимущества использования фрагментов анти–TREM2 антител, а не цельных анти–TREM2 антител. В некоторых вариантах осуществления, фрагменты меньшего размера позволяют обеспечить быстрый клиренс и лучшее проникновение в головной мозг.

[0290] Были разработаны различные методики продуцирования фрагментов антител. Традиционно, такие фрагменты получали путем протеолитического гидролиза интактных антител (см., например, Morimoto et al., *J. Biochem. Biophys. Method.* 24:107–117 (1992); и Brennan et al., *Science* 229:81 (1985)). Однако, в настоящее время такие фрагменты могут быть получены непосредственно с помощью рекомбинантных клеток–хозяев, например, с использованием нуклеиновых кислот, кодирующих анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. Фрагменты антител Fab, Fv и scFv могут все экспрессироваться в и секретироваться из *E. coli*, тем самым позволяя прямое продуцирование больших количеств этих фрагментов. Фрагменты анти–TREM2 антител также могут быть выделены из фаговой библиотеки антител, как описано выше. Альтернативно, Fab–фрагменты'–SH могут быть напрямую выделены из *E. coli* и химически связаны с образованием фрагментов $F(ab')_2$ (Carter et al., *Bio/Technology* 10:163–167 (1992)). В соответствии с другим подходом, фрагменты $F(ab')_2$ могут быть выделены непосредственно из культуры рекомбинантных клеток–хозяев. Продуцирование Fab–фрагментов и $F(ab')_2$ антител с повышенными периодами полувыведения *in vivo* описаны в патенте США № 5869046. В других вариантах осуществления, предпочтительное антитело представляет собой одноцепочечный фрагмент Fv (scFv). См. WO 93/16185; патент США № 5571894 и патент США № 5587458. Фрагмент анти–TREM2 антитела может также быть "линейным антителом", например, как описано в патенте США 5641870. Такие линейные фрагменты антител могут быть моноспецифическими или биспецифическими.

(5) Биспецифические и полиспецифические антитела

[0291] Биспецифические антитела (BsAb) представляют собой антитела, которые обладают специфичным связыванием с по меньшей мере двумя разными эпитопами, включая расположенные на одном и том же или на разных (another) белках (например, одном или нескольких белках TREM2 по настоящему изобретению). Альтернативно, одна часть BsAb может быть способна связываться с TREM2 антигеном–мишенью, а другая может быть связана с плечом, которое связывается со вторым белком. Такие антитела могут быть получены из полноразмерных антител или фрагментов антител (например, биспецифических антител $F(ab')_2$).

[0292] Способы получения биспецифических антител известны специалистам. Традиционное продуцирование полноразмерных биспецифических антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелых цепей/легких цепей иммуноглобулина, при этом указанные две цепи имеют разные специфичности. Millstein et al., *Nature*, 305:537–539 (1983). Из–за случайного характера сортировки тяжелых и легких цепей иммуноглобулина, такие гибридомы (квадромы) дают потенциально смесь 10 разных молекул антител, из которых только одна имеет правильную биспецифическую структуру. Очистка правильной молекулы, которая обычно осуществляется постадийно методом аффинной хроматографии, является довольно трудоемкой, а выход продукта – низким. Аналогичные процедуры раскрыты в WO 93/08829 и в Traunecker et al., *EMBO J.*, 10:3655–3659 (1991).

[0293] В соответствии с другим подходом, вариабельные домены антитела с желательными специфичностями связывания (сайтами связывания антитело–антиген) сливают с последовательностями константного домена иммуноглобулина. Слияние предпочтительно проводят с константным доменом тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащим по меньшей мере часть шарнирной, C_H2 и C_H3 областей. Предпочтительно, чтобы константная область первой тяжелой цепи (C_H1) содержала сайт, необходимый для связывания легкой цепи, присутствующий по меньшей мере в одном из продуктов слияния. ДНК, кодирующие тяжелые цепи продуктов слияния иммуноглобулина и, при необходимости, легкую цепь иммуноглобулина, вставляют в отдельные экспрессионные векторы и совместно трансфицируют в пригодный организм–хозяин. Это обеспечивает большую гибкость при регулировании взаимных пропорций между тремя полипептидными фрагментами в тех вариантах осуществления, когда оптимальный выход продукта достигается при неравных соотношениях трех используемых полипептидных цепей. Однако, можно вставить кодирующие последовательности двух или всех трех полипептидных цепей в один экспрессионный вектор, если экспрессия по меньшей мере двух полипептидных цепей в равных соотношениях приводит к высокому выходу, или когда величины соотношений не имеют особого значения.

[0294] В предпочтительном варианте осуществления данного подхода, биспецифические антитела состоят из гибридной тяжелой цепи иммуноглобулина с первой специфичностью связывания в одном плече, и гибридной пары тяжелой цепи–легкой цепи иммуноглобулина (обеспечивающей вторую специфичность связывания) в другом плече. Было обнаружено, что такая асимметричная структура способствует выделению желательного биспецифического соединения из нежелательных комбинаций цепей иммуноглобулина, поскольку присутствие легкой цепи иммуноглобулина только в половине биспецифической молекулы обеспечивает возможность простого способа разделения. Этот подход раскрыт в WO 94/04690. Дополнительные подробности получения биспецифических антител приведены, например, в Suresh et al., *Methods in Enzymology* 121: 210 (1986); и Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799–801 (2014).

[0295] В соответствии с другим подходом, описанным в WO 96/27011 или патенте

США № 5731168, границу раздела между парой молекул антитела можно модифицировать с целью максимального увеличения процентного содержания гетеродимеров, выделяемых из культуры рекомбинантных клеток. Предпочтительная поверхность раздела включает по меньшей мере часть области C_H3 константного домена антитела. В этом способе, одну или несколько малых боковых цепей аминокислот с поверхности раздела первой молекулы антитела заменяют на большие по размеру боковые цепи (например, тирозин или триптофан). На поверхности раздела второй молекулы антитела создают в больших боковых цепях компенсирующие “полости” идентичного или близкого размера путем замены больших боковых цепей аминокислот на меньшие по размеру (например, аланин или треонин). Это обеспечивает механизм увеличения выхода гетеродимера по сравнению с другики нежелательными конечными продуктами, такими как гомодимеры.

[0296] Методы получения биспецифических антител из фрагментов антител были описаны в литературе. Например, биспецифические антитела могут быть получены с использованием химической связи. Brennan et al., *Science* 229:81 (1985) описывают процедуру, в которой интактные антитела подвергают протеолитическому гидролизу для получения фрагментов $F(ab')_2$. Эти фрагменты восстанавливают в присутствии дитиольного комплексообразующего агента арсенита натрия для стабилизации вицинальных дитиолов и предотвращения образования межмолекулярных дисульфидных связей. Полученные Fab–фрагменты’ затем конвертируют в тионитробензоатные (TNB) производные. Одно из производных Fab’–TNB затем повторно конвертируют в производное Fab’–TNB с образованием биспецифического антитела. Полученные биспецифические антитела могут быть использованы как агенты для селективной иммобилизации ферментов.

[0297] Фрагменты Fab’ могут быть выделены непосредственно из *E. coli* и химически связаны с образованием биспецифических антител. Shalaby et al., *J. Exp. Med.* 175: 217–225 (1992) описывает продуцирование молекулы полностью гуманизированного биспецифического антитела $F(ab')_2$. Каждый Fab–фрагмент' отдельно секретировался из *E. coli* и подвергался направленному химическому сочетанию *in vitro* с образованием биспецифического антитела. Полученное таким образом биспецифическое антитело было способно связываться с клетками, сверхэкспрессирующими рецептор ErbB2, и нормальными человеческими Т–клетками, а также инициировать литическую активность человеческих цитотоксических лимфоцитов против мишеней опухоли грудной железы человека.

[0298] Были также описаны различные методики получения и выделения бивалентных фрагментов антител непосредственно из культуры рекомбинантных клеток. Например, бивалентные гетеродимеры были получены с использованием лейциновых "молний". Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547–1553 (1992). Пептиды лейциновой "молнии" из белков Fos и Jun связывали с участками Fab’ двух разных антител путем слияния генов. Гомодимеры антитела восстанавливали в шарнирной области с

образованием мономеров и затем повторно окисляли с образованием гетеродимеров антитела. Технология “диател”, описанная Hollinger et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 90: 6444–6448 (1993), обеспечила альтернативный механизм получения биспецифических/бивалентных фрагментов антител. Фрагменты содержат вариабельный домен тяжелой цепи (V_H), соединенный с вариабельным доменом легкой цепи (V_L) линкером, слишком коротким для того, чтобы позволить спаривание между двумя доменами одной и той же цепи. Соответственно, домены V_H и V_L одного фрагмента вынуждены спариваться с комплементарными доменами V_L и V_H другого фрагмента, образуя при этом два антигенсвязывающих сайта. Также была описана другая стратегия получения биспецифических/бивалентных фрагментов антител с использованием димеров одноцепочечных Fv (sFv). См. Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994).

[0299] Другой способ получения биспецифических антител назван контролируемым обменом фрагментами Fab (cFAE), и представляет собой удобный способ генерирования биспецифических IgG1 (bsIgG1). Протокол предусматривает следующие стадии: (i) раздельной экспрессии двух исходных IgG1, содержащих согласованные одноточечные мутации в домене CH3; (ii) смешение исходных IgG1 в пермиссивных окислительно–восстановительных условиях in vitro для создания возможности рекомбинации полумолекул; (iii) удаление восстановителя для обеспечения возможности повторного окисления межцепочечных дисульфидных связей; и (iv) анализ эффективность обмена и готового продукта с использованием методов на основе хроматографии или масс–спектрометрии (РС). Протокол позволяет генерировать биспецифические антитела (bsAb) с регулярной архитектурой IgG, характеристиками и качественными характеристиками, как в масштабе настольных систем (от микрограммов до миллиграммов), так и в масштабе мини–биореактора (от миллиграммов до граммов), предназначенного для моделирования крупномасштабного производства (килограммы). При использовании в качестве исходных материалов очищенных белков хорошего качества, может быть получена эффективность обмена ≥95% в течение 2–3 дней (включая контроль качества). См. Labrijn et al., *Natur Protocols* 9, 2450–2463 (2014); и Garber, *Nature Reviews Drug Discovery* 13, 799–801 (2014).

[0300] Также предусматриваются антитела с более чем двумя валентностями. Например, могут быть приготовлены триспецифические антитела. Tutt et al., *J. Immunol.* 147:60 (1991).

[0301] Типичные примеры биспецифических антител могут связываться с двумя разными эпитопами данной молекулы (например, белка TREM2 по настоящему изобретению). В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с первым антигеном, таким как TREM2 или белок DAP12 по настоящему изобретению, и вторым антигеном, облегчающим транспорт через гематоэнцефалический барьер. Специалистам известны многочисленные антигены, которые способствуют транспорту через гематоэнцефалический барьер (см., например, Gabathuler R., Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases, Neurobiol.

Dis. 37 (2010) 48–57). Такие вторst антигены включают, без ограничений, рецептор трансферрина (TR), рецептор инсулина (HIR), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белки 1 и 2, родственные рецептору липопротеина низкой плотности (LPR–1 и 2), рецептор дифтерийного токсина, включая CRM197 (нетоксичный мутант дифтерийного токсина), однодоменные антитела ламы, такие как TMEM 30(A) (флиппаза), домены белковой трансдукции, такие как TAT, Syn–B, или пенетратин, полиаргинин или вообще положительно заряженные пептиды, пептиды Angiopep, такие как ANG1005 (см., например, Gabathuler, 2010), и другие белки клеточной поверхности, имеющие повышенную концентрациею на эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера (см., например, Daneman et al., PLoS One. 2010 Oct 29;5(10):e13741). В некоторых вариантах осуществления, вторые антигены анти–TREM2 антитела могут включать, без ограничений, антиген DAP12 по настоящему изобретению. В других вариантах осуществления, биспецифические антитела, которые связываются как с TREM2, так и с DAP12, могут способствовать и усиливать одну или несколько активностей TREM2. В других вариантах осуществления, вторые антигены анти–TREM2 антитела могут включать, без ограничений, пептид A–бета, антиген, или антиген белка альфа–синуклеина или, антиген тау–белка, или антиген белка TDP–43, или антиген прионного белка, или антиген белка хантингтина, или RAN, антиген продуктов трансляции, включая дипептидные повторы (пептиды DPR), состоящие из глицина–аланина (GA), глицина–пролина (GP), глицина–аргинина (GR), пролина–аланина (PA), или пролина–аргинина (PR).

(6) Поливалентные антитела

[0302] Поливалентное антитело может быть интернализовано (и/или катаболизировано) клеткой, экспрессирующей антиген, с которым связываются антитела, быстрее, чем бивалентное антитело. Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению или фрагменты антител могут быть поливалентными антителами (отличными от принадлежащих к классу IgM) с тремя или больше антигенсвязывающими сайтами (например, тетравалентные антитела), которые могут быть легко получены путем рекомбинантной экспрессии нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептидные цепи антитела. Поливалентнjt антитело может содержать домен димеризации и три или больше антигенсвязывающих сайта. Предпочтительный домен димеризации включает Fc–участок или шарнирную область. В этом сценарии, антитело будет содержать Fc–участок и три или больше антигенсвязывающих сайта со стороны аминоконца Fc–участка. Предпочтительное поливалентное антитело в настоящем документе содержит от трех до примерно восьми, но предпочтительно четыре антигенсвязывающих сайта. Поливалентное антитело содержит по меньшей мере одну полипептидную цепь (и, предпочтительно, две полипептидных цепи), при этом полипептидная цепь или цепи содержат два или больше вариабельных домена. Например, полипептиднная цепь или цепи могут содержать VD1–(X1)n–VD2–(X2)n–Fc, где VD1 представляет собой первый вариабельный домен, VD2 представляет собой второй вариабельный домен, Fc

представляет собой одну полипептидную цепь Fc–участка, X1 и X2 представляют собой аминокислоту или полипептид, и n равно 0 или 1. Аналогично, полипептидная цепь или цепи могут содержать цепь V_H–C_H1–гибкий линкер–V_H–C_H1–Fc–участок; или цепь V_H–C_H1–V_H–C_H1–Fc–участок. Поливалентное антитело в настоящем документе предпочтительно дополнительно содержит по меньшей мере два (и предпочтительно четыре) полипептида вариабельного домена легкой цепи. Поливалентное антитело в настоящем документе может, например, содержать от примерно двух до примерно восьми полипептидов вариабельных доменов легкой цепи. Полипептиды вариабельного домена легкой цепи, предусматриваемые в настоящем документе, содержат вариабельный домен легкой цепи и, необязательно, дополнительно содержат домен CL. Поливалентные антитела могут распознавать антиген TREM2 а также, без ограничений, дополнительные антигены A–бета пептида, антигена или антиген белка альфа–синуклеина, или антиген тау–белка, или антиген белка TDP–43, или антиген прионного белка, или антиген белка хантингтина, или RAN, антиген продуктов трансляции, включая дипептидные повторы (пептиды DPR), состоящие из глицина–аланина (GA), глицина–пролина (GP), глицина–аргинина (GR), пролина–аланина (PA) или пролина–аргинина (PR), рецептор инсулина, рецептор инсулиноподобного фактора роста, рецептора трансферрина или любого другого антигена, облегчающего перемещение антитела через гематоэнцефалический барьер.

(7) Конструирование эффекторной функции

Также может быть желательной модификация анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению с целью модификации эффекторной функции и/или увеличения периода полувыведения антитела из сыворотки. Например, связывающий сайт рецептора Fc в константной области может быть модифицирован или мутирован для устранения или уменьшения аффинности связывания с определенными рецепторами Fc, такими как FcγRI, FcγRII, и/или FcγRIII, для снижения антителозависимой клеточно–медиируемой цитотоксичности. В некоторых вариантах осуществления, эффекторную функцию нарушают путем удаления N–гликозилирования Fc–участка (например, в CH2–домене IgG) антитела. В некоторых вариантах осуществления, эффекторную функцию наорушают путем модификации областей, таких как 233–236, 297, и/или 327–331 человеческого IgG, как описано в PCT WO 99/58572 и Armour et al., *Molecular Immunology* 40: 585–593 (2003); Reddy et al., *J. Immunology* 164:1925–1933 (2000). В других вариантах осуществления, также может быть желательным модифицировать анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению для модификации эффекторной функции с целью увеличения селективности обнаружения ITIM–содержащих FcgRIIb (CD32b) для повышения кластеризации антитела TREM2 на прилегающих клетках без активации гуморальных ответов, включая антителозависимую клеточно–медиируемую цитотоксичность и антитело–зависимый клеточный фагоцитоз.

[0303] Для увеличения периода полувыведения антител сыворотки можно включить в антитело (особенно, фрагмент антитела) эпитоп связывания рецептора реутилизации, например, как описано в патенте США 5739277. В используемом в

настоящем документе значении, термин "*эпитоп связывания рецептора реутилизации*" относится к эпитопу Fc–участка молекулы IgG (например, IgG_1, IgG_2, IgG_3, или IgG_4), ответственный за увеличение *in vivo* периода полувыведения из сыворотки молекулы IgG.

(8) Другие модификации аминокислотной последовательности

[0304] Также предусматриваются модификации аминокислотной последовательности анти–TREM2 антител по настоящему изобретению, или фрагментов антител. Например, может быть желательным улучшение аффинности связывания и/или других биологических свойств антител или фрагментов антител. Варианты аминокислотных последовательностей антител или фрагментов антител получают путем введения соответствующих нуклеотидных изменений в нуклеиновую кислоту, кодирующую антитела или фрагменты антител, или путем пептидного синтеза. Такие модификации включают, например, делеции из, и/или инсерции в и/или замены, остатков в аминокислотных последовательностях антитела. Выполняют любые комбинации делеций, инсерций и замен для получения готового конструкта, при условии, что готовый конструкт обладает желательными характеристиками (т.е., способностью связываться или физически взаимодействовать с белком TREM2 по настоящему изобретению). Аминокислотные изменения также могут влиять на посттрансляционные процессы антитела, такие как изменения числа или положения сайтов гликозилирования.

[0305] Эффективный способ идентификации определенных остатков или областей анти–TREM2 антитела, которые являются предпочтительными положениями для мутагенеза, называется "аланин–сканирующий мутагенез", как описано Cunningham and Wells, *Science*, 244:1081–1085 (1989). В этом случае, идентифицируют остаток или группу остатков–мишеней (например, заряженных остатков, таких как arg, asp, his, lys, и glu) и заменяют на нейтральную или отрицательно заряженную аминокислоту (наиболее предпочтительно – аланин или полиаланин) с целью влияния на взаимодействие аминокислот с антигеном–мишенью. Такие положения аминокислот, демонстрирующие функциональную чувствительность к заменам, затем уточняют путем введения дополнительных или других вариантов в, или для, сайтов замены. Таким образом, хотя сайт введения изменения в аминокислотную последовательность определен предварительно, характер мутации *per se* не обязательно предопределен. Например, для анализа функциональных характеристик мутации в данном сайте проводят аланин–сканирующий или неспецифический мутагенез целевого кодона или области и варианты экспрессируемого антитело подвергают скринингу на желательную активность.

[0306] Инсерции в аминокислотную последовательность включают амино– ("N") и/или карбокси– ("C") концевые слияния, колеблющиеся по длине от одного остатка до полипептидов, содержащих сто или более остатков, а также внутрицепочечные инсерции одного или множества аминокислотных остатков. Примеры концевых инсерций включают антитело с N–концевым метионильным остатком или антитело, слитое с цитотоксическим полипептидом. Другие инсерционные варианты молекулы антитела включают слияние N– или C–конца антитела с ферментом или полипептидом, которые увеличивают период

полувыведения антител сыворотки.

[0307] Другой тип варианта представляет собой вариант аминокислотной замены. Такие варианты имеют в молекуле антитела замену по меньшей мере одного аминокислотного остатока на другой остаток. Сайты, представляющие наибольший интерес для замещающего мутагенеза, включают гипервариабельные участки, но предусматриваются также изменения FR. Консервативные замены приведены в таблице C (B) ниже под заголовком “предпочтительные замены”. Если такие замены приводят к изменению биологической активности, то могут быть введены более значительные замены, названные в Таблице B “типичные примеры замен”, или дополнительно описанные ниже со ссылкой на классы аминокислот, и проведен скрининг продуктов.

Таблица B: Аминокислотные замены

Исходный остаток	**Типичные примеры замен**	**Предпочтительные замены**
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	asn; gln; lys; arg	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; норлейцин	leu
Leu (L)	норлейцин; ile; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	leu; val; ile; ala; tyr	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	trp; phe; thr; ser	phe
Val (V)	ile; leu; met; phe; ala; норлейцин	leu

[0308] Значительные модификации биологических свойств антитела осуществляются путем выбора замен, значительно отличающихся по своему влиянию на поддержание (a) структуры полипептидного скелета на участке замены, например, с

конформацией листа или спирали, (b) заряда или гидрофобности молекулы в сайте–мишени, или (c) объема боковой цепи. Природные остатки делятся на группы по общим свойствам боковых цепей:

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

(2) нейтральные гидрофильные: cys, ser, thr;

(3) кислотные: asp, glu;

(4) основные: asn, gln, his, lys, arg;

(5) остатки, влияющие на ориентацию цепи: gly, pro; and

(6) ароматические: trp, tyr, phe.

[0309] Неконсервативные замены связаны с заменой представителя одного из этих классов на другой класс.

[0310] Любой остаток цистеина, не участвующий в поддержании надлежащей конформации антитела, также может быть замещен, как правило, на серин, для улучшения окислительной стабильности молекулы и предотвращения аберрантного сшивания. Наоборот, цистеиновая связь (связи) могут быть добавлены в антитело для повышения его стабильности (в частности, в случаях, когда антитело представляет собой фрагмент антитела, такой как фрагмент Fv).

[0311] Особенно предпочтительный тип варианта с заменами включает замену одного или нескольких остатков гипервариабельного участка исходного антитела (например, гуманизированного или человеческого анти–TREM2 антитела). Как правило, полученный вариант(ы), выбранный для дальнейшей разработки, будет иметь улучшенные биологические свойства по сравнению с исходным антителом, из которого его получают. Удобный способ получения таких замещенных вариантов включает созревание аффинности с использованием фагового дисплея. Вкратце, несколько сайтов гипервариабельного участка (например, 6–7 сайтов) мутируют для получения всех возможных аминокислотных замен в каждом сайте. Полученные таким образом варианты антитела выставляют моновалентно на нитчатых фаговых частицах в виде гибридов с продуктом гена III M13, упакованным внутри каждой частицы. Выставленные на фаговом дисплее варианты затем подвергают скринингу на их биологическую активность (например, аффинность связывания), как раскрыто в настоящем документе. Для идентификации сайтов–кандидатов гипервариабельного участка для проведения модификации, может быть проведен аланин–сканирующий мутагенез с целью определения остатков гипервариабельного участка, вносящих существенный вклад в связывание антигена. Альтернативно, или дополнительно, может быть полезно проанализировать кристаллическую структуру комплекса антиген–антитело для определения точек контакта антитела и антигена (например, белка TREM2 по настоящему изобретению). Такие контактные остатки и соседние остатки являются кандидатами для замены в соответствии с методиками, разработанны в настоящем документе. После получения таких вариантов, панель вариантов подвергают скринингу, как описано в настоящем документе, и антитела с улучшенными свойствами, определенными одним или

несколькими соответствующими анализами, могут быть выбраны для последующей разработки. Созревание аффинности может также проводиться путем использования технологии презентации дрожжами, такой как раскрытая, например, в WO2009/036379A2; WO2010105256; WO2012009568; и Xu et al., *Protein Eng. Des. Sel.*, 26(10): 663–70 (2013).

[0312] Другой тип аминокислотного варианта антитела изменяет исходный характер гликозилирования антитела. Под изменением подразумевается делетирование одного или нескольких углеводных фрагментов, присутствующих в антителе, и/или добавление одного или нескольких сайтов гликозилирования, отствующих в антителе.

[0313] Гликозилирование антител обычно является N–связанным или O–связанным. N–связанное относится к присоединению углеводного фрагмента к боковой цепи остатка аспарагина. Трипептидные последовательности аспарагин–X–серин и аспарагин–X–треонин, где X представляет собой любую аминокислоту, за исключением пролина, являются распознающими последовательностями для ферментативного присоединения углеводного фрагмента к боковой цепи аспарагина. Таким образом, присутствие любой из этих трипептидных последовательностей в полипептиде создает потенциальный сайт гликозилирования. O–связанное гликозилирование относится к присоединению одного из сахаров N–ацетилгалактозамина, галактозы или ксилозы к гидроксиаминокислоте, чаще всего серину или треонину, хотя также могут быть использованы 5–гидроксипролин или 5–гидроксилизин.

[0314] Добавление сайтов гликозилирования в антитело удобно осуществлять путем изменения аминокислотной последовательности таким образом, чтобы она содержала одну или несколько вышеописанных трипептидных последовательностей (для N–связанных сайтов гликозилирования). Изменения могут также быть выполнены путем добавления, или замены, одного или нескольких остатков серина или треонина к последовательности исходного антитела (для O–связанных сайтов гликозилирования).

[0315] Молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие варианты аминокислотных последовательностей анти–IgE антитела, получают различными способами, известными специалистам. Эти способы включают, без ограничений, выделение из природного источника (в случае природных вариантов аминокислотных последовательностей) или получение путем олигонуклеотид–опосредованного (или сайт–специфического) мутагенеза, ПЦР–мутагенеза и кассетного мутагенеза ранее полученного варианта или инвариантной версии антител (например, анти–TREM2 антител по настоящему изобретению) или фрагментов антител.

(9) Другие модификации антител

[0316] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, или фрагменты антител могут быть дополнительно модифицированы таким образом, чтобы они содержали небелковые фрагменты, известные специалистам и являющиеся легкодоступными, или содержали разные типы конъюгатов лекарственных средств, известных специалистам и являющихся легкодоступными. Предпочтительно, фрагменты, пригодные для дериватизации антител, представляют собой водорастворимые полимеры.

Неограничивающие примеры водорастворимых полимеров включают, без ограничений, полиэтиленгликоль (ПЭГ), сополимеры этиленгликоля/пропиленгликоля, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, поли–1,3–диоксолан, поли–1,3,6–триоксан, сополимер этилена/малеинового ангидрида, полиаминокислоты (гомополимеры или статистические сополимеры), и декстран или поли(н–винилпирролидон)полиэтиленгликоль, гомополимеры полипропиленгликоля, сополимеры полипропиленоксида/этиленоксида, полиоксиэтилированные полиолы (например, глицерин), поливиниловый спирт, и их смеси. Полиэтиленгликоль–пропионовый альдегид может обладать преимуществом в производстве благодаря своей стабильности в воде. Полимер может иметь любой молекулярный вес, и может быть разветвленным или неразветвленным. Число полимеров, присоединенных к антителу, может меняться, и в случае присоединения более чем одного полимера, они могут быть одинаковыми или разными молекулами. В общем, число и/или тип полимеров, используемых для дериватизации, может быть определено, исходя из соображений, включающих, без ограничений, конкретные свойства или функции антитела, которые должны быть улучшены, будет ли производное антитела использоваться в терапии в определенных условиях и т.д. Такие методики и другие пригодные рецептуры раскрыты в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Alfonso Gennaro, Ed., Philadelphia College of Pharmacy and Science (2000).

[0317] Конъюгация с лекарственным средством включаент сочетание биологически активной цитотоксической (противораковой) полезной нагрузки или лекарственного средства с антителом, которое специфически нацелено на определенный опухолевый маркер (например, белок, который, идеально, присутствует только в или на опухолевых клетках). Антитела находят эти белки в организме и присоединяются к поверхности раковых клеток. Биохимическая реакция между антителом и белком–мишенью (антигеном) инициирует сигнал в опухолевой клетке, которая затем поглощает или интернализует антитело вместе с цитотоксином. После интернализации ADC (конъюгат антитело–лекарственное средство), цитотоксическое лекарственной средство высвобождается и уничтожает рак. Благодаря такому нацеливанию лекарственное средство, идеально, имеет более низкие побочны эффекты и создает более широкое терапевтическое окно, чем другие химиотерапевтические агенты. Технические основы конъюгации антител раскрыты и известны специалистам (см., например, Jane de Lartigue, OncLive July 5, 2012; ADC Review on antibody–drug conjugates; и Ducry et al., (2010). *Bioconjugate Chemistry* 21 (1): 5–13).

Анализы связывания и другие анализы

[0318] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть протестированы на антигенсвязывающую активность, например, известными способами, такими как ИФА, вестерн–блоттинг и т.д.

[0319] В некоторых вариантах осуществления, конкурентные анализы могут быть использованы для идентификации антитела, которое конкурирует с любым из антител,

перечисленных в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 4A–4D, 5A–5D, 6** и **7**, или выбранных из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90, за связывание с TREM2. В некоторых вариантах осуществления, такое конкурирующее антитело связывается с тем же эпитопом (например, линейным или конформационным эпитопом), который связывается любым из антител, перечисленных в Таблицах **2A–2C, 3A–3C, 4A–4D, 5A–5D, 6** и **7**, или выбранных из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90. Детальное описание типичных методов картирования эпитопа, с которым связывается антитело, приведено Morris (1996) “Epitope Mapping Protocols”, в *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ).

[0320] В типичном примере конкурентного анализа, иммобилизованный TREM2 или клетки, экспрессирующие TREM2 на клеточной поверхности, инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, которое связывается с TREM2 (например, человеческое или принадлежащее не являющимуся человеком примату), и второе немеченое антитело, которое тестируют на его способность конкурировать с первым антителом за связывание с TREM2. Второе антитело может присутствовать в супернатанте гибридомы. В качестве контроля, иммобилизованный TREM2 или клетки, экспрессирующие TREM2, инкубируют в растворе, содержащем первое меченое антитело, но не второе немеченое антитело. После инкубации в условиях, пермиссивных для связывания первого антитела с TREM2, удаляют избыток несвязанного антитела и количество измеряют метки, связанной с иммобилизованным TREM2 или клетками, экспрессирующими TREM2. Если количество метки, связанной с иммобилизованным

TREM2 или клетками, экспрессирующими TREM2, существенно снижено в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом, то это указывает, что второе антитело конкурирует с первым антителом за связывание с TREM2. См. Harlow and Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch,14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY).

Нуклеиновые кислоты, векторы, и клетки–хозяева

[0321] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть получены с использованием рекомбинантных методов и композиций, например, как описано в патенте США № 4816567. В некоторых вариантах осуществления, предусматриваются выделенные нуклеиновые кислоты, имеющие нуклеотидную последовательность, кодирующую любое из анти–TREM2 антител по настоящему изобретению. Такие нуклеиновы кислоты могут кодировать аминокислотную последовательность, содержащую VL и/или аминокислотную последовательность, содержащую VH анти–TREM2 антитела (например, легкую и/или тяжелую цепи антитела). В некоторых вариантах осуществления, предусматриваются один или несколько векторов (например, экспрессионных векторов), содержащих такие нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления, также предусматривается клетка–хозяин, содержащая такую нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления, клетка–хозяин содержит (например, была трансдуцирована): (1) вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VL антитела, и аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела, или (2) первый вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VL антитела, и второй вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, которая кодирует аминокислотную последовательность, содержащую VH антитела. В некоторых вариантах осуществления, клетка–хозяин является эукариотической, например, клеткой яичника китайского хомячка (CHO) или лимфоидной клеткой (например, клеткой Y0, NS0, Sp20). Клетки–хозяева по настоящему изобретению также включают, без ограничений, выделенные клетки, клетки, культивируемые *in vitro*, и клетки, культивируемые *ex vivo*.

[0322] Предусматриваются способы получения анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, способ включает культивирование клетки–хозяина по настоящему изобретению, содержащей нуклеиновую кислоту, кодирующую анти–TREM2 антитело, в условиях пригодных для экспрессии антитела. В некоторых вариантах осуществления, антитело затем выделяют из клетки–хозяина (или культуральной среды клетки–хозяина).

[0323] Для рекомбинантного продуцирования анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению, нуклеиновую кислоту, кодирующую анти–TREM2 антитело, выделяют и вставляют в один или несколько векторов для дальнейшего клонирования и/или экспрессии в клетке–хозяине. Такие нуклеиновые кислота могут быть легко выделены и сиквенированы с использованием обычных процедур (например, путем

использования олигонуклеотидных зондов, способных к специфическому связыванию с генами, кодирующими тяжелую и легкую цепи антитела).

[0324] Пригодные векторы, содержащие последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую любые из анти–TREM2 антител по настоящему изобретению, или полипептиды их фрагментов (включая антитела), описанные в настоящем документе, включают, без ограничений, клонирующие векторы и экспрессионные векторы. Пригодные клонирующие векторы могут быть сконструированы в соответствии со стандартными методиками, или могут быть выбраны из большого числа клонирующих векторов, известных из уровня техники. Хотя выбранный клонирующий вектор может меняться в зависимости от клетки–хозяина, предназначенной для использования, пригодные клонирующие векторы, как правило, обладают способностью к саморепликации, могут иметь одну мишень для конкретной эндонуклеазы рестрикции, и/или могут нести гены маркера, который может быть использован при выборе клонов, содержащих вектор. Пригодные примеры включают плазмиды и бактериальные вирусы, например, pUC18, pUC19, Bluescript (например, pBS SK+) и его производные, mpl8, mpl9, pBR322, пMB9, ColE1, pCR1, RP4, фаговые ДНК, и челночные векторы, такие как pSA3 и pAT28. Эти и многие другие клонирующие векторы доступны от коммерческих поставщиков, таких как BioRad, Strategene и Invitrogen.

[0325] Экспрессионные векторы, как правило, представляют собой реплицируемые полинуклеотидные конструкты, которые содержат нуклеиновую кислоту по настоящему изобретению. Экспрессионный вектор может реплицироваться в клетках–хозяевах в виде эписом или как интегральная часть хромосомальной ДНК. Пригодные экспрессионные векторы включают, без ограничений, плазмиды, вирусные векторы, включая аденовирусы, аденоассоциированнiе вирусы, ретровирусы, космиді, и экспрессионный вектор(ы), раскрытый в публикации PCT № WO 87/04462. Компоненты векторов могут, как правило, включать, без ограничений, что–то одно или несколько из следующих: сигнальную последовательность; точку начала репликации; один или несколько маркерніх генов; пригодные контрольные элементы транскрипции (такие как промоторы, энхансеры и терминатор). Для экспрессии (т.е., трансляции) также обычно требуется один или несколько контрольных элементов трансляции, таких как сайты связывания рибосом, сайты инициации трансляции, и стоп–кодоны.

[0326] Векторы, содержащие нуклеиновые кислоты, представляющие интерес, могут быть введены в клетку–хозяина любыми из ряда пригодных средств, включая электропорацию, трансфекцию с использованием хлорида кальция, хлорида рубидия, фосфата кальция, DEAE–декстрана, или других веществ; бомбардировку микрочастицами; липофекцию; и инфекцию (например, в случаях, когда вектор представляет собой инфекционный агент, такой как вирус осповакцины). Выбор векторов для введения или полинуклеотидов будет часто зависеть от особенностей клетки–хозяина. В некоторых вариантах осуществления, вектор содержит нуклеиновую кислоту, содержащую одну или несколько аминокислотных последовательностей, кодирующих анти–TREM2 антитело по

настоящему изобретению.

[0327] Пригодные клетки–хозяева для клонирования или экспрессии кодирующих антитело векторов включают прокариотические или эукариотические клетки. Например, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут продуцироваться в бактериях, в частности, когда гликозилирование и эффекторная функция Fc не требуются. Для экспрессии фрагментов антител и полипептидов в бактериях (например, патенты США №№ 5648237, 5789199 и 5840523; и Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245–254, описывающие экспрессию фрагментов антител в *E. coli*). После экспрессии, антитело может быть выделено из пасты бактериальных клеток в растворимой фракции и может быть дополнительно очищено.

[0328] В дополнение к прокариотам, эукариотические микроорганизмы, такие как нитчатые грибы или дрожжи, также являются пригодными хозяевами для клонирования или экспрессии кодирующих антитело векторов, включая штаммы грибов и дрожжей с "гуманизированными" путями гликозилирования, приводящими к продуцированию антитела с частично или полностью человеческим характером гликозилирования (например, Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409–1414 (2004); и Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210–215 (2006)).

[0329] ПригодныЕ клетки–хозяева для экспрессии гликозилированного антитела также могут быть получены из многоклеточных организмов (беспозвоночных и позвоночных). Примеры клеток беспозвоночных включают клетки растений и насекомых. Были идентифицированы многочисленные бакуловирусные штаммы, которые могут быть использованы в сочетании с клетками насекомых, в частности, для трансфекции клеток *Spodoptera frugiperda*. Растительные клеточные культуры также могут быть использованы в качестве хозяев (например, патенты США №№ 5959177, 6040498, 6420548, 7125978 и 6417429, описывающие технологи. PLANTIBODIES™ продуцирования антител в трансгенных растениях).

[0330] Клетки позвоночных также могут быть использованы в качестве хозяев. Например, могут быть пригодны клеточные линии млекопитающих, адаптированные для выращивания в суспензии. Другими примерами пригодных линий клеток–хозяев млекопитающих являются линия почек обезьян CV1, трансформированная SV40 (COS–7); линия почек человеческого эмбриона (293 или клетки 293, как описано, например, в Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)); клетки почек детенышей хомячков (BHK); клетки Сертоли мыши (клетки TM4, как описано, например, в Mather, *Biol. Reprod.* 23:243–251 (1980)); клетки почек обезьян (CV1); клетки почек африканских зеленых мартышек (VERO–76); клетки карциномы шейки матки человека (HELA); клетки почек собаки (MDCK; клетки печени серой крысы (buffalo rat) (BRL 3A); клетки легкого человека (W138); клетки печени человека (Hep G2); опухоль молочной железы мыши (MMT 060562); клетки TRI, как описано, например, в Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44–68 (1982); клетки MRC 5; и клетки FS4. Другие пригодные линии клеток–хозяев млекопитающих включают клетки яичника китайского хомячка (CHO), включая клетки

DHFR– CHO (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980)); и клеточные линии миеломы, такие как Y0, NS0 и Sp2/0. Обзор некоторых линий клеток–хозяев млекопитающих, пригодных для продукции антител, приведен, например, Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255–268 (2003).

Фармацевтические композиции

[0331] Анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть включены в состав различных рецептур для терапевтического введения путем объединения антител с пригодными фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, и могут быть приготовлены в виде препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме. Примеры таких композиций включают, без ограничений, таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, лекарстваенные формы для ингаляции, гели, микросферы, и аэрозоли. Фармацевтические композиции могут включать, в зависимости от желательной рецептуры, фармацевтически приемлемые нетоксичные носители или разбавители, которые представляют собой среды, широко применяемые при составлении фармацевтических композиций для введения животным или людям. Разбавитель выбирают таким образом, чтобы не повлиять на биологическую активность комбинации. Примеры таких разбавителей включают, без ограничений, дистиллированную воду, забуференную воду, физиологический раствор, PBS (фосфатно–солевой буфер), раствор Рингера, раствор декстрозы, и раствор Хэнкса. Фармацевтическая композиция или состав по настоящему изобретению может дополнительно включать другие носители, адъюванты, или нетоксичные, нетерапевтические, неиммуногенные стабилизаторы, эксципиенты и т.п. Композиции могут также включать дополнительные вещества для приближения к физиологическим условиям, такие как средства регулировки pH и буферные агенты, средства регулировки токсичности, смачивающие агенты и детергенты.

[0332] Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может также включать любые из различных стабилизирующих агентов, такие как антиоксидант, например. В тех случаях, когда фармацевтическая композиция включает полипептид, полипептид может быть закомплексован с различными хорошо известными соединениями, которые увеличивают *in vivo* стабильность полипептида, или иначе улучшают его фармакологические свойства (например, увеличивают период полувыведения полипептида, снижают его токсичность, и повышают растворимость или поглощение). Примеры таких модификаций или комплексообразующих агентов включают, без ограничений, сульфат, глюконат, цитрат и фосфат. Полипептиды композиции также могут быть закомплексованы с молекулами, которые повышают их характеристики *in vivo*. Такие молекулы включают, без ограничений, углеводы, полиамины, аминокислоты, другие пептиды, ионы (например, натрий, калий, кальций, магний, марганец), и липиды.

[0333] Дополнительные примеры композиций, пригодных для различных типов

введения, приведены в Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985). Краткий обзор способов доставки лекарственных средств приведен в Langer, *Science* 249:1527–1533 (1990).

[0334] Для перорального введения, активный ингредиент может быть введен в твердых лекарственных формах, таких как капсулы, таблетки и порошки, или в жидких лекарственных формах, таких как эликсиры, сиропы и суспензии. Активный компонент(ы) может быть инкапсулирован в желатиновые капсулы вместе с неактивными ингредиентами и порошкообразными носителями, такими как глюкоза, лактоза, сахароза, маннит, крахмал, целлюлоза или производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота, натрия сахарин, тальк, карбонат магния. Примерами дополнительных неактивных ингредиентов, которые могут быть добавлены для обеспечения желательной окраски, вкуса, стабильности, буферной способности, дисперсности или других известных желательных характеристик, являются красная окись железа, силикагель, лаурилсульфат натрия, диоксид титана, и пищевая белая краска. Аналогичные разбавители могут быть использованы для изготовления прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены в виде продуктов с замедленным высвобождением для обеспечения непрерывное высвобождение лекарственного средства на протяжении нескольких часов. Прессованные таблетки могут иметь покрытие из сахара или пленочное покрытие для маскировки какого–либо неприятного вкуса и защиты таблетки от атмосферы, или энтеросолюбильное покрытие для селективного распада в желудочно–кишечном тракте. Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать красящие и вкусовые вещества для повышения степени приемлемости для пациентов.

[0335] Композиции, пригодные для парентерального введения, включают водные и неводные, изотонические стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, и растворенные вещества, обеспечивающие изотоность композиции с кровью предполагаемого реципиента, и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты, солюбилизаторы, загустители, стабилизаторы и консерванты.

[0336] Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, предпочтительно являются высокочистыми и по существу не содержат потенциально вредных загрязнителей (например, соответствуют по квалификации по меньшей мере национальным нормативам для пищевых продуктов (National Food, NF), как правило, имеют квалификацию по меньшей мере ч.д.а., и более типично, имеют квалификацию по меньшей мере для фармацевтических продуктов). Кроме того, композиции, предназначенные для использования *in vivo*, являются обычно стерильными. В той степени, в которой данное соединение должно быть синтезировано перед использованием, полученный продукт типично по существу не содержит каких–либо потенциально токсичных агентов, в частности, каких–либо эндотоксинов, которые могут присутствовать во время процесса синтеза или очистки. Композиции для парентерального

(parental) введения также являются стерильными, по существу изотоническими и изготавливаются в условиях, соответствующих требованиям надлежащей производственной практике (GMP).

[0337] Композиции могут быть оптимизированы для удерживания и стабилизации в головном мозгу или центральной нервной системе. В тех случаях, когда агент вводят в краниальный компартмент, желательно, чтобы агент удерживался в компартменте, и не диффундировал или иначе перемещался через гематоэнцефалический барьер. Методы стабилизации включают сшивание, мультимеризацию или связывание с такими группами, как полиэтиленгликоль, полиакриламид, нейтральные белковые носители и т.д. для обеспечения увеличения молекулярного веса.

[0338] Другие стратегии увеличения удерживания включают захват антитела, такого как анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, в биодеградируемом или биоэродируемом имплантате. Скорость высвобождения терапевтически активного агента контролируется скоростью транспорта через полимерную матрицу, и биодеградации имплантата. Транспорт лекарственного средства через полимерный барьер будет также зависеть от растворимости соединения, гидрофильности полимера, степени сшивки полимера, расширения полимера при абсорбции воды для увеличения проницаемости полимерного барьера для лекарственного средства, геометрии имплантата и т.п. Имплантаты имеют размеры, соизмеримые с размерами и формой области, выбранной для имплантации. Имплантаты могут быть частицами, листами, пластырями, накладками, волокнами, микрокапсулами и т.п., и могут иметь любой размер или форму, совместимые с выбранным местом введения.

[0339] Имплантаты могут быть монолитными, т.е. имеющими гомогенное распределение активного агента в полимерной матрице, или инкапсулированными, когда резервуар активного агента инкапсулирован полимерной матрицей. Выбор используемой полимерной композиции будет меняться в зависимости от места введения, желательного периода лечения, переносимости пациентом, характер болезни, лечение которой должно проводиться и т.п. Характеристики полимеров будут включать биодеградируемость в месте имплантации, совместимость с агентом, представляющим интерес, простоту инкапсулирования, период полувыведения в физиологической среде.

[0340] Биодеградируемые полимерные композиции, пригодные для использования, могут быть органическими сложными эфирами или простыми эфирами, которые при деградации дают физиологически приемлемые продукты деградации, включая мономеры. Могут найти применение ангидриды, амиды, сложные ортоэфиры и т.п., сами по себе или в комбинации с другими мономерами. Полимеры будут конденсационными полимерами. Полимеры могут быть сшитыми или несшитыми. Особый интерес представляют полимеры оксиалифатических карбоновых кислот, будь то гомо– или сополимеры, и полисахариды. Сложные полиэфиры, представляющие интерес, включают полимеры D–молочной кислоты, L–молочной кислоты, рацемической молочной кислоты, гликолевой кислоты, поликапролактон, и их комбинации. При использовании L–лактата или D–

лактата получают медленно биодеградирующий полимер, тогда как для рацемата деградация существенно усиливается. Сополимеры гликолевой и молочнлй кислот представляют особенный интерес, при этом скорость биодеградации контролируется соотношением гликолевой и молочной кислот. Наиболее быстро деградирующий сополимер содержит примерно равные количества гликолевой и молочной кислот, тогда как любой гомополимер является более устойчивым к деградации. Соотношение гликолевой кислоты и молочной кислоты будет также влиять на хрупкость имплантата, при этом более гибкий имплантат является желательным при больших геометрических размерах. Полисахаридами, представляющими интерес, являются альгинат кальция и функционализированные целлюлозы, в частности сложные эфиры карбоксиметилцеллюлозы, характеризующиеся нерастворимостью в воде, с молекулярным весом от примерно 5 кДа до 500 кДа и т.д. Биодеградируемые гидрогели могут также быть использованы в имплантатах по настоящему изобретению. Гидрогели типично представляют собой сополимерный материал, характеризующийся способностью поглощать жидкость. Типичные примеры биодеградируемых гидрогелей, которые могут быть использованы, описаны Heller в: Hydrogels in Medicine and Pharmacy, N. A. Peppes ed., Vol. III, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1987, pp 137–149.

Фармацевтические дозировки

[0341] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению, могут быть введены индивидууму, нуждающемуся в лечении анти–TREM2 антителом, предпочтительно, человеку, в соответствии с известными способами, такими как внутривенное введение в виде болюса или путем непрерывной инфузии на протяжении некоторого периода времени, внутримышечным, интраперитонеальным, интрацереброспинальным, интракраниальным, интраспинальным, подкожным, внутрисуставным, интрасиновиальным, интратекальным, пероральным, местным путями, или ингаляцией.

[0342] Дозировки и желательные концентрации лекарственных средств в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут меняться в зависимости от конкретного предполагаемого применения. Определение соответствующей дозировки или пути введения не выходит за пределы квалификации рядового специалиста. Эксперименты на животных обеспечивают надежное руководство для определения эффективных доз для лечения людей. Межвидовые коэффициенты пересчета эффективных доз могут быть применяться в соответствии с принципами, описанными в Mordenti, J. and Chappell, W. “The Use of Interspecies Scaling in Toxicokinetics”, в: *Toxicokinetics and New Drug Development*, Yacobi et al., Eds, Pergamon Press, New York 1989, pp.42–46.

[0343] Для *in vivo* введения любых анти–TREM2 антител по настоящему изобретению, нормальные величины дозировок могут меняться от примерно 10 нг/кг до примерно 100 мг/кг веса тела индивидуума или больше в день, предпочтительно, от примерно 1 мг/кг/день до 10 мг/кг/день, в зависимости от пути введения. Для повторного

введения на протяжении нескольких дней или дольше, в зависимости от тяжести болезни, расстройства или состояния, требующих лечения, лечение проводится до достижения желательного подавления симптомов.

[0344] Типичный пример схемы введения может включать введение начальной дозы анти–TREM2 антитела, равной примерно 2 мг/кг, с последующей еженедельной поддерживающей дозой около 1 мг/кг раз в две недели. Другие схемы введения могут быть пригодными, в зависимости от характера ослабления фармакокинетического эффекта, достижение которого врач считает желательным. Например, в настоящем документе предусматривается введение индивидууму от одной до двадцати одной дозы в неделю. В некоторых вариантах осуществления, могут быть использованы дозы в диапазоне значений от примерно 3 мкг/кг до примерно 2 мг/кг (такие как примерно 3 мкг/кг, примерно 10 мкг/кг, примерно 30 мкг/кг, примерно 100 мкг/кг, примерно 300 мкг/кг, примерно 1 мг/кг, и примерно 2/ мг/кг). В некоторых вариантах осуществления, частота введения доз составляет три раза в день, два раза в день, раз в день, раз в два дня, раз в неделю, раз в две недели, раз в четыре недели, раз в пять недель, раз в шесть недель, раз в семь недель, раз в восемь недель, раз в девять недель, раз в десять недель, или раз в месяц, раз в два месяца, раз в три месяца, или больше. Прогресс терапии легко контролируется обычными методами и анализами. Схема введения, включая вводимое анти–TREM2 антитело, может меняться со временем независимо от используемой дозы.

[0345] Дозировки для конкретного анти–TREM2 антитела могут быть определены эмпирически на индивидуумах, которые получают одно или несколько введений анти–TREM2 антитела. Индивидуумы получают возрастающие дозы анти–TREM2 антитела. Для оценки эффективности анти–TREM2 антитела, может контролироваться какой–либо клинический симптом любых болезней, расстройств или состояний по настоящему изобретению (например, деменция, лобно–височная деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Насу–Хакола и рассеянный склероз).

[0346] Введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может быть непрерывным или прерывистым, в зависимости, например, от физиологического состояния реципиента, от того, является ли цель введения терапевтической или профилактической, и других факторов, известных профессионалам. Введение анти–TREM2 антитела может быть по существу непрерывным на протяжении предварительно выбранного периода времени или может быть серией доз, вводимых с промежутками.

[0347] Рекомендации, касающиеся конкретных дозировок и способов доставки, приведены в литературе; см., например, патенты США №№ 4657760; 5206344; или 5225212. Настоящее изобретение предусматривает, что разные композиции будут эффективными при разных видах лечения и разных расстройствах, и что введение, предназначенное для лечения определенного органа или ткани, может потребовать доставки способом, отличающимся от используемого для другого органа или ткани. Кроме того, дозировки могут быть введены посредством одного или нескольких отдельных введений, или путем непрерывной инфузии. Для повторного введения на

протяжении нескольких дней или более длительного периода времени, в зависимости от состояния, лечение проводится до достижения желательного подавления симптомов болезни. Однако могут быть полезны другие схемы введения. Прогресс такой терапии легко контролируется обычными методами и анализами.

Терапевтическое применение

[0348] Как раскрыто в настоящем документе, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть использованы для предотвращения, снижения риска или лечения деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, смешанной деменции, болезни Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалии, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, заболевания из группы таупатий, болезни Насу–Хакола, инсульта, острой травмы, хронической травмы, нарушения познавательной способности, потери памяти, волчанки, острого и хронического колита, ревматоидного артрита, заживления ран, болезни Крона, воспалительной болезни кишечника, неспецифического язвенного колита, ожирения, малярии, эссенциального тремора, волчанки центральной нервной системы, болезни Бехчета, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, мультисистемной атрофии, синдрома Шая–Дрейджера, прогрессирующего надъядерного паралича, кортикобазальной ганглионарной дегенерации, острого рассеянного энцефаломиелита, гранулематозного расстройства, саркоидоза, болезней старения, эпилептических припадков, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, возрастной макулярной дегенерации, глаукомы, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, инфекции дыхательных путей, сепсиса, глазной инфекции, системной инфекции, волчанки, артрита, рассеянного склероза, низкой плотности костной ткани, остеопороза, остеогенеза, остеопетрозного заболевания, деформирующего остита, рака, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, эндометриального рака, рака почки, почечноклеточного рака, рака почечной лоханки, лейкоза, рака легкого, меланомы, неходжкинской лимфомы, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака яичника, фибросаркомы, острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), острого миелолейкоза (ОМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), множественной миеломы, истинной красной полицитемии, эссенциального тромбоцитоза, первичного или идиопатического миелофиброза, первичного или идиопатического миелосклероза, опухолей миелоидного происхождения, опухолей, экспрессирующих TREM2, рака щитовидной железы, инфекций, герпеса ЦНС, паразитарных инфекций, трипаносомной инфекции, инфекции Trypanosoma cruzi, инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, инфекции *Leishmania donovani*, инфекции *Streptococcus* группы B, инфекции *Campylobacter jejuni*, инфекции *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и/или палочки Пфайффера (Haemophilus influenza). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела представляют собой агонистические антитела.

[0349] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение

предусматривает способы предотвращения, снижения риска или лечения индивидуум с деменцией, лобно–височной деменцией, болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией, смешанной деменцией, болезнью Крейтцфельда–Якоба, нормотензивной гидроцефалией, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Гентингтона, заболеванием из группы таупатий, болезнью Насу–Хакола, инсультом, острой травмой, хронической травмой, нарушением познавательной способности, потерей памяти, волчанкой, острым и хроническим колитом, ревматоидным артритом, заживлением ран, болезнью Крона, воспалительной болезнью кишечника, неспецифическим язвенным колитом, ожирением, малярией, эссенциальным тремором, волчанкой центральной нервной системы, болезнью Бехчета, болезнью Паркинсона, деменцией с тельцами Леви, мультисистемной атрофией, синдромом Шая–Дрейджера, прогрессирующим надъядерным параличом, кортикобазальной ганглионарной дегенерацией, острым рассеянным энцефаломиелитом, гранулематозными расстройствами, саркоидозом, болезнями старения, эпилептическими припадками, повреждением спинного мозга, травматическим повреждением головного мозга, возрастной макулярной дегенерацией, глаукомой, пигментным ретинитом, дегенерацией сетчатки, инфекцией дыхательных путей, сепсисом, глазной инфекцией, системной инфекцией, волчанкой, артритом, рассеянным склерозом, низкой плотностью костной ткани, остеопорозом, остеогенезом, остеопетрозным заболеванием, деформирующим оститом, раком, раком мочевого пузыря, раком головного мозга, раком молочной железы, раком толстой кишки, раком прямой кишки, эндометриальным раком, раком почки, почечноклеточным раком, раком почечной лоханки, лейкозом, раком легкого, меланомой, неходжкинской лимфомой, раком поджелудочной железы, раком простаты, раком яичника, фибросаркомой, острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), острым миелолейкозом (ОМЛ), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), множественной миеломой, истинной красной полицитемией, эссенциальным тромбоцитозом, первичным или идиопатическим миелофиброзом, первичным или идиопатическим миелосклерозом, опухолями миелоидного происхождения, опухолями, экспрессирующими TREM2, раком щитовидной железы, инфекциями, герпесом ЦНС, паразитарными инфекциями, трипаносомной инфекцией, инфекцией Trypanosoma cruzi, инфекцией *Pseudomonas aeruginosa*, инфекцией *Leishmania donovani*, инфекцией *Streptococcus* группы B, инфекцией *Campylobacter jejuni*, инфекцией *Neisseria meningiditis*, ВИЧ типа I, и палочкой Пфайффера (Haemophilus influenza), путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного антитела, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, и/или другой стандартной или исследовательской противораковой терапией. В некоторых вариантах осуществления, антитело, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело,

которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, выбирают из анти–PD–L1 антитела, анти–CTLA–4 антитела, анти–PD–L2 антитела, анти–PD–1 антитела, анти–B7–H3 антитела, анти–B7–H4 антитела, и анти–HVEM антитела, антитела против B– и T–лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), антитела против ингибиторного рецептора киллера (KIR), анти–GAL9 антитела, анти–TIM3 антитела, анти–A2AR антитела, анти–LAG–3 антитела, антифосфатидилсеринового антитела, анти–CD27 антитела, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, стандартная или исследовательская противораковая терапия представляет собой одну или несколько терапий, выбранных из лучевой терапии, цитотоксической химиотерапии, таргетной терапии, гормональной терапии, иматиниба (гливек (Gleevec®)), трастузумаба (герцептин (Herceptin®)), бевацизумаба (авастин (Avastin®)), офатумумаба (арзерра (Arzerra®)), ритуксимаба (ритуксан (Rituxan®), (мабтера (MabThera®), Zytux®), криотерапии, абляции, радиочастотной абляции, адоптивного клеточного переноса (ACT), переноса химерного антигенного рецептора T–клеток (CAR–T), вакцинотерапии и цитокиновой терапии. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного антитела, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином, вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином, выбирают из анти–CCL2 антитела, анти–CSF–1 антитела, анти–IL–2 антитела, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного агонистического антитела, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно агонистическое антитело, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки, вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно агонистическое антитело, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки, выбирают из агонистического анти–CD40 антитела, агонистического анти–OX40 антитела, агонистического анти–ICOS антитела, агонистического анти–CD28 антитела, агонистического анти–CD137/4–1BB антитела, агонистического анти–CD27 антитела, агонистического антитела против глюкокортикоид–индуцируемого TNFR–родственного белка GITR, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного стимулирующего цитокина. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один стимулирующий цитокин вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один стимулирующий цитокин выбирают из TNF–α, IL–10, IL–6, IL–8, CRP, членов семейств хемокинового белка TGF–бета, члена семейства IL20, IL–33, LIF, OSM, CNTF, TGF–бета, IL–11, IL–12, IL–17, IL–8,

IL–23, IFN–α, IFN–β, IL–2, IL–18, GM–CSF, G–CSF, и любой их комбинации.

[0350] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с болезнью Альцгеймера путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело повышает экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как IL–1β, TNF–α, YM–1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело снижает экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как FLT1, OPN, CSF–1, CD11c, AXL, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело снижает уровни пептида Abeta у индивидуума (например, в головном мозге индивидуума). В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело увеличивает число $CD11b^+$ микроглиальных клеток в головном мозгу индивидуума. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело повышает память у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело уменьшает нарушение познавательной способности у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело повышает моторную координацию у индивидуума.

[0351] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы повышения памяти, снижения нарушений познавательной способности, или обоих, у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0352] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы повышения моторной координации у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0353] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы снижения уровней пептида Abeta у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0354] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает methods увеличения числа $CD11b^+$ микроглиальных клеток у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0355] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы повышения уровней одного или нескольких из FLT1, OPNCSF1, CD11c и AXL у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0356] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению may повышает экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как IL–1β, TNF–α, YM–1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с экспрессией одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как IL–1β, TNF–α, YM–1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению повышает экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как IL–1β, TNF–α, YM–1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с экспрессией одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как IL–1β, TNF–α, YM–1, CD86, CCL2, CCL3, CCL5, CCR2, CXCL10, Gata3, Rorc, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело.

[0357] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может снижать экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как FLT1, OPN, CSF–1, CD11c, AXL, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере

50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с экспрессией одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как FLT1, OPN, CSF–1, CD11c, AXL, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению снижает экспрессию одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как FLT1, OPN, CSF–1, CD11c, AXL, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с экспрессией одного или нескольких воспалительных медиаторов, таких как FLT1, OPN, CSF–1, CD11c, AXL, и любой их комбинации, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело.

[0358] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может модулировать экспрессию одной или нескольких микроглий типа стадии 2, связанных с маркерами нейродегенеративных заболеваний (DAM), такими как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в одной или нескольких клетках индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%,

например, по сравнению с экспрессией одного или нескольких маркеров DAM, таких как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. См. Keren–Shaul et al. Cell 169:1276–1290 (2017), которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению модулирует экспрессию одного или нескольких маркеров DAM, таких как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в одной или нескольких клетках индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с экспрессией одно или нескольких маркеров DAM, таких как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Cst7. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Ccl6. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Itgax. В некоторых вариантах осуществления, модулирование представляет собой повышенную экспрессию.

[0359] В настоящем документе дополнительно предусматриваются способы определения того, является ли индивидуум отвечающим или не отвечающим на лечение анти–TREM2 антителом, которые включают стадии: (a) измерения уровней одной или нескольких микроглий типа стадии 2, связанных с маркерами нейродегенеративного заболевания (DAM), такими как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в образце от индивидуума, взятом у указанного индивидуума до лечения, (b) измерения уровня одной или нескольких микроглий типа стадии 2 (Stage 2), связанных с маркерами нейродегенеративного заболевания (DAM), такими как Trem2, Cst7, Ctsl, Lpl, Cd9, Axl, Csf1, Ccl6, Itgax, Clec7a, Lilrb4, Timp2, и любая их комбинация, в образце от индивидуума, взятом у указанного индивидуума в момент времени после первого сеанса лечения (after first treatment), и (c) сравнения уровней, измеренных на стадии ii), с уровнями, измеренными на стадии i), при этом разница между указанными уровнями демонстрирует, является ли указанный индивидуум отвечающим или не отвечающим. В некоторых вариантах осуществления, разница между указанными уровнями представляет собой увеличение и демонстрирует, что указанный индивидуум

является отвечающим. В некоторых вариантах осуществления, разница между указанными уровнями представляет собой снижение или отсутствие изменений и демонстрирует, что указанный индивидуум является не отвечающим. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Cst7. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Ccl6. В некоторых вариантах осуществления, маркер DAM представляет собой Itgax.

[0360] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может снижать уровни пептида Abeta в одной или нескольких клетках индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с уровнями пептида Abeta в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению снижает уровни пептида Abeta в одной или нескольких клетках индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с уровнями пептида Abeta в одной или нескольких клетках соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело.

[0361] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может повышать память индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере

110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с памятью соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению повышает память индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с памятью соответствующего индивидуума, не получающего анти–TREM2 антитело.

[0362] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может снижать нарушение познавательной способности у индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с нарушением познавательной способности у соответствующего индивидуума, не получающего лечения анти–TREM2 антителом. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению уменьшает нарушение познавательной способности индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по

меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с нарушением познавательной способности у соответствующего индивидуума, не получающего лечения анти–TREM2 антителом.

[0363] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению может повышать моторную координацию у индивидуума на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 110%, по меньшей мере 115%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 125%, по меньшей мере 130%, по меньшей мере 135%, по меньшей мере 140%, по меньшей мере 145%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 160%, по меньшей мере 170%, по меньшей мере 180%, по меньшей мере 190%, или по меньшей мере 200%, например, по сравнению с моторной координацией у соответствующего индивидуума, не получающего лечения анти–TREM2 антителом. В других вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению повышает моторную координацию индивидуума в по меньшей мере 1,5 раза, по меньшей мере 1,6 раза, по меньшей мере 1,7 раза, по меньшей мере 1,8 раза, по меньшей мере 1,9 раза, по меньшей мере 2,0 раза, по меньшей мере 2,1 раза, по меньшей мере 2,15 раза, по меньшей мере 2,2 раза, по меньшей мере 2,25 раза, по меньшей мере 2,3 раза, по меньшей мере 2,35 раза, по меньшей мере 2,4 раза, по меньшей мере 2,45 раза, по меньшей мере 2,5 раза, по меньшей мере 2,55 раза, по меньшей мере 3,0 раза, по меньшей мере 3,5 раза, по меньшей мере 4,0 раза, по меньшей мере 4,5 раза, по меньшей мере 5,0 раз, по меньшей мере 5,5 раз, по меньшей мере 6,0 раз, по меньшей мере 6,5 раз, по меньшей мере 7,0 раз, по меньшей мере 7,5 раз, по меньшей мере 8,0 раз, по меньшей мере 8,5 раз, по меньшей мере 9,0 раз, по меньшей мере 9,5 раз, или по меньшей мере 10 раз, например, по сравнению с моторной координацией у соответствующего индивидуума, не получающего лечения анти–TREM2 антителом.

[0364] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способам повышения одной или нескольких активностей TREM2, индуцируемых связыванием одного или нескольких лигандов TREM2 с белком TREM2 у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. Другие аспекты настоящего изобретения относятся к способам индуцирования одной или нескольких активностей TREM2 у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. Может быть использован любой пригодный способ измерения активности TREM2, такой как клеточные анализы *in vitro* или *in vivo* модели по настоящему изобретению. Типичные примеры активности TREM2 включают, без ограничений, связывание TREM2 с DAP12; фосфорилирование

TREM2; фосфорилирование DAP12; активацию одной или нескольких тирозинкиназ, при этом, необязательно, одна или несколько тирозинкиназ включают киназу Syk, киназу ZAP70, или обе; активацию фосфатидилинозитол–3–киназы (PI3K); активацию протеинкиназы B (Akt); рекрутмент фосфолипазы C–гамма (PLC–гамма) к клеточной плазматической мембране, активацию PLC–гамма, или обоих; рекрутмент киназы dVav семейства TEC к клеточной плазматической мембране; активацию ядерного фактора–rB (NF–rB); ингибирование сигнализации MAPK; фосфорилирование линкера активации T–клеток (LAT), линкера активации B–клеток (LAB), или обоих; активацию IL–2–индуцируемой тирозинкиназы (Itk); преходящую активацию с последующим ингибированием одного или нескольких провоспалительных медиаторов, выбранных из IFN–a4, IFN–b, IL–1β, TNF–α, IL–10, IL–6, IL–8, CRP, членов семейств хемокинового белка TGF–бета, членов семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, TGF–beta, GM–CSF, IL–11, IL–12, IL–17, IL–18, IL–23, CXCL10, VEGF, CCL4, и MCP–1, при этом, необязательно, преходящая активация с последующим ингибированием происходит в одной или нескольких клетках, выбранных из макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, дендритных клеток, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, и микроглиальных клеток; фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK); повышенную экспрессию C–C рецептора хемокина 7 (CCR7) в одной или нескольких клетках, выбранных из макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, дендритных клеток, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, микроглии, микроглии M1, активированной микроглии M1, и микроглии M2, и любой их комбинации; индукцию хемотаксиса микроглиальных клеток по направлению к клеткам, экспрессирующим CCL19 и CCL21; нормализацию нарушенной TREM2/DAP12–зависимой генной экспрессии; рекрутмент Syk, ZAP70, или обоих в комплекс DAP12/TREM2; повышение активности одного или нескольких TREM2–зависимых генов, при этом, необязательно, один или несколько TREM2–зависимых генов включают факторы транскрипции ядерного фактора активированных T–клеток (NFAT); повышенное созревание дендритных клеток, моноцитов, микроглии, микроглии M1, активированной микроглии M1 и микроглии M2, макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, или любой их комбинации; повышенную способность дендритных клеток, моноцитов, микроглии, микроглии M1, активированной микроглии M1 и микроглии M2, макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, или любой их комбинации, индуцировать пролиферацию T–клеток; повышенную способность, нормализованную способность, или обе, дендритных клеток костномозгового происхождения индуцировать пролиферацию антигенспецифических T–клеток; индукцию продуцирования остеокластов, повышенной скорости остеокластогенеза, или обоих; повышенное выживание дендритных клеток, макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, моноцитов, остеокластов, клеток Лангеранса кожи, купферовых клеток, микроглии, микроглии M1,

активированной микроглии M1, и микроглии M2, или любой их комбинации; повышенную функцию дендритных клеток, макрофагов, макрофагов M1, активированных макрофагов M1, макрофагов M2, микроглии, микроглии M1, активированной микроглии M1 и микроглии M2, или любой их комбинации; модулирование фагоцитоза дендритными клетками, макрофагами, макрофагами M1, активированными макрофагами M1, макрофагами M2, моноцитами, микроглией, микроглией M1, активированной микроглией M1 и микроглией M2, или любой их комбинацией; индукцию одного или нескольких типов клиренса, выбранного из клиренса апоптозных нейронов, клиренса дебриса нервной ткани, клиренса дебриса не–нервной ткани, клиренса бактерий или других чужеродных тел, клиренса патогенных агентов, клиренса опухолевых клеток, или любой их комбинации, при этом, необязательно, патогенный агент выбирают из бета–амилоида или его фрагментов, тау–белка (Tau), IAPP, альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, иммуноглобулина легкой цепи AL, белка S–IBM, и продуктов трансляции, связанных с не–ATG повторами (RAN), включая дипептидные повторы (пептиды DPR), состоящие из глицина–аланина (GA), глицина–пролина (GP), глицина–аргинина (GR), пролина–аланина (PA), или пролина–аргинина (PR), антисмысловой РНК с экспансией повторов GGCCCC (G2C4); индукцию фагоцитоза чего–то одного или нескольких из апоптозных нейронов, дебриса нервной ткани, дебриса не–нервной ткани, бактерий, других инородных тел, патогенных агентов, опухолевых клеток, или любой их комбинации, при этом, необязательно, патогенный агент выбирают из бета–амилоида или его фрагментов, тау–белка (Tau), IAPP, альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, иммуноглобулина легкой цепи AL, белка S–IBM, и продуктов трансляции, связанных с не–ATG повторами (RAN), включая дипептидные повторы (пептиды DPR), состоящие из глицина–аланина (GA), глицина–пролина (GP), глицина–аргинина (GR), пролина–аланина (PA), или пролина–аргинина (PR), антисмысловой РНК с экспансией повторов GGCCCC (G2C4); повышенную экспрессию одной или нескольких стимулирующих молекул, выбранных из CD83, CD86 ГКГС класса II, CD40, и любой их комбинации, при этом, необязательно, CD40 экспрессируется на дендритных клетках, моноцитах, макрофагах, или любой их комбинации, и необязательно, дендритные клетки включают дендритные клетки костномозгового происхождения; пониженную секрецию одного или нескольких воспалительных медиаторов, при этом, необязательно, один или несколько воспалительных медиаторов выбирают из CD86, IFN–a4, IFN–b, IL–1β, TNF–α,

IL–10, IL–6, IL–8, CRP, членов семейств хемокинового белка TGF–бета, членов семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, TGF–бета, GM–CSF, IL–11, IL–12, IL–17, IL–18, IL–23, CXCL10, VEGF, CCL4, и MCP–1, и любой их комбинации; повышенную память; и сниженное нарушение познавательной способности.

[0365] Как раскрыто в настоящем документе, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть использованы для снижения клеточных уровней TREM2 на одной или нескольких клетках, включая, без ограничений, дендритные клетки, дендритные клетки костномозгового происхождения, моноциты, микроглию, макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, остеокласты, клетки Лангеранса кожи, и купферовы клетки и/или клеточные линии. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы снижения клеточных уровней TREM2 на одной или нескольких клетках у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, одну или несколько клеток выбирают из дендритных клеток, дендритных клеток костномозгового происхождения, моноцитов, микроглии, макрофагов, нейтрофилов, естественных киллерных клеток, остеокластов, клеток Лангеранса кожи и купферовых клеток, и любой их комбинации. Клеточные уровни TREM2 могут относиться к, без ограничений, уровням TREM2 клеточной поверхности, внутриклеточным уровням TREM2, и общим уровням TREM2. В некоторых вариантах осуществления, снижение клеточных уровней TREM2 включает снижение уровней TREM2 клеточной поверхности. В используемом в настоящем документе значении, уровни TREM2 клеточной поверхности могут быть измерены любыми *in vitro* клеточными анализами или пригодной *in vivo* моделью, описанными в настоящем документе или известными специалистам. В некоторых вариантах осуществления, снижение клеточных уровней TREM2 включает снижение внутриклеточных уровней TREM2. В используемом в настоящем документе значении, внутриклеточные уровни TREM2 могут быть измерены любыми *in vitro* клеточными анализами или пригодной *in vivo* моделью, описанными в настоящем документе или известными специалистам. В некоторых вариантах осуществления, снижение клеточных уровней TREM2 включает снижение общих уровней TREM2. В используемом в настоящем документе значении, общие уровни TREM2 могут быть измерены любыми *in vitro* клеточными анализами или пригодной *in vivo* моделью, описанными в настоящем документе или известными специалистам. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела индуцируют деградацию TREM2, расщепление TREM2, интернализацию TREM2, шеддинг (shedding) TREM2, и/или снижение экспрессии TREM2. В некоторых вариантах осуществления, клеточные уровни TREM2 измеряют на первичных клетках (например, дендритных клетках, дендритных клетках костномозгового происхождения, моноцитах, микроглии, и макрофагах) или на клеточных линиях с использованием *in vitro* клеточного анализа.

[0366] Как раскрыто в настоящем документе, анти–TREM2 антитела по

настоящему изобретению могут также использоваться для повышения памяти и/или снижения нарушений познавательной способности. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы повышения памяти и/или снижения нарушений познавательной способности у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0367] В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с заменой глутаминовой кислоты на стоп–кодон в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотный остаток 14 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с заменой глутамина на стоп–кодон в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотный остаток 33 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с заменой триптофана на стоп–кодон в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотный остаток 44 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с аминокислотной заменой аргинина на гистидин в аминокислотном остатке 47 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с с заменой триптофана на стоп–кодон в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей аминокислотный остаток 78 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с аминокислотной заменой валина на глицин в положении аминокислоты, соответствующей аминокислотному остатку 126 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с аминокислотной заменой аспарагиновой кислоты на глицин в положении аминокислоты, соответствующей аминокислотному остатку 134 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с аминокислотной заменой лизина на аспарагин в положении аминокислоты, соответствующей аминокислотному остатку 186 человеческого белка TREM2 (SEQ ID NO: 1).

[0368] В некоторых вариантах осуществления, индивидуум имеет гетерозиготный вариантный аллель TREM2 с делецией нуклеотида гуанина в положении нуклеотида, соответствующем нуклеотидному остатку G313 последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей SEQ ID NO: 1; делецией нуклеотида гуанина в положении нуклеотида, соответствующем нуклеотидному остатку G267 последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей SEQ ID NO: 1; аминокислотной заменой треонина на метионин в положении аминокислоты, соответствующей аминокислотному остатку Thr66 SEQ ID NO: 1; и/или аминокислотной заменой серина на цистеин в положении

аминокислоты, соответствующей аминокислотному остатку Ser116 SEQ ID NO: 1.

[0369] Как раскрыто в настоящем документе, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут также использоваться для индуцирования и/или промотирования естественной выживаемости иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы индуцирования или промотирования естественной выживаемости иммунных клеток у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0370] Как раскрыто в настоящем документе, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут также использоваться для индуцирования и/или промотирования заживления ран, таких как после травм. В некоторых вариантах осуществления, заживление ран может быть заживлением ран прямой кишки после травмы. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы индуцирования или промотирования заживления ран у нуждающегося в этом индивидуума путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0371] В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению могут включать совместное введение анти–TREM2 антител, или биспецифических антител, с антагонистами TLR или с агентами, нейтрализующими агонист TLR (например, антитела, нейтрализующие цитокин или интерлейкин).

[0372] В некоторых вариантах осуществления, способы по настоящему изобретению могут включать введение химерных конструктов, включая анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению в сочетании с лигандом TREM2, таким как HSP60.

[0373] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению не ингибируют рост одной или нескольких естественных иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению связываются с одной или несколькими первичными иммунными клетками с K_D менее 50 нМ, менее 45 нМ, менее 40 нМ, менее 35 нМ, менее 30 нМ, менее 25 нМ, менее 20 нМ, менее 15 нМ, менее 10 нМ, менее 9 нМ, менее 8 нМ, менее 7 нМ, менее 6 нМ, менее 5 нМ, менее 4 нМ, менее 3 нМ, менее 2 нМ, или менее 1 нМ. В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитело по настоящему изобретению накапливается в головном мозгу, или цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), или обоих, в количестве, составляющем 1% или больше, 2% или больше, 3% или больше, 4% или больше, 5% или больше, 6% или больше, 7% или больше, 8% или больше, 9% или больше, 10% или больше от концентрации антитела в крови.

[0374] В некоторых вариантах осуществления, субъект или индивидуум представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают, без ограничений, одомашненых животных (например, коров, овец, кошек, собак и лошадей), приматов (например, людей и не являющихся человеком приматов, таких как обезьяны), кроликов, и грызунов (например, мышей и крыс). В некоторых вариантах осуществления, субъект или

индивидуум представляет собой человека.

Деменция

[0375] Деменция представляет собой неспецифический синдром (т.е., набор признаков и симптомов), проявляющийся в виде серьезной потери общих познавательных способностей у ранее незатронутой особы, выходящей за пределы ожидаемого при нормальном старении. Деменция может быть статической, в результате уникальной глобальной травмы мозга. Альтернативно, деменция может быть прогрессирующей, приводящей к длительному ушудшению вследствие соматического поражения или болезни. Хотя деменция значительно более распространена в гериатрической популяции, она может также возникать у людей в возрасте до 65 лет. Когнитивные области, поражаемые при деменции, включают, без ограничений, память, объем внимания, речь и решение задач. Как правило, симптомы должны проявляться на протяжении по меньшей мере шести месяцев до постановки индивидууму диагноза деменции.

[0376] Типичные примеры форм деменции включают, без ограничений, лобно–височную деменцию, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, семантическую деменцию и деменцию с тельцами Леви.

[0377] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить деменцию. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с деменцией (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Лобно–височная деменция

[0378] Лобно–височная деменция (ЛВД) представляет собой состояние, возникающее в результате прогрессирующей дегенерации лобной доли головного мозга. Со временем, дегенерация может захватить височную долю. На долю ЛВД, уступающей по распространенности только болезни Альцгеймера (AD), приходится 20% случаев пресенильной деменции. Клинические признаки ЛВД включают дефициты памяти, поведенческие аномалии, изменения личности и языковые нарушения (Cruts, M. & Van Broeckhoven, C., Trends Genet. 24:186–194 (2008); Neary, D., et al., Neurology 51:1546–1554 (1998); Ratnavalli, E., Brayne, C., Dawson, K. & Hodges, J. R., Neurology 58:1615–1621 (2002)).

[0379] Значительная часть случаев ЛВД наследуется аутосомно–доминантным образом, но даже в одной семье симптомы могут охватывать спектр от ЛВД с поведенческими расстройствами, до первичной прогрессирующей афазии, и до кортикобазальной ганглионарной дегенерации. ЛВД, как и большинство нейродегенеративных заболеваний, может характеризоваться патологическим присутствием специфических белковых агрегатов в пораженном болезнью мозгу. Исторически, в первых описаниях ЛВД отмечалось присутствие внутринейронных

накоплений гиперфосфорилированного тау–белка в нейрофибриллярных клубках или тельцах Пика. Причинная роль ассоциированного с микротрубочками тау–белка была подтверждена путем идентификации мутаций в гене, кодирующем тау–белок в нескольких семействах (Hutton, M., et al., Nature 393:702–705 (1998). Однако, в большинстве мозгов, пораженных ЛВД, не были выявлены накопления гиперфосфорилированного тау–белка, продемонстрирована иммунореактивность к убиквитину (Ub) и ДНК–связывающему белку TAR (TDP43) (Neumann, M., et al., Arch. Neurol. 64:1388–1394 (2007)). Было показано, что большинство таких случаев ЛВД с включениями Ub (ЛВД–U) несут мутации в гене програнулина.

[0380] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить ЛВД. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с ЛВД (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Болезнь Альцгеймера

[0381] Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной формой деменции. Не существует лечения для болезни, которая ухудшается по мере прогрессирования, и постепенно приводит к смерти. Чаще всего, AD диагностируется у людей в возрасте старше 65 лет. Однако, менее распространенная форма болезни Альцгеймера с ранними проявлениями может возникать значительно раньше.

[0382] Обычные симптомы болезни Альцгеймера включают поведенческие симптомы, такие как трудности запоминания недавних событий; когнитивные симптомы, спутанность сознания, раздражительность и агрессию, эмоциональную лабильность, проблемы с языком, и потеря долговременной памяти. По мере прогрессирования болезни утрачиваются телесные функции, что в конечном счете приводит к смерти. Болезнь Альцгеймера развивается на протяжении неизвестного и непостоянного периода времени до полного ее проявления, и может прогрессировать, годами оставаясь недиагностированной.

[0383] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить болезнь Альцгеймера. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с болезнью Альцгеймера (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Болезнь Насу–Хакола

[0384] Болезнь Насу–Хакола (NHD), которая может альтернативно называться поликистозной липомембранозной остеодисплазией со склерозирующей

лейкоэнцефалопатией (PLOSL), представляет собой редкую наследственную лейкодистрофию, характеризующуюся прогрессирующей пресенильной деменцией, связанную с рецидивирующими переломами костей вследствие поликистозных костных поражений нижних и верхних конечностей. Течение болезни NHD, как правило, делится на четыре стадии: латентную, костную, раннюю неврологическую, и позднюю неврологическую. После нормального развития в детстве (латентная стадия), проявления NHD начинают появляться в подростковом или раннем взрослом возрасте (типичный возраст начала заболевания 20–30 лет) с боли в руках, запястьях, лодыжках и ступнях. Пациенты затем начинают страдать от рецидивирующих переломов костей вследствие поликистозных костных и остеопорозных поражений в костях конечностей (костная стадия). В период третьего или четвертого десятилетия жизни (ранняя неврологическая стадия) пациенты демонстрируют выраженные изменения личности (например, эйфорию, нехватку концентрации, потерю суждения и социальное ингибирование), характерные для синдрома лобной доли. Пациенты также типично страдают от прогрессирующего нарушения памяти. Также часто наблюдаются эпилептические припадки. В конечном итоге (поздняя неврологическая стадия), пациенты прогрессируют до глубокой деменции, неспособны говорить и двигаться, и обычно умирают к 50 годам.

[0385] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить болезнь Насу–Хакола (NHD). В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с NHD (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Болезнь Паркинсона

[0386] Болезнь Паркинсона, которая может называться идиопатическим или первичным паркинсонизмом, гипокинетически–ригидным синдромом (HRS), или дрожательным параличом, представляет собой нейродегенеративное расстройство головного мозга, которое поражает контроль за моторной системой. Прогрессирующая гибель продуцирующих допамин клеток головного мозга приводит к значительным симптомам болезни Паркинсона. Чаще всего, болезнь Паркинсона диагностируется у людей старше 50 лет. Болезнь Паркинсона является идиопатической (не имеет известной причины) у большинства людей. Однако, генетические факторы также играют определнную роль в заболевании.

[0387] Симптомы болезни Паркинсона включают, без ограничений, тремор кистей рук, предплечий, ног, нижней челюсти и лица, ригидность мышц конечностей и туловища, замедленные движения (брадикинезия), постуральная неустойчивость, трудности при ходьбе, психоневрологические проблемы, изменения речи или поведения, депрессия, беспокойство, боль, психоз, деменция, галлюцинации и проблемы со сном.

[0388] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по

настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с болезнью Паркинсона (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Боковой амиотрофический склероз

[0389] В используемом в настоящем документе значении, боковой амиотрофический склероз (БАС), или болезнь моторных нейронов, или болезнь Лу Герига используются взаимозаменяемо и относятся к истощающему заболеванию различной этиологии, характеризующемуся быстро прогрессирующей слабостью, атрофией мышц и фасцикулярным дрожанием, спастичностью мышц, трудностями при разговоре (дизартрия), трудностями при глотании (дисфагия), и трудностями при дыхании (одышка).

[0390] Было показано, что програнулин играет определенную роль в БАС (Schymick, JC et al., (2007) J Neurol Neurosurg Psychiatry.;78:754–6) и защищает от поражений, причиняемых вызывающими БАС белками, такими как TDP–43 (Laird, AS et al., (2010). PLoS ONE 5: e13368). Было также продемонстрировано, что про–NGF индуцирует p75–опосредованную гибель олигодендроцитов и кортикоспинальных нейронов после повреждения спинного мозга (Beatty et al., Neuron (2002),36, pp. 375–386; Giehl et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA (2004), 101, pp 6226–30).

[0391] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить БАС. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с БАС (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Болезнь Гентингтона

[0392] Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой наследственное нейродегенеративное заболевание, вызываемое аутосомно–доминантной мутацией гена хантингтина (HTT). Экспансия триплетного повтора цитокин–аденин–гуанин (CAG) в гене хантингтина приводит к продуцированию мутантной формы белка хантингтина (Htt), кодируемого геном. Этот мутантный белок хантингтина (mHtt) является токсичным и вносит свой вклад в гибель нейронов. Симптомы болезни Гентингтона чаще всего появляются в возрасте от 35 до 44 лет, хотя они могут появиться в любом возрасте.

[0393] Симптомы болезни Гентингтона, включают, без ограничений, проблемы моторного контроля, прерывистые, хаотичные движения (хорея), аномальные движения глаз, нарушенное равновесие, эпилептически припадки, трудности при жевании, трудности при глотании, когнитивные проблемы, измененная речь, дефициты памяти, затруднения при мышлении, бессонница, усталость, деменцию, изменения личности,

депрессию, беспокойство, и компульсивное поведение.

[0394] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить болезнь Гентингтона (HD). В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с HD (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Таупатия

[0395] Таупатии представляют собой класс нейродегенеративных заболеваний, вызванных агрегацией ассоциированного с микротрубочками тау–белка в головном мозгу. Болезнь Альцгеймера (AD) является самым известным заболеванием из группы таупатий и включает накопление тау–белка в нейронах в форме нерастворимых нейрофибриллярных клубков (NFT). Другие таупатии и расстройства включают прогрессирующий надъядерный паралич, боксерская деменция (хроническая травматическая энцефалопатия), лобно–височная деменция и паркинсонизм, связанные с хромосомой 17, болезнь Lytico–Bodig (комплекс паркинсонизм–деменция в Гуаме), деменция с преобладанием клубков, ганглиоглиома и ганглиоцитома, менингоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовая энцефалопатия, туберозный склероз, болезнь Галлервордена–Шпатца, липофусциноз, болезнь Пика, кортикобазальная дегенерация, болезнь аргирофильных зерен (AGD), болезнь Гентингтона, лобно–височная деменция, и фронтотемпоральная лобарная дегенерация.

[0396] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить заболевание из группы таупатий. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с заболеванием из группы таупатий (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, или пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Рассеянный склероз

[0397] Рассеянный склероз (РС) также может называться диссеминированным склерозом или диссеминированным энцефаломиелитом. РС представляет собой воспалительное заболевание, при котором повреждаются жирные миелиновые оболочки вокруг аксонов головного и спинного мозга, приводя к демиелинизации и рубцеванию, а также широкому спектру признаков и симптомов. РС влияет на способность нервных клеток в головном и спинном мозгу эффективно сообщаться друг с другом. Нервные клетки сообщаются, посылая электрические сигналы, называемые потенциалами действия, по длинным волокнам. называемым аксонами, которые окружены изолирующим веществом, называемым миелином. При РС, собственная иммунная

система организма атакует и повреждает миелин. В случае утраты миелина, аксоны теряют способность эффективно проводить сигналы. Начало РС обычно наблюдается у молодых людей, и чаще – у женщин.

[0398] Симптомы РС включают, без ограничений, изменения ощущений, такие как потеря чувствительности или покалывание; колющая боль или онемение, такие как гипестезия и парестезия; мышечная слабость; клонус; мышечные спазмы; трудности при движении; осложнения с координацией и равновесием, такие как атаксия; проблемы с речью, такие как дизартрия, или с глотанием, такие как дисфагия; проблемы зрения, такие как нистагм, ретробульбарный неврит, включая фосфены, и диплопия; усталость; острая или хроническая боль; и проблемы с мочевым пузырем и кишечником; когнитивные нарушения разной степени; эмоциональные симптомы депрессии или нестабильное настроение; феномен Ухтоффа, который представляет собой обострение сохранившихся симптомы под воздействием температур, превышающих обычные температуры окружающей среды; и симптом Лермитта, который представляет собой электрическое ощущение, пробегающее по спине при сгибании шеи.

[0399] В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению может предотвращать, снижать риск, и/или лечить рассеянный склероз. В некоторых вариантах осуществления, введение анти–TREM2 антитела может индуцировать одну или несколько активностей TREM2 у индивидуума с рассеянным склерозом (например, фосфорилирование DAP12, активацию PI3K, повышенную экспрессию одного или нескольких противовоспалительных медиаторов, и пониженную экспрессию одного или нескольких провоспалительных медиаторов).

Рак

[0400] Дополнительные аспекты настоящего изобретения предусматривают способы предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с раком, включающие введение индивидууму терапевтически эффективного количества выделенного анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению. Любое из выделенных антител по настоящему изобретению может быть использованв в таких способах.

[0401] Как описано выше, известно, что микроокружение опухоли содержит гетерогенный иммунный инфильтрат, который содержит Т–лимфоциты, макрофаги и клетки миелоидного/гранулоцитарного происхождения. В частности, присутствие М2–макрофагов в опухолях связано с плохим прогнозом. Терапии, снижающие число таких клеток в опухоли, такие как средства, блокирующие CSF–1R, демонстрируют благоприятные эффекты в доклинических моделях и ранних стадиях клинических исследований. Было показано, что TREM2 действует синергично с CSF–1, промотируя выживание макрофагов *in vitro*, и что этот эффект особенно выражен в макрофагах типа М2, по сравнению с другими типами фагоцитарных клеток. Основополагающие доклинические исследования также продемонстрировали синергизм между лекарственными средствами, нацеленными на опухоль–ассоциированные макрофаги (например, антителами, блокирующими CSF–1/CSF–1R) и антителами, блокирующими

контрольные точки, которые нацелены на Т–клетки, указывая на то, что манипулирование обоими типами клеток демонстрирует эффективность в моделях опухолей, для которых индивидуальные терапии являются малоэффективными (Zhu Y; Cancer Res. 2014 Sep 15; 74(18):5057–69). Поэтому, без желания ограничиваться теорией, укажем, что, как считается, блокирование сигнализации TREM2 в связанных с опухолью макрофагах может ингибировать подавление иммунного ответа в микроокружении опухоли, приводя к терапевтическому противоопухолевому иммунному ответу.

[0402] Вследствие синергизма между TREM2 и CSF–1, и между нацеливанием опухоль–ассоциированных макрофагов и нацеливанием Т–клеток, в некоторых вариантах осуществления, способы предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с раком дополнительно включают введение индивидууму по меньшей мере одного антитела, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку. Примеры антител, которые специфически связываются с молекулой, ингибирующей контрольную точку включают, без ограничений, анти–PD–L1 антитело, анти–CTLA–4 антитело, анти–PD–L2 антитело, анти–PD–1 антитело, анти–B7–H3 антитело, анти–B7–H4 антитело, и анти–HVEM антитело, анти–BTLA антитело, анти–GAL9 антитело, анти–TIM3 антитело, анти–A2AR антитело, анти–LAG–3 антитело, антифосфатидилсериновое антитело, и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, вводят в комбинации с анти–TREM2 антителом по настоящему изобретению.

[0403] В некоторых вариантах осуществления, рак, предотвращение или лечение которого должно осуществляться способами по настоящему изобретению, включает, без ограничений, плоскоклеточный рак (например, эпителиальный плоскоклеточный рак), рак легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого и плоскокреточный рак легкого, рак брюшины, печеночно–клеточный рак, гастральный рак или рак желудка, включая желудочно–кишечный рак и желудочно–кишечный стромальный рак, рак поджелудочной железы, глиобластому, рак шейки матки, рак яичника, рак печени, рак мочевого пузыря, рак мочевых путей, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак эндометрия или матки, рак слюнной железы, рак почки, рак простаты, рак вульвы, рак щитовидной железы, гепатокарциному, анальный рак, рак полового члена, меланому, поверхностную меланому, злокачественную лентиго–меланому, акральные лентигинозные меланомы, узловые меланомы, множественную миелому и В–клеточную лимфому; хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ); острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ); волосатоклеточный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; и посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром (ПТЛС), а также аномальную сосудистую пролиферацию, связанную с факоматозами, отек (такой как связанный с опухолями головного мозга), синдром Мейгса, рак головного мозга, а также головы и шеи (brain, as well as head and neck cancer), и связанные с ними метастазы. В некоторых

вариантах осуществления, указанный рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления, рак выбирают из немелкоклеточного рака легкого, глиобластомы, нейробластомы, почечно–клеточного рака, рака мочевого пузыря, рака яичника, меланомы, рака молочной железы, рака желужка, и печеночно–клеточного рака. В некоторых вариантах осуществления, указанный рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, рак может быть раком ранней стадии или рак поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления, рак может быть первичной опухолью. В некоторых вариантах осуществления, рак может быть метастатической опухолью во втором очаге, образовавшемся из любого из вышеуказанных типов рака.

[0404] В некоторых вариантах осуществления, анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению могут быть использованы для предотвращения, снижения риска или лечения рака, включая, без ограничений, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак ободочной и прямой кишки, эндометриальный рак, рак почки, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, лейкоз, рак легкого, меланому, неходжкинскую лимфому, рак поджелудочн железы, рак простаты, рак яичника, фибросаркому и рак щитовидной железы.

[0405] В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с раком путем введения индивидууму терапевтически эффективного количества анти–TREM2 антитела по настоящему изобретению.

[0406] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного антитела, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, и/или другой стандартной или исследовательской противораковой терапии. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку выбирают из анти–PD–L1 антитела, анти–CTLA–4 антитела, анти–PD–L2 антитела, анти–PD–1 антитела, анти–B7–H3 антитела, анти–B7–H4 антитела и анти–HVEM антитела, антитела против B– и T–лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), антитела против ингибиторного рецептора киллера (KIR), анти–GAL9 антитела, анти–TIM3 антитела, анти–A2AR антитела, анти–LAG–3 антитела, антифосфатидилсеринового антитела, анти–CD27 антител, и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, стандартная или исследовательская противораковая терапия представляет собой одну или несколько терапий, выбранных из лучевой терапии, цитотоксической химиотерапии, таргетной терапии, иматиниба (гливек (Gleevec®)), трастузумаба (герцептин (Herceptin®), адоптивного клеточного переноса (ACT), переноса химерного антигенного рецептора T–клеток (CAR–T), вакцинотерапии, гормональной терапии, бевацизумаба (авастин

(Avastin®), офатумумаба (арзерра (Arzerra®), ритуксимаба (ритуксан (Rituxan®), мабтера (MabThera®), Zytux®), криотерапии, абляции, радиочастотной абляции и цитокиновой терапии.

[0407] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного антитела, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином, вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином, выбирают из анти–CCL2 антитела, анти–CSF–1 антитела, анти–IL–2 антитела, и любой их комбинации.

[0408] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного агонистического антитела, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно агонистическое антитело, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки, вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере одно агонистическое антитело, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки, выбирают из агонистического анти–CD40 антитела, агонистического анти–OX40 антитела, агонистического анти–ICOS антитела, агонистического анти–CD28 антитела, агонистического анти–CD137/4–1BB антитела, агонистического анти–CD27 антитела, агонистического антитела против глюкокортикоид–индуцируемого TNFR–родственного белка GITR, и любой их комбинации.

[0409] В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает введение индивидууму по меньшей мере одного стимулирующего цитокина. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один стимулирующий цитокин вводят в комбинации с выделенным антителом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один стимулирующий цитокин выбирают из TNF–α, IL–1o, IL–1β, IL–10, IL–6, IL–8, CRP, членов семейств хемокинового белка TGF–бета, члены семейства IL–20, IL–33, LIF, IFN–гамма, OSM, CNTF, TGF–бета, IL–11, IL–12, IL–17, IL–8, CRP, IFN–α, IFN–β, IL–2, IL–18, IL–23, CXCL10, CCL4, MCP–1, VEGF, GM–CSF, G–CSF, и любой их комбинации.

Наборы/Изделия

[0410] Настоящее изобретение также предусматривает наборы, содержащие выделенное антитело по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитело, описанное в настоящем документе), или его функциональный фрагмент. Наборы по настоящему изобретению могут включать один или несколько контейнеров, содержащих очищенное антитело по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, наборы дополнительно включают инструкции по использованию в соответствии со

способами по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, такие инструкции включают описание введения выделенного антитела по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитела, описанного в настоящем документе) для предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с болезнью, расстройством или поражением, выбранным из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, болезни Насу–Хакола, рассеянного склероза и рака, в соответствии с любыми способами по настоящему изобретению.

[0411] В некоторых вариантах осуществления, инструкции содержат описание того, каким образом следует детектировать TREM2, например, у индивидуума, в образце ткани, или в клетке. Набор может дополнительно содержать описание выбора индивидуума, пригодного для лечения, на основании определения наличия болезни у этого индивидуума, и стадии болезни.

[0412] В некоторых вариантах осуществления, наборы могут дополнительно включать другое антитело по настоящему изобретению (например, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с молекулой, ингибирующей контрольную точку, по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с ингибирующим цитокином, и/или по меньшей мере одно агонистическое антитело, которое специфически связывается со стимулирующим белком контрольной точки) и/или по меньшей мере один стимулирующий цитокин. В некоторых вариантах осуществления, наборы могут дополнительно включать инструкции по использованию антитела и/или стимулирующего цитокина в комбинации с выделенным антителом по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антителом, описанным в настоящем документе), инструкции по использованию выделенного антитела по настоящему изобретению в комбинации с антителом и/или стимулирующим цитокином, или инструкции по использованию выделенного антитела по настоящему изобретению и антитела и/или стимулирующего цитокина, в соответствии с любыми способами по настоящему изобретению.

[0413] Инструкции, как правило, включают информацию, касающуюся дозировки, схемы приема и пути введения предполагаемого лечения. Контейнеры могут быть унифицированными дозами, упаковками партий (например, многодозовыми упаковками) или меньшими дозами. Инструкции, вкладываемые в наборы по настоящему изобретению, как правило, представляют собой письменные инструкции на ярлыке или вкладыше в упаковку (например, бумажном листе, включенном в набор), но приемлемыми являются также машинно–считываемые инструкции (например, инструкции на магнитном или оптическом запоминающем диске).

[0414] Ярлык или вкладыш в упаковку указывает, что композиция используется для лечения, например, болезни по настоящему изобретению. Могут быть предусмотрены инструкции для осуществления любого из способов, описанных в настоящем документе.

[0415] Наборы по настоящему изобретению находятся в пригодной упаковке. Пригодная упаковка включает, без ограничений, флаконы, бутылки, банки, гибкую

упаковку (например, запечатанные лавсановые (Mylar) или пластиковые пакеты) и т.п. Также предусматриваются упаковки для использования в комбинации с конкретным устройством, таким как ингалятор, устройство для назального введения (например, разбрызгиватель) или инфузионное устройство, такое как мини–насос. Набор может иметь стерильный входной канал (например, контейнер может быть пакетом с раствором для внутривенного введения или флаконом с пробкой, протыкаемой иглой для подкожных инъекций). Контейнер может также иметь стерильный входной канал (например, контейнер может быть пакетом с раствором для внутривенного введения или флаконом с пробкой, протыкаемой иглой для подкожных инъекций). По меньшей мере один активный агент в композиции представляет собой выделенное антитело по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитело, описанное в настоящем документе). Контейнер может дополнительно содержать второй фармацевтически активный агент.

[0416] Наборы могут необязательно предусматривать дополнительные компоненты, такие как буферы и пояснительную информацию. Нормально, набор включает контейнер и ярлык или вкладыш(и) в упаковку на контейнере или связанные с ним.

Диагностическое применение

[0417] Выделенные антитела по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитела, описанные в настоящем документе) также пригодны для использования в диагностике. Данное описание, таким образом, предусматривает способы использования антитела в соответствии с данным описанием, или его функциональных фрагментов, в целях диагностики, таких как детектирование TREM2 у индивидуума или в образцах тканей, полученных от индивидуума.

[0418] В некоторых вариантах осуществления, индивидуум представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, индивидуум представляет собой человека, страдающего от, или с риском развития, рака. В некоторых вариантах осуществления, диагностические методы включают детектирование TREM2 в биологическом образце, таком как образец биопсии, ткань, или клетка. Выделенное антитело по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитело, описанное в настоящем документе) вводят в контакт с биологическим образцом и детектируют связанное с антигеном антитело. Например, образец опухоли (например, образец биопсии) может быть окрашен анти–TREM2 антителом, описанным в настоящем документе, для того, чтобы детектировать и/или провести количественное определение ассоциированных с опухолью макрофагов (например, макрофагов типа M2). Способ детектирования может включать количественное определение связанного с антигеном антитела. Детектирование антитела в биологических образцах может проводиться любым способом, известным специалистам, включая иммунофлуоресцентную микроскопию, иммуноцитохимию, иммуногистохимию, ИФА, анализ FACS (сортировка клеток с активацией флуоресценции), иммунопреципитацию, или микро–позитронно–эмиссионную томографию. В некоторых вариантах осуществления, антитело метят радиоактивным

изотопом, например, ^{18}F, и затем детектируют с использованием анализа метода микро–позитронно–эмиссионной томографии. Связывание антитела можно также количественно определять у пациента неинвазивными методами, такими как позитронно–эмиссионная томография (ПЭТ), рентгеновская компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), компьютерная томография (КТ), и аксиальная компьютерная томография (АКТ).

[0419] В других вариантах осуществления, выделенное антитело по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитело, описанное в настоящем документе) может быть использовано для детектирования и/или количественного определения, например, микроглии в образце головного мозга, взятом в модели доклинической болезни (например, не–человеческой модели болезни). По существу, выделенное антитело по настоящему изобретению (например, анти–TREM2 антитело, описанное в настоящем документе) может быть полезным для оценки терапевтического ответа посоле лечения в модели заболевания или поражения нервной системы, такого как деменция, лобно–височная деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Насу–Хакола, или рассеянный склероз, по сравнению с контролем.

Антитела с модифицированными константными областями

[0420] Другие аспекты настоящего изобретения относятся к антителам, имеющим модифицированные константные области (т.е., Fc–участки). В некоторых вариантах осуществления, модифицированные Fc–участки содержат две или больше аминокислотных замен, которы увеличивают кластеризацию антитело без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, имеющим Fc–участок, не содержащий двух или больше аминокислотных замен. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой антитело, включающее Fc–участок, при этом антитело содержит аминокислотную замену в положении E430G и одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положении остатка, выбранном из: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует схемам нумерации EU или Кабата. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–

участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU. В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатка соответствует схеме нумерации EU.

[0421] В некоторых вариантах осуществления, Fc–участок повышает образование кластеров без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, включающим Fc–участок, не содержащий аминокислотных замен. В некоторых вариантах осуществления, антитело индуцирует одну или несколько активностей мишени, специфически связываемой антителом. В некоторых вариантах осуществления, антитело связывается с TREM2.

[0422] Настоящее изобретение будет более понятным со ссылками на следующие Примеры. Однако, они не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Все ссылки в данном описании настоящим прямо включены в данный документ посредством ссылок.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Гуманизированные антитела AL2p сохраняют аффинность и функцию

[0423] Мышиное анти–TREM2 антитело AL2p описано также как 9F5 и 9F5a в WO 2017/062672 (PCT/US2016/055828).

Способы

[0424] Гуманизированные варианты мышиного анти–TREM2 антитела AL2p были получены путем комбинирования 21 варианта VH человеческого IgG1 с 6 вариантами VK человеческого IgG1, каждый из которых содержал от 0 до 11 мутаций каркасных остатков. Эти варианты тестировались фирмой ForteBio на аффинность с антигеном TREM2 и 94 варианта были отобраны для дальнейшего *in vitro* анализа.

[0425] Аффинность антител TREM2 определяли путем измерения их K_D, а также скоростей ассоциации и диссоциации (on– и off–rates) с помощью ForteBio OctetRed, как описано ранее Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270–278. Вкратце, IgG загружали в оперативном режиме на датчики AHQ (датчики для количественного определения анти–человеческого IgG). Датчики уравновешивали в автономном режиме в буфере для анализа в течение 30 минут и затем контролировали в оперативном режиме в течение 60 секунд для установления базовой линии. Для измерения авидности связывания, датчики с загруженными IgG обрабатывают 100 нМ антигена (содержащий гибрид Fc TREM2 человека с использованием всего ECD (внеклеточный домен) TREM2; только одно плечо Fc слито с TREM2) в течение 3 минут, затем их переносят в буфер для анализа на течение 3 минут для измерения скорости диссоциации. Измерения моновалентного связывания проводили путем загрузки антигенов содержащего Fc гибрида TREM2 человека на датчик AHQ с последующей экспозицией ок. 100 нМ Fab антитела TREM2. Кинетические данные аппроксимировали с использованием модели связывания 1:1 в прикладной программе для анализа данных, предоставленной ForteBio. Анализ проводили при комнатной

температуре (25 °C).

[0426] Для анализа связывания клеток с анти–TREM2 антителами были выведены путем вирусной инфекции рекомбинантные клетки BW5147.G.1.4, экспрессирующие TREM2 человека (ATCC® TIB48™), стабильно экспрессирующие мышиный TREM2 или TREM2 человека вместе с Dap12. Клетки собирали соскобом, промывали в PBS (фосфатно–солевой буфер), подсчитывали и высевали на 96–луночные планшеты с U–образным дном при 1×105 клеток/лунку. Планшеты центрифугировали при 1400 об/мин в течение 3 минут и добавляли первичные анти–TREM2 или контрольные антитела в буфере для FACS (PBS+2% FBS и инкубировали на льду в течение одного часа. Клетки затем центрифугировали, как описано ранее, и промывали трижды буфером для FACS. Клетки затем инкубировали с анти–человеческим конъюгированным с фикоэритрином (PE) вторичным антителом (BD Biosciences) в буфере для FACS в течение 30 минут на льду. Клетки снова промывали трижды буфером для FACS и анализировали с помощью BD FACS Canto. Связывание измеряли как среднюю интенсивность флуоресценции в канале APC (аллофикоцианин).

[0427] Способность иммобилизованного на планшете полноразмерного анти–TREM2 антитела активировать зависимые от TREM2 человека гены оценивали с использованием репортерного гена люциферазы под контролем промотора NFAT (ядерный фактор активированных Т–клеток). Клеточная линия BW5147.G.1.4, полученная из Т–лимфоцитов лимфомы тимуса мыши, была инфицирована гибридным белком человеческого TREM2/DAP12, и вирусом Cignal Lenti NFAT–Luciferase (Qiagen). Для тестирования антител в растворе, их добавляли в культуральные планшеты вместе с клетками и инкубировали в течение 4–6 часов при 37 °C. Активность люциферазы измеряли путем добавления реагента OneGlo Reagent (Promega) в каждую лунку и инкубации в течение 3 минут при комнатной температуре на встряхивателе для планшетов. Сигнал люциферазы измеряли с использованием планшет–ридера BioTek.

Результаты

[0428] Гуманизированные варианты анти–TREM2 антитела AL2p были получены путем комбинирования 21 варианта VH человеческого IgG1 с 6 вариантами VK человеческого IgG1, каждый из которых содержал от 0 до 11 мутаций каркасных остатков. Последовательности вариабельных областей тяжелой цепи и легкой цепи 26 гуманизированных анти–TREM2 антител представлены в Таблицах **6** и **7.**

[0429] Клоны тестировали на аффинность к TREM2 человека с помощью ForteBio Octet Red (**Таблица 1**). Большинство гуманизированных вариантов AL2p сохраняли аффинность, схожую с исходным человеческо–мышиным химерным антителом AL2p (которое имеет вариабельную область мышиного антитела и человеческий Fc–участок). Кроме того, гуманизированные варианты сохраняли способность связываться с TREM2 человека, экспрессируемым на клетках BW, а некоторые даже демонстрировали повышенную аффинность по сравнению с исходным антителом (**Таблица 1**). Кроме того, гуманизированные варианты сохраняли способность индуцировать сигнализацию TREM2

в анализе сигнализации гетерологичной NFAT:люциферазы (**Таблица 1**). Два варианта (AL2p–h50 и AL2p–h77) были выбраны для дальнейшего изучения созревания аффинности, поскольку они оба сохраняли аффинность и функцию исходного антитела, имея при этом незначительные изменения по сравнению с человеческой зародышевой линией, что указывает на низкую иммуногенность.

Таблица 1: Характеризация гуманизированных вариантов анти–TREM2 антитела AL2p

Антитело	**K_D Fab TREM2 человека–Fc (M) моновалентное**	**Связывание TREM2 человека/DAP12 с клетками BWZ (FOB)**	**Активация растворимой люциферазой при 10 мкг/мл, кратность по сравнению с контролем**
AL2p	1,02E–07	79	3,55
AL2p–h19	1,93E–07	87	4,97
AL2p–h21	1,37E–07	76	6,28
AL2p–h22	3,25E–07	61	5,00
AL2p–h23	3,34E–07	76	5,38
AL2p–h24	1,15E–06	69	4,36
AL2p–h25	1,53E–07	90	7,45
AL2p–h26	9,53E–08	78	7,25
AL2p–h27	1,20E–07	78	7,23
AL2p–h28	Н.С.	79	5,59
AL2p–h29	Н.С.	82	5,80
AL2p–h30	1,81E–07	88	6,01
AL2p–h31	1,16E–07	83	5,04
AL2p–h32	1,44E–07	81	5,60
AL2p–h33	2,25E–07	74	6,21
AL2p–h34	1,42E–07	84	6,92
AL2p–h35	1,27E–07	69	6,81
AL2p–h36	Н.С.	85	4,13
AL2p–h42	1,41E–07	79	9,29
AL2p–h43	1,34E–07	91	8,65
AL2p–h44	1,80E–07	80	7,29
AL2p–h47	1,61E–07	93	9,28
AL2p–h50	1,80E–07	78	6,36

AL2p–h59	1,30E–07	69	7,06
AL2p–h76	8,30E–08	86	6,52
AL2p–h77	9,39E–08	83	7,14
AL2p–h90	6,12E–08	126	4,35

[0430] В **Таблице 1**, “Н.С.”. представляет собой "отсутствие связывания"; и “FOB” обозначает кратность по сравнению с фоном.

Пример 2: Антитела AL2p со зрелой аффинностью демонстрируют сильно повышенную аффинность.

Способы

[0431] Было проведено созревание аффинности вариантов AL2p–h50 и AL2p–h77 гуманизированного AL2p. Вкратце, ключевые аминокислотные остатки тяжелой или легкой цепей были селективно мутированы и мутанты с улучшенным связыванием были выбраны путем дополнительных раундов скрининга. Этот процесс одновременно улучшает специфичность, видовую перекрестную реактивность и профили проявления, позволяя точно регулировать свойства, критические для желательного механизма действия, активности в биологических анализах, и доклинического моделирования. Характеризация доставки включала измерения аффинности Forte Bio и MSD, связывание с клетками и несколько анализов проявления. После первого раунда созревания аффинности, антитела с повышенной аффинностью также продемонстрировали повышенную полиспецифическую реактивность (PSR), которая используется для определения неспецифического связывания антитела. Таким образом, второй раунд созревания аффинности проводился для улучшения аффинности без повышения PSR.

[0432] Аффинность анти–TREM2 антител с созревшей аффинностью определяли путем измерения их K_D, а также скоростей ассоциации и диссоциации с помощью ForteBio OctetRed, как описано ранее Estep et al., Mabs 2013: 5(2):270–278. Вкратце, IgG загружали в оперативном режиме на датчики AHQ. Датчики уравновешивали в автономном режиме в буфере для анализа в течение 30 минут и затем контролировали в оперативном режиме в течение 60 секунд для установления базовой линии. Для измерения авидности связывания, датчики с загруженными IgG обрабатывали 100 нМ антигена (содержащий гибрид Fc TREM2 человека или яванского макака с использованием всего внеклеточного домена (ECD) TREM2; только одно плечо Fc слито с TREM2) в течение 3 минут, после чего их переносили в буфер для анализа на 3 минуты для измерения скорости диссоциации. Измерения моновалентного связывания проводили путем загрузки антигенов, содержащих гибрид Fc TREM2 человека, на датчик AHQ с последующей обработкой ок.100 нМ Fab антитела TREM2. Кинетические данные аппроксимировали с использованием модели связывания 1:1 в прикладной программе для анализа данных, предоставленной ForteBio. Анализ проводили при комнатной температуре (25 °C).

[0433] Для исследований связывания с клетками анти–TREM2 антител с созревшей аффинностью использовали как дендритные клетки, полученные из первичных моноцитов

человека, так и рекомбинантные клетки, экспрессирующие TREM2 человека. В последнем случае, были выведены с использованием вирусной инфекции клетки BW5147.G.1.4 (ATCC® TIB48™) и HEK293T, стабильно экспрессирующие TREM2 человека вместе с Dap12. Для дендритных клеток, полученных из первичных моноцитов человека, человеческие моноциты выделяли из цельной крови с использованием коктейля для обогащения моноцитов RosetteSep Human (Stemcell Technologies) и центрифугирования в фиколле в соответствии с протоколами производителя. После лизиса красных кровяных клеток буфером для лизиса ACK, моноциты ресуспендировали в полной среде (RPMI, 10% FBS, пенициллин/стрептомицин (Pen/Strep), L–глутамин, HEPES, заменимые аминокислоты, пируват натрия) со 100 нг/мл человеческого GM–CSF (гранулоцитарно–макрофагальный колониестимулирующий фактор) (hu–GMCSF) и человеческого IL–4 (hu–IL–4) для дифференциации дендритных клеток в течение 6 дней.

[0434] Клетки собирали путем трипсинизации (Hek293T) или соскоба (BW и дендритные клетки), промывали PBS, подсчитывали и высевали на 96–луночные планшеты с U–образным дном при 1×105 клеток/лунку. Планшеты центрифугировали при 1400 об/мин в течение 3 минут и добавляли первичный TREM2 или контрольные антитела в буфере для FACS (PBS+2% FBS) и инкубировали на льду в течение одного часа. Клетки затем центрифугировали, как описано ранее, и промывали трижды буфером для FACS. Клетки затем инкубировали с анти–человеческим конъюгированным с фикоэритрином вторичным антителом (BD Biosciences) в буфере для FACS в течение 30 минут на льду. Клетки снова промывали трижды буфером для FACS и анализировали с помощью BD FACS Canto или проточного цитометра Intellicyt Flow Cytometer. Связывание измеряли как среднюю интенсивность флуоресценции в канале APC.

Результаты

[0435] Были проведены два раунда созревания аффинности для вариантов AL2p–h50 и AL2p–h77 AL2p. Всего было выбрано 57 клонов с созревшей аффинностью из потомства AL2p–h50 и 4 клона из потомства AL2p–h77. Последовательности HVR вариабельной области тяжелой цепи антител представлены в Таблицах **2A–2C**. Последовательности HVR вариабельной области легкой цепи антител представлены в Таблицах **3A–3C**. Каркасные участки тяжелой цепи антител представлены в Таблицах **4A–4D**. Каркасные участки легкой цепи антител представлены в Таблицах **5A–5D**. Последовательности вариабельной области тяжелой цепи антител представлены в Таблице **6A**. Последовательности тяжелой цепи вариантов антител AL2p представлены в Таблице **6B**. Последовательности вариабельной области легкой цепи антител представлены в Таблице **7A**. Последовательности легкой цепи вариантов антител AL2p представлены в Таблице **7B**.

Таблица 2A: Последовательности H1 HVR тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**H1 HVR**	**SEQ ID NO:**

Антитело (Ab)	**H1 HVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–33, AL2p–h77, и AL2p–36	YAFSSSWMN	124
AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–37, AL2p–58, AL2p–60, AL2p–61, и AL2p–62	YAFSSQWMN	132
AL2p–10, AL2p–11, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, и AL2p–49	YAFSSDWMN	136
AL2p–7 и AL2p–8	YAFSLSWMN	157
AL2p–9	YAFSRSWMN	158
AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, и AL2p–59	YAFSSHWMN	159
AL2p–32	YAFSSEWMN	160
AL2p–35	YAFWSSWMN	161
Формула I	$YAFX_1X_2X_3WMN$ X_1 представляет собой S или W X_2 представляет собой S, L или R X_3 представляет собой S, D, H, Q или E	121

Таблица 2B: Последовательности H2 HVR тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**H2 HVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–29,	RIYPGDGDTNYAQKFQG	125

Антитело (Ab)	**H2 HVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, и AL2p–35		
AL2p–31 и AL2p–60	RIYPGGGDTNYARKFQG	133
AL2p–37 и AL2p–58	RIYPGGGDTNYAGKFQG	135
AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49	RIYPGEGDTNYARKFHG	137
AL2p–45, AL2p–46, и AL2p–61	RIYPGEGDTNYARKFQG	141
AL2p–62	RIYPGEGDTNYAGKFQG	143
AL2p–2 и AL2p–24	RIYPGGGDTNYAQKFQG	162
AL2p–3	RIYPGEGDTNYAQKFQG	163
AL2p–4 и AL2p–27	RIYPGQGDTNYAQKFQG	164
AL2p–7 и AL2p–16	RIYPGDGDTNYAQKFRG	165
AL2p–8, AL2p–11, AL2p–19, AL2p–20, и AL2p–36	RIYPGDGDTNYARKFQG	166
AL2p–12	RIYPGDGDTNYAHKFQG	167
AL2p–13	RIYPGDGDTNYAQKFKG	168
AL2p–17	RIYPGDGDTNYAQKRQG	169
AL2p–18	RIYPGDGDTNYAQKWQG	170
AL2p–21 и AL2p–30	RIYPGDGDTNYAWKFQG	171
AL2p–22	RIYPGDGDTNYAYKFQG	172
AL2p–23	RIYPGDGQTNYAQKRQG	173
AL2p–25, AL2p–38, AL2p–39, и AL2p–40	RIYPGGGDTNYAQKFRG	174
AL2p–26	RIYPGGGDTNYAQKRQG	175
AL2p–28	RIYPGVGDTNYAQKFQG	176
AL2p–41 и AL2p–42	RIYPGEGDTNYAQKFRG	177
AL2p–43 и AL2p–44	RIYPGGGDTNYARKFRG	178
AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, и AL2p–57	RIYPGEGDTNYAQKFHG	179
AL2p–59	RIYPGEGQTNYAQKRQG	180
Формула II	RIYPGX_1GX_2TNYAX_3K$X_4$$X_5$G X_1 представляет собой D, G, E, Q или V	122

Антитело (Ab)	**H2 HVR**	**SEQ ID NO:**
	X_2 представляет собой D или Q X_3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G X_4 представляет собой F, R или W X_5 представляет собой Q, R, K или H	

Таблица 2C: Последовательности H3 HVR тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**H3 HVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–17, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–37, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, и AL2p–62	ARLLRNQPGESYAMDY	126
AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, и AL2p–57	ARLLRNKPGESYAMDY	138
AL2p–8 и AL2p–18	ARLLRNQPGSSYAMDY	181
AL2p–9, AL2p–16, AL2p–36, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, и AL2p–44	ARLLRNQPGASYAMDY	182
AL2p–35	ARLLRNQPGESYAHDY	183
Формула III	ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY X_1 представляет собой Q	123

Антитело (Ab)	**H3 HVR**	**SEQ ID NO:**
	или K X_2 представляет собой E, S, или A X_3 представляет собой M или H	

Таблица 3A: Последовательности L1 HVR легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**L1 HVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–10, AL2p–12, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, и AL2p–37	RSSQSLVHSNGYTYLH	130
AL2p–45, AL2p–47, AL2p–50, AL2p–52, AL2p–55, и AL2p–56	RTSQSLVHSNAYTYLH	139
AL2p–61 и AL2p–62	RSSQSLVHSNQYTYLH	142
AL2p–5, AL2p–58, и AL2p–60	RSSQSLVHSNRYTYLH	144
AL2p–6	RSSQSLVHSNWYTYLH	184
AL2p–7, AL2p–8, AL2p–13, и AL2p–26	RSSQSLIHSNGYTYLH	185
AL2p–9, AL2p–16, AL2p–18, AL2p–20, AL2p–23, AL2p–25, AL2p–28, и AL2p–33	RTSQSLVHSNGYTYLH	186
AL2p–11, AL2p–14, AL2p–17, AL2p–19, AL2p–22, AL2p–24, AL2p–27, и AL2p–29	RSSRSLVHSNGYTYLH	187
AL2p–15, AL2p–21, и AL2p–30	RSSSSLVHSNGYTYLH	188
AL2p–38 и AL2p–43	RSSRSLVHSNRYTYLH	189
AL2p–39 и AL2p–41	RSSRSLVHSNQYTYLH	190
AL2p–40, AL2p–42, и AL2p–44	RTSRSLVHSNRYTYLH	191
AL2p–46, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–51, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–57, и AL2p–59	RTSQSLVHSNQYTYLH	192
Формула IV	$RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$ X_1 представляет собой S или T X_2 представляет собой Q, R или S	127

Антитело (Ab)	L1 HVR	SEQ ID NO:
	X_3 представляет собой V или I X_4 представляет собой G, R, W, Q или A	

Таблица 3B: Последовательности L2 HVR легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	L2 HVR	SEQ ID NO:
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–14, AL2p–24, AL2p–29, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, и AL2p–62	KVSNRFS	131
AL2p–7, AL2p–8, AL2p–10, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–22, AL2p–26, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–60, и AL2p–61	KVSNRRS	134
AL2p–9, AL2p–11, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–23, AL2p–25, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–33, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, и AL2p–59	KVSNRVS	140
AL2p–15, AL2p–21, и AL2p–30	KVSNRKS	193
Формула V	KVSNRX_1S X_1 представляет собой F, R, V или K	128

Таблица 3C: Последовательности L3 HVR легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	L3 HVR	SEQ ID NO:
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–	SQSTRVPYT	129

Антитело (Ab)	L3 HVR	SEQ ID NO:
29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, и AL2p–62		

Таблица 4A: Последовательности каркасной области 1 тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Ab (Антитело)	VH FR1	SEQ ID NO:
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–54, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	9
AL2p–33, AL2p–49, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–55, AL2p–56, и AL2p–57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	10
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, и AL2p–62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG	11

Таблица 4B: Последовательности каркасной области 2 тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR2 VH**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61	WVRQAPGQGLEWMG	12
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, и AL2p–62	WVRQAPGQRLEWIG	13

Таблица 4C: Последовательности каркасной области 3 тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR3 VH**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27,	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC	14

Антитело (Ab)	**FR3 VH**	**SEQ ID NO:**
AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61		
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, and AL2p–62	RVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	15

Таблица 4D: Последовательности каркасной области 4 тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR4 VH**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59,	WGQGTLVTVSS	16

Антитело (Ab)	**FR4 VH**	**SEQ ID NO:**
AL2p–60, AL2p–61, и AL2p–62		

Таблица 5A: Последовательности каркасной области 1 легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR1 VL**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–11, AL2p–17, AL2p–19, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, и AL2p–57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	17
AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–18, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISC	18
AL2p–33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISC	19
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, и AL2p–62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINC	20

Таблица 5B: Последовательности каркасной области 2 легкой цепи анти–

TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR2 VL**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61	WYLQKPGQSPQLLIY	21
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–58, и AL2p–62	WYQQKPGQSPKLLIY	22

Таблица 5C: Последовательности каркасной области 3 легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**FR3 VL**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20,	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	23

Антитело (Ab)	FR3 VL	SEQ ID NO:
AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61		
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, и AL2p–62	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC	24

Таблица 5D: Последовательности каркасной области 4 легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	FR4 VL	SEQ ID NO:
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44,	FGQGTKLEIK	25

Антитело (Ab)	FR4 VL	SEQ ID NO:
AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, и AL2p–61		
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, и AL2p–62	FGGGTKVEIK	26

Таблица 6A: Последовательности вариабельной области тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	HCVR	SEQ ID NO:
AL2p–h50, AL2p–5, и AL2p–6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	27
AL2p–2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	28
AL2p–3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	29
AL2p–4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	30
AL2p–7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	31
AL2p–8	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSLSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	32
AL2p–9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSRSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	33
AL2p–10	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL	34

	SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p–11	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	35
AL2p–12	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAHKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	36
AL2p–13	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFKGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	37
AL2p–14 и AL2p–15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	38
AL2p–16	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	39
AL2p–17	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	40
AL2p–18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKWQGRVTITADESTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGSSYAMDYWGQGTLVTVSS	41
AL2p–19 и AL2p–20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	42
AL2p–21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	43
AL2p–22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAYKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	44
AL2p–23	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGQTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	45

AL2p–24	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	46
AL2p–25	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	47
AL2p–26	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	48
AL2p–27	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGQGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	49
AL2p–28	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGVGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	50
AL2p–29	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	51
AL2p–30	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAWKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	52
AL2p–31, AL2p–60, и AL2p–h31	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	53
AL2p–32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSEWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	54
AL2p–33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	55
AL2p–h77, AL2p–	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	56

h26, и AL2p–h90		
AL2p–35	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFWSSWMNWVRQA PGQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITADTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAHDYWGQGTLVTVSS	57
AL2p–36	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYARKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	58
AL2p–37 и AL2p–58	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	59
AL2p–38, AL2p–39, и AL2p–40	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	60
AL2p–41 и AL2p–42	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	61
AL2p–43 и AL2p–44	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSS	62
AL2p–45 и AL2p–46	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	63
AL2p–47 и AL2p–48	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	64
AL2p–49	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	65
AL2p–50 и AL2p–51	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	66
AL2p–52	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP	67

и AL2p–53	GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p–54	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	68
AL2p–55, AL2p–56, и AL2p–57	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFHGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	69
AL2p–61	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	70
AL2p–62	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGEGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	71
AL2p–h19 и AL2p–h35	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	72
AL2p–h21	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	73
AL2p–h22	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTVYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	74
AL2p–h23	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	75
AL2p–h24	QVQLVQSGAEVVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYNQKFQGRATLTADTSTSTAYMELSS LRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	76
AL2p–h25	QVQLVQSGAEVKKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVRQAPG QGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGALVTVSS	77
AL2p–h27	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP	78

	GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTSTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p–h28	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTSTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	79
AL2p–h29	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATMTADTSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	80
AL2p–h30	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTMTADTSTSTAYME LSSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	81
AL2p–h32	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSTTTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	82
AL2p–h33	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSTTTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	83
AL2p–h34	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSTSTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	84
AL2p–h36	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYAFSSSWMNWVRQAPG KGLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATISADTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	85
AL2p–h42 и AL2p–h59	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWMGRIYPGDGDTNYAQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	86
AL2p–h43	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYNGEFRVRATLTADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	87
AL2p–h44	QVQLVQSGAEVKKPGASLKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATLTADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	88
AL2p–h47	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGDGDTNYNGEFRVRVTMTRDTSTSTVYMEL	89

	SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	
AL2p–h76	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSSWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGDGDTNYAQKFQGRATITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYFCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	90
AL2p–59	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGQTNYAQKRQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSS	91

Таблица 6B: Последовательности тяжелой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**HC**	**SEQ ID NO:**
AL2p–58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	198
AL2p–58 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	199
AL2p–58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST	200

	KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK	
AL2p–58 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQRLEWIGRIYPGGGDTNYAGKFQGRVTITADTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	201
AL2p–47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	202
AL2p–47 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN	203

	TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p–47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK	204
AL2p–47 huIgG1 PSEG	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSDWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFHGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNKPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPG	205
AL2p–61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE	206

	QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
AL2p–61 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSQWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYARKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGESYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	207
AL2p–40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	208
AL2p–40 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE	209

	WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
AL2p–44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	210
AL2p–44 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGGGDTNYARKFRGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	211
AL2p–41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	212

AL2p–41 huIgG1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYAFSSHWMNWVRQAP GQGLEWMGRIYPGEGDTNYAQKFRGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLLRNQPGASYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	213

Таблица 7A: Последовательности вариабельной области легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**LCVR**	**SEQ ID NO:**
AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, и AL2p–h47	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	92
AL2p–5	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	93
AL2p–6	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNWYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	94
AL2p–7, AL2p–8, AL2p–13, и AL2p–26	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLIHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	95
AL2p–9, AL2p–16,	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR	96

AL2p–18, AL2p–20, AL2p–23, AL2p–25, и AL2p–28	VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	
AL2p–10, AL2p–12, AL2p–31, и AL2p–32	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	97
AL2p–11, AL2p–17, и AL2p–19	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	98
AL2p–14, AL2p–24, и AL2p–29	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	99
AL2p–15, AL2p–21, и AL2p–30	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSSSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRKSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	100
AL2p–22	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	101
AL2p–27	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	102
AL2p–33	GVVMAQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	103
AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, и AL2p–h76	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNGYTYLHW YQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	104

AL2p–38 и AL2p–43	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNRYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	105
AL2p–39 и AL2p–41	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	106
AL2p–40, AL2p–42, и AL2p–44	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	107
AL2p–45, AL2p–47, AL2p–50, AL2p–52, AL2p–55, и AL2p–56	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	108
AL2p–46, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–51, AL2p–53, AL2p–54, и AL2p–57	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	109
AL2p–61	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	110
AL2p–62	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNQYTYLHW YQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISS LQAEDVAVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	111
AL2p–58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHW YQQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	112
AL2p–60	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNRYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	113

AL2p–h19	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	114
AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDLGVYFCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	115
AL2p–h59	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWY LQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRV EAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	116
AL2p–h90	DVQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGYTYLHW YQQKPGKSPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCSQSTRVPYTFGGGTKVEIK	117
AL2p–59	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNQYTYLHW YLQKPGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIK	118

Таблица 7B: Последовательности легкой цепи анти–TREM2 антител

Антитело (Ab)	**LC**	**SEQ ID NO:**
AL2p–58 huIgG1, и AL2p–58	DVVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSLVHSNRYTYLHWYQQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD	214

huIgG1 PSEG	STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
AL2p–47 huIgG1, и AL2p–47 huIgG1 PSEG	DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSQSLVHSNAYTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	215
AL2p–61 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLVHSNQYTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	216
AL2p–41 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSNQYTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	217
AL2p–40 huIgG1, и AL2p–44 huIgG1	GVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRTSRSLVHSNRYTYLHWYLQK PGQSPQLLIYKVSNRRSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCSQSTRVPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	218

[0436] Клоны тестировали на аффинность с использованием OctetRed и наблюдали сильное увеличение моновалентной аффинности (**Таблица 8**). Кроме того, клоны тестировали на связывание с TREM2 яванского макака и все клоны были способны связываться моновалентно (**Таблица 8**). Клоны тестировали на связывание с экспрессирующими TREM2 клетками BW человека и также наблюдали в таких условиях повышенную аффинность (**Таблица 8**). Кроме того, антитела продемонстрировали повышенное связывание с первичными человеческими дендритными клетками, которые эндогенно экспрессируют TREM2 человека (**Таблица 8**).

[0437] Исходное антитело AL2p содержит два остатка, которые могут быть подвержены деамидированию – DG в VH–CDR2 и NG в VL–CDR1. При тестировании вариантов антител AL2p с созревшей аффинностью были получены пять клонов с аминокислотными заменами в этих положениях: AL2p–2 (DG на GG), AL2p–3 (DG на EG), AL2p–4 (DG на QG), AL2p–5 (NG на NR), AL2p–6 (NG на NW). Было подтверждено, что

эти варианты сохраняют такую же аффинность, как и исходное антитело AL2p–h50 (**Таблица 8**). Дополнительно, варианты с AL2p–38 до AL2p–57 уже включали аминокислотные замены в этих положениях, которые представляют собой DG на GG или EG в VH–CDR2, вместе с NG на NR или NQ или NA в VL–CDR1. Эти клоны демонстрируют повышенную аффинность и функцию по сравнению с исходным клоном, что позволяет предположить, что комбинация аминокислотных замен в этих положениях не влияет на функцию.

Таблица 8: Сводные результаты экспериментов связывания вариантов антител AL2p

Антитело	**K_D Fab ForteBio huTREM2–Fc (M) моновалентное**	**K_D IgG ForteBio huTREM2–Fc (M) авидное**	**K_D Fab ForteBio TREM2 яванского макака–Fc (M) моновалентное**	**K_D связывания huT2 с клетками BW (нМ)**	**MFI связывания с huDC**
AL2p–h50	1.12E–07	1.19E–09	7.70E–06	3,7	26
AL2p–h77	1.02E–07	1.17E–09	1.84E–07	3,9	162
AL2p–2	6.33E–08	8.37E–10	1.40E–06	2,2	
AL2p–3	1.00E–07	1.19E–09	4.58E–06	2,3	
AL2p–4	1.32E–07	8.17E–10	P.F.	2,1	
AL2p–5	9.92E–08	1.00E–09	4.63E–06	2,0	
AL2p–6	2.59E–07	1.06E–09	1.15E–06	4,2	
AL2p–7	8.38E–09	4.27E–10	8.95E–09	1,6	
AL2p–8	4.01E–09	3.00E–10	3.10E–09	1,2	310
AL2p–9	6.44E–09	3.49E–10	5.63E–09	1,1	322
AL2p–10	1.85E–08	8.35E–10	2.77E–08	3,1	
AL2p–11	9.83E–09	5.36E–10	1.02E–08	2,4	
AL2p–12	5.86E–09	5.14E–10	5.25E–09	1,8	
AL2p–13	4.80E–09	3.40E–10	4.93E–09	1,5	
AL2p–14	4.74E–09	3.15E–10	4.66E–09	2,1	
AL2p–15	8.85E–09	5.38E–10	8.76E–09	2,2	262
AL2p–16	1.83E–09	2.22E–10	1.36E–09	1,2	327
AL2p–17	4.83E–09	2.55E–10	4.62E–09	1,4	

AL2p–18	3.17E–09	2.29E–10	2.73E–09	1,3	
AL2p–19	4.02E–09	3.03E–10	4.01E–09	1,4	
AL2p–20	4.73E–09	3.50E–10	4.72E–09	1,2	
AL2p–21	4.15E–09	3.99E–10	3.84E–09	1,5	
AL2p–22	1.58E–09	2.19E–10	1.28E–09	1,5	
AL2p–23	4.35E–09	3.34E–10	4.16E–09	1,2	
AL2p–24	2.10E–09	2.33E–10	1.63E–09	1,7	
AL2p–25	2.34E–09	2.20E–10	1.76E–09	1,7	
AL2p–26	3.15E–09	2.01E–10	2.69E–09	1,1	296
AL2p–27	1.99E–09	2.74E–10	1.82E–09	1,5	
AL2p–28	7.60E–09	4.17E–10	7.91E–09	2,2	
AL2p–29	6.38E–09	4.03E–10	6.47E–09	1,3	
AL2p–30	6.50E–09	3.77E–10	5.66E–09	1,2	
AL2p–31	4.03E–09	3.17E–10	3.44E–09	1,0	288
AL2p–32	3.60E–08	1.12E–09	3.48E–08	2,8	
AL2p–33	1.03E–08	8.89E–10	8.84E–10	4,5	
AL2p–35	2.84E–08	1.85E–09	2.46E–08	3,6	130
AL2p–36	1.21E–08	4.95E–10	7.38E–09	1,7	240
AL2p–37	2.38E–08	7.79E–10	1.61E–08	2,9	194
AL2p–38	6.23E–10		3.70E–10	4,79	499
AL2p–39	6.31E–10		3.46E–10	1,53	590
AL2p–40	6.02E–10		3.70E–10	2,27	547
AL2p–41	7.24E–10		3.52E–10	1,31	534
AL2p–42	8.29E–10		3.12E–10	1,91	662
AL2p–43	4.93E–10		3.60E–10	5,01	1035
AL2p–44	4.10E–10		2.71E–10	4,18	1467
AL2p–45	1.78E–08		2.09E–08	1,54	318
AL2p–46	1.30E–08		1.61E–08	1,33	187
AL2p–47	1.48E–08		1.63E–08	1,09	372
AL2p–48	1.12E–08		1.49E–08	1,40	408
AL2p–49	1.16E–08		1.41E–08	1,15	413
AL2p–50	2.39E–08		3.61E–08	1,80	235
AL2p–51	2.12E–08		2.72E–08	1,92	195
AL2p–52	2.70E–08		2.80E–08	2,42	224

AL2p–53	2.11E–08		3.13E–08	1,72	159
AL2p–54	1.39E–08		1.68E–08	2,30	235
AL2p–55	1.85E–08		2.26E–08	2,05	141
AL2p–56	1.87E–08		1.88E–08	2,01	155
AL2p–57	1.78E–08		1.76E–08	1,83	152
AL2p–59	3.85E–09		3.95E–09		
AL2p–61	3.73E–06		3.84E–09		
AL2p–62	2.11E–08		1.94E–08		
AL2p–58	1.33E–08		1.24E–08	0,51	

[0438] В **Таблице 8**, эксперименты для клонов от AL2p–2 до AL2p–37 были проведены отдельно от экспериментов, характеризующих AL2p–38 до AL2p–57. Связывание с человеческими дендритными клетками (DC) проводили с разными донорами для этих двух наборов антител, и поскольку наблюдается большая изменчивость между донорами по экспрессии TREM2, значения MFI для доноров нельзя сравнивать напрямую. P.F. = плохое соответствие; MFI=средняя интенсивность флуоресценции.

Пример 3: Антитела AL2p со зрелой аффинностью демонстрируют сильно улучшенную функцию.

Способы

[0439] Способность иммобилизованных на планшете полноразмерных анти–TREM2 антител активировать зависимые от TREM2 человека гены оценивали с использованием репортерного гена люциферазы под контролем промотора NFAT (ядерный фактор активированных Т–клеток). Клеточную линию BW5147.G.1.4, полученную из Т–лимфоцитов лимфомы тимуса мыши, инфицировали гибридным белком TREM2 человека/DAP12, и вирусом Cignal Lenti NFAT–люцифераза (Qiagen). Для тестирования антител, иммобилизованные на планшете, анти–TREM2 и изотипические контрольные антитела растворяли в PBS, высевали на планшеты для тканевых культур в концентрации 10 мкг/мл и инкубировали в течение ночи при 4°C для абсорбции антител на планшете. После промывания планшетов, клетки высевали на иммобилизованные на планшете антитела и инкубировали в течение 4–6 часов при 37 ºC. Для тестирования антител в растворе, их добавляли в культуральные планшеты вместе с клетками и инкубировали в течение 4–6 часов при 37 ºC. Активность люциферазы измеряли путем добавления реагента OneGlo Reagent (Promega) в каждую лунку и инкубации в течение 3 минут при комнатной температуре на встряхивателе для планшетов. Сигнал люциферазы измеряли с использованием планшет–ридера BioTek.

[0440] Способность растворимых полноразмерных анти–TREM2 антител изменять активность естественных лигандов TREM2 человека оценивали также с использованием анализа репортерного гена люциферазы. Клетки инкубировали в течение 4–6 часов,

вместе с растворимым анти–TREM2 и изотипическим контрольным антителами, на планшетах с предварительно нанесенным покрытием фосфатидилсерина (липид растворяли и титровали в метаноле, добавляли в планшеты и метанолу давали испариться в течение ночи). Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли путем добавления реагента OneGlo Reagent (Promega) в каждую лунку и инкубации в течение 3 минут при комнатной температуре на встряхивателе для планшетов. Сигнал люциферазы измеряли с использованием планшет–ридера BioTek.

[0441] Для оценки жизнеспособности человеческих дендритных клеток и макрофагов, человеческие моноциты выделяли из цельной крови с использованием коктейля для обогащения моноцитов RosetteSep Human (Stemcell Technologies) и центрифугирования в фиколле в соответствии с протоколами производителя. После лизиса красных кровяных клеток буфером для лизиса ACK, моноциты ресуспендировали в полной среде (RPMI, 10% FBS, пенициллин/стрептомицин (Pen/Strep), L–глутамин, HEPES, заменимая аминокислота, пируват натрия) со 100 нг/мл человеческого GM–CSF (hu–GMCSF) и человеческого IL–4 (hu–IL–4) для дифференциации дендритных клеток в течение 6 дней. Макрофаги дифференцировали в течение 5–6 дней в полной среде (RPMI, 10% FBS, пенициллин/стрептомицин (Pen/Strep), L–глутамин, HEPES, заменимая аминокислота, пируват натрия) со 100 нг/мл человеческого hu–MCSF (колониестимулирующий фактор макрофагов).

[0442] Анти–TREM2 антитела или контрольное антитело добавляли в 96–луночный планшет и оставляли при 4 °C на ночь. На следующий день планшет промывали дважды PBS. Клетки высевали при 25000 клеток/лунку и культивировали в течение 2 дней. Затем проводили количественное определение клеток с помощью люминесцентного набора для определения жизнеспособности клеток CellTiter–Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя и определяли люминесценцию в качестве меры жизнеспособности клеток.

Результаты

[0443] Для тестирования того, коррелирует ли повышенная аффинность с усилением функции, анти–TREM2 антитела с созревшей аффинностью тестировали сначала на их способность инициировать сигнализацию TREM2 при добавлении в растворе или иммобилизованными на планшете к клеткам BW, экспрессирующим TREM2 человека/Dap12 и NFAT:люциферазный репортер. Исходное антитело AL2p может кластеризоваться и активировать сигнализацию TREM2 при добавлении к клеткам в растворе или при связывании с планшетом. В согласии с увеличением их аффинности, варианты антител AL2p с созревшей аффинностью демонстрировали повышенную способность к кластеризации и активировали TREM2, как в иммобилизованном на планшете, так и в растворимом формате (**Таблица 9A**). В частности, в иммобилизованном на планшете формате, антитела с созревшей аффинностью сильно повышали сигнализацию NFAT:люциферазы по сравнению с исходными гуманизированными клонами (**Таблица 9A**).

[0444] **Фиг. 3А** и **Фиг. 3В** демонстрируют результаты функционального анализа антител AL2p с созревшей аффинностью AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–62, AL2p–47, и изотипического контрольного IgG антитела. Как (указано) в Таблице **10А**, антитела тестировали на их способность индуцировать сигнализацию TREM2 в клетках BW, экспрессирующих NFAT:люциферазу, при добавлении в растворимом виде или иммобилизованными на планшете. Антитело AL2p–58 представляет собой антитело с созревшей аффинностью, полученное из клона AL2p–62, но включающее каркасные участки легкой цепи двух разных зародышевых линий (т.е., клонов исходных гуманизированных анти–TREM2 антителл). В частности, антитело AL2p–58 имеет каркасны участки 1 и 2 (FR1 и FR2) легкой цепи из зародышевой линии AL2p–h77 и каркасные участки 3 и 4 (FR3 и FR4) легкой цепи из зародышевой линии AL2p–h50. В отличие от этого, все четыре каркасные участка легкой цепи антитела AL2p–62 принадлежат к зародышевой линии AL2p–h77. Результаты демонстрируют, что антитело AL2p–58 имеет неожиданно хорошую индуцированную сигнализацией TREM2 активность, в частности, по сравнению с антителом AL2p–62, несмотря на то, что оба антитела имеют общие CDR вариабельных областей, за исключением CDR–H2 и CDR–L1 (**Фиг. 3А** и **Фиг. 3В**). Однако, различия последовательностей CDR–H2 и CDR–L1 в AL2p–58 и AL2p–62 вызваны разными правками (hotfixes), не связанными с положительным или отрицательным влиянием на аффинность или функцию антитела (**Таблица 9А**). Результаты также демонстрируют, что хотя AL2p–58 имеет такую же (the sane) последовательность вариабельной области тяжелой цепи, что и AL2p–37, AL2p–58 демонстрирует неожиданно значительное увеличение функциональных свойств по сравнению с AL2–p37.

[0445] Результаты в Таблице **10А** также демонстрируют, что AL2p–47 продемонстрировал неожиданно лучшие функциональные свойства, а также более высокую аффинность к экспрессируемому клетками TREM2, по сравнению с антителами AL2p–45, AL2p–55, и AL2p–56, которые все имеют одинаковые последовательности вариабельного домена легкой цепи и очень схожие – вариабельного домен тяжелойа цепи. В частности, единственная разница между последовательностями AL2p–47 и AL2p–45 находится в HVR–H2, где AL2p–47 имеет в 16–м положении H, а AL2p–45 – Q (**Таблица 2В**). Различия между последовательностями AL2–47 и AL2p–55 и AL2p–56 заключаются в отличии одной аминокислоты в HVR–H1 (**Таблица 2А**), отличии одной аминокислоты в FR1 тяжелой цепи (**Таблица 4А**), и отличии одной аминокислоты в HVR–H2, где AL2p–47 имеет в 13–м положении R, а оба AL2p–55 и AL2p–56 – Q (**Таблица 2В**). Из этих результатов следует, что комбинация R в 13–м положении последовательности HVR–H2 и H в 16–м положении последовательности HVR–H2 антитела AL2p–47 демонстрирует неожиданный эффект по сравнению с одним лишь R в 13–м положении (как в случае AL2–p45) или с одним лишь H в 16–м положении (как в случае AL2p–55 и AL2p–56), особенно с учетом того, что AL2p–47 имеет аффинность к человеческому белку TREM2, близкую к AL2p–45, AL2p–55, и AL2p–56.

[0446] **Фиг. 3C** демонстрирует способность иммобилизованных на планшете вариантов антитела с созревшей аффинностью индуцировать сигнализацию TREM2, определяемую с помощью репортерного анализа с NFAT:люциферазой. Результаты демонстрируют резкое (до 4–кратного) увеличение эффективности антител с созревшей аффинностью по сравнению с соответствующим исходным гуманизированным антителом AL2p (h50 или h77) или исходным мышиным антителом IgG1 (AL2p).

[0447] Было показано, что TREM2 влияет на выживание первичных мышиных макрофагов и микроглии *in vitro*, где TREM2–нокаутные клетки демонстрируют пониженную жизнеспособность (Wang et al., Cell 2015, 160(6):1061–1071). Для проверки функциональности вариантов антител AL2p в первичных клетках, полученные из человеческих моноцитов макрофаги или дендритные клетки стимулируют иммобилизованными на планшете вариантами антител AL2p и жизнеспособность клеток измеряют через 2 дня. Было обнаружено, что иммобилизованное на планшете AL2p исходное антитело увеличивает жизнеспособность дозозависимым образом. По сравнению с исходным клоном, варианты антител AL2p с созревшей аффинностью увеличивают жизнеспособность еще сильнее (**Таблицы 9A** и **10A**).

[0448] Клоны AL2p–23, AL2p–31 и AL2p–37 продуцировали в клетках CHO, содержащих следующие варианты: DG на EG и NG на NQ. Эти клоны сохраняют аффинность исходных клонов (**Таблица 9B**).

Таблица 9A: Функциональный анализ антител с созревшей аффинностью

Антитело	**Активация люциферазы растворимый IgG 10 нМ, FOC**	**Активация люциферазы иммобилизованный на планшете IgG 33 нМ, FOC**	**Выживание huDC иммобилизованный на планшете IgG, ППК**
AL2p–h50	1,26	6,83	337353
AL2p–h77	1,47	6,77	380527
AL2p–2	1,70	7,36	461171
AL2p–3	1,29	6,03	363252
AL2p–4	1,45	7,42	495712
AL2p–5	1,27	9,99	709979
AL2p–6	1,20	5,39	546995
AL2p–7	2,35	18,87	н.о.
AL2p–8	2,78	n.d.	1088000
AL2p–9	2,62	15,21	976481
AL2p–10	1,60	4,63	н.о.
AL2p–11	1,71	23,64	н.о.

AL2p–12	1,96	15,80	н.о.
AL2p–13	2,17	16,53	н.о.
AL2p–14	1,79	22,07	н.о.
AL2p–15	1,80	7,54	487849
AL2p–16	2,60	16,87	880480
AL2p–17	2,13	23,83	н.о.
AL2p–18	2,06	8,46	н.о.
AL2p–19	2,06	25,85	н.о.
AL2p–20	2,12	22,45	н.о.
AL2p–21	1,83	13,05	н.о.
AL2p–22	1,75	24,86	н.о.
AL2p–23	2,53	29,75	1108000
AL2p–24	2,12	24,13	н.о.
AL2p–25	2,35	22,28	н.о.
AL2p–26	2,59	25,91	1113000
AL2p–27	2,06	24,39	н.о.
AL2p–28	2,14	9,27	н.о.
AL2p–29	2,17	26,64	1113000
AL2p–30	2,31	15,78	н.о.
AL2p–31	2,83	28,25	1209000
AL2p–32	1,47	4,90	н.о.
AL2p–33	1,72	3,21	н.о.
AL2p–35	2,05	5,15	453094
AL2p–36	2,64	22,70	1143000
AL2p–37	2,16	9,42	679678

[0449] В **Таблице 9A** приведены данные функционального анализа набора антител AL2p с созревшей аффинностью, по сравнению с исходными антителами AL2p–h50 и AL2p–h77. В Таблице, н.о. = не определено; ППК=площадь под кривой; FOC=кратность по сравнению с контролем, где контроль представляет собой изотипическое контрольное антитело. Клоны с AL2p–2 до AL2p–6 являются вариантами исходного антитела AL2p–h50, которые включают "правки" для удаления сайта деамидирования.

Таблица 9B: **Тестирование вариантов HVR для анти–TREM2 антител**

Антитело	**Варианты VH–HVR2**	**Варианты VL–HVR1**	**Связывание с клетками K_D huT2 BW**	**Активация люциферазы, растворимый IgG,**

			(M)	EC_{50} (M)
AL2p–h50	нет	нет	3,7E–01	6,31E–08
AL2p–h77	нет	нет	3,90E–01	2,01E–08
AL2p–2	DG на GG	нет	2,2E–01	2,30E–08
AL2p–3	DG на EG	нет	2,3E–09	5,00E–08
AL2p–4	DG на QG	нет	2,1E–09	6,62E–08
AL2p–5	нет	NG на NR	2,0E–09	3,81E–08
AL2p–6	нет	NG на NW	4,2E–09	3,86E–08
AL2p–59	DG на EG	NG на NQ	1,24E–09	1,12E–08
AL2p–60	GG на EG	NG на NQ	1,12E–09	1,03E–08
AL2p–62	DG на EG	NG на NQ	2,63E–09	2,51E–08
AL2p–31	DG на GG	нет	1,23E–09	6,92E–09

[0450] В **Таблице 9B**, значения в ячейках с серым фоном были получены в другом эксперименте, в отличие от других значений в той же колонке.

Таблица 10A: Функциональный анализ антител AL2p с созревшей аффинностью, которые включают аминокислотные замены в положениях, восприимчивых к деамидированию

Антитело	**Анализ люциферазы (Luc) с BW–клетками иммобилизованный на планшете IgG 7,3 нМ, FOC**	**Анализ люциферазы с BW–клетками растворимый IgG 7,3 нМ, FOC**	**Жизнеспособность дендритных клеток (DC) (ППК)**	**Жизнеспособность макрофагов (Mac) (ППК)**
AL2p–31	7,49	4,48	860213	83712
AL2p–38	4,47	4,98	785505	39036
AL2p–39	8,12	3,81	850801	66855
AL2p–40	8,49	9,92	824725	63235
AL2p–41	7,61	2,92	859989	80670
AL2p–42	6,52	5,95	780879	57916
AL2p–43	5,41	8,84	н.о.	н.о.
AL2p–44	7,17	11,50	750071	74651
AL2p–45	2,29	2,38	543378	3676
AL2p–46	1,64	2,98	596898	6044

AL2p–47	3,54	3,48	771393	22055
AL2p–48	3,25	3,65	769717	23589
AL2p–49	3,12	3,28	753554	15109
AL2p–50	1,19	2,07	286306	–10420
AL2p–51	1,22	2,30	259485	–11153
AL2p–52	1,30	1,75	283169	–13548
AL2p–53	1,45	2,32	234316	–10245
AL2p–54	1,53	2,17	569761	–7639
AL2p–55	1,49	2,08	630883	–5284
AL2p–56	1,51	2,02	643293	–7621
AL2p–57	1,41	2,03	505964	–3564

[0451] В **Таблице 10A** показаны данные функционального анализа антител AL2p с созревшей аффинностью после второго раунда созревания аффинности. Антитела тестировали на их способность индуцировать сигнализацию TREM2 в клетках BW, экспрессирующих NFAT:люциферазу, при добавлении в растворимом или иммобилизованном на планшете формате, а также на их способность повышать жизнеспособность макрофагов или дендритных клеток в иммобилизованном на планшете формате. В **Таблице 10A**, н.о. = не определено; ППК=площадь под кривой. DC=первичные человеческие дендритные клетки; Mac=первичные человеческие макрофаги; FOC=кратность по сравнению с контролем.

Таблица 10B: Функциональный анализ вариантов антител AL2p с созревшей аффинностью

Антитело	**Активация люциферазы, растворимый IgG, EC_{50} (нМ)**	**Активация люциферазы, иммобилизованный на планшете IgG, EC_{50} (нМ)**
AL2p	19,3	н.о.
AL2p–31	1,14	10,1
AL2p–47	104	206
AL2p–58	14	36

[0452] В **Таблице 10B** и на **Фиг. 4A** и **Фиг. 4B** показаны результаты функционального анализа исходного мышиного антитела AL2p, антител с созревшей аффинностью AL2p–31, AL2p–47, AL2p–58, и контрольного антитела. Для антител AL2p–31 и AL2p–58, антитела были получены с использованием константной области человеческого IgG (huFC) или константной области мышиного IgG (msFc) или обоих. Антитела тестировали на их способность индуцировать сигнализацию TREM2 в клетках BW, экспрессирующих NFAT:люциферазу, при добавлении в растворимом или иммобилизованном на планшете формате, а также на их способность повышать

жизнеспособность макрофагов или дендритных клеток в иммобилизованном на планшете формате. В **Таблице 10B**, н.о. = не определено. Результаты демонстрируют, что антитела с созревшей аффинностью имеют лучшую активность индуцирования сигнализации TREM2 и более низкую EC_{50}, чем исходное мышиное антитело AL2p (**Таблица 10B** и **Фиг. 4A** и **Фиг. 4B**).

[0453] В **Таблице 10C** показано сравнение характеристики антител между антителами с созревшей аффинностью AL2p–31, AL2p–47 и AL2p–58, и исходным мышиным антителом AL2p.

Таблица 10C: Сравнение антител с созревшей аффинностью с исходным мышиным антителом

Характеристика	**AL2p**	**AL2p–47**	**AL2p–31**	**AL2p–58**
Зародышевая линия	Мышиное	VH1–69; CK2D–29	VH1–69; CK2D–29	VH1–69; VK4–1/VK2D–29
K_D для Fab (нМ) с рекомбинантным hTREM2	$1{,}12\times10^{-7}$	$1{,}27\times10^{-8}$	$3{,}73\times10^{-9}$	$1{,}33\times10^{-8}$
k_{on} Fab (M) с рекомбинантным hTREM2	1,94×105	2,67×105	3,35×105	3,26×105
k_{off} Fab (M) с рекомбинантным hTREM2	$3{,}4\times10^{-3}$	$3{,}40\times10^{-3}$	$1{,}26\times10^{-3}$	$4{,}33\times10^{-3}$
K_D связывания с клеточной линией, экспрессирующей hTREM2 (нМ)	3,04	1,22	0,56	0,51
Репортерный анализ, иммобилизованный на планшете IgG (EC_{50}, нМ)	низкий	206,3	10,1	36,1
Репортерный анализ, растворимый IgG (EC_{50}, нМ)	19	104,7	11,4	14,0
Жизнеспособность дендритных клеток	(1)	+ (2)	++ (3)	++ (3)

Пример 4: PK/PD (фармакокинетический/фармакодинамический) анализ антител

AL2p с созревшей аффинностью

Способы

[0454] Трансгенные (Tg) мыши с человеческим TREM2, а также однопометные контроли дикого типа (WT), экспрессирующие только мышиный TREM2, были использованы в фармакокинетических/фармакодинамических (PK/PD) исследованиях для тестирования периода полувыведения разных вариантов антител AL2p с созревшей аффинностью в присутствии или отсутствии связываемой мишени, а также эффекта антитела AL2p на растворимый TREM2 в плазме TREM2 Tg–мышей.

[0455] Трансгенным мышам с человеческим TREM2 делали в день 0 интраперитонеальные инъекции 15 мг/кг продуцируемых HEK или CHO вариантов AL2p AL2p–31–HF в качестве дикого типа (WT), и PSEG huIgG1, AL2p–23–HF, AL2p–37–HF, AL2p–58–HF, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–47, все в основной цепи huIgG1, а также контрольный huIgG1 (n=2–3 мыши/группу). Трансгенным мышам с человеческим TREM2 вводили в день 0 интраперитонеальной инъекцией 15 мг/кг продуцируемых HEK или CHO вариантов AL2p AL2p–60 в качестве PSEG huIgG1, AL2p–47 в качестве huIgG1, AL2p–58 в качестве huIgG1, а также контрольный huIgG1 (n=2–3 мыши/группу). Брали кровь пункцией из хвостовой вены в следующие моменты времени: 4 ч после инъекции, дни 1, 3, 6, 10 и 14. Для выделения плазмы кровь собирали в гепаринизированные пробирки и центрифугировали при 10000xg в течение 10 минут при 4 ℃. Супернатант плазмы собирали и хранили (at stored) при –80 ℃.

[0456] Уровни антител IgG1 человека в плазме определяли с использованием стандартного доступного анализа MSD (MesoScale Discovery). Вкратце, на 96–луночные многоматричные (multi–array) пленшеты (MesoScale Discovery) наносят покрытие в течение ночи при 4 ℃ из 50 мкл 1 мкг/мл козьего анти–человеческого фрагмента Fab, специфического к IgG (Jackson Immuno Research) на встряхивателе для планшетов при 500 об/мин. Планшеты промывали три раза 150 мкл буфера для промывки (PBS+0,05% Tween) и блокировали в буфере для связывания (PBS+1% BSA (бычий сывороточный альбумин)) в течение 1 ч при комнатной температуре (RT) на встряхивателе для планшетов при 500 об/мин. Плазму разбавляли буфером для связывания в соотношении 1:200 и 1:10000 и добавляли в заблокированные планшеты и инкубировали в течение 1 ч при 37 ℃. Контроль huIgG1 использовали в качестве стандарта. Планшеты затем промывали три раза в 150 мкл буфера для промывки и инкубировали с козьим анти–человеческим конъюгированным с сульфо–меткой вторичным антителом (MesoScale Discovery) в количестве 1 мкг/мл в буфере для связывания в течение 1 ч при комнатной температуре. Планшеты затем промывали три раза в 150 мкл буфера для промывки и добавляли в каждую лунку 150 мкл 1x буфера для считывания и планшеты визуализировали с помощью Sector Imager (MesoScale Discovery). данные анализировали с помощью GraphPad Prism.

[0457] Для ИФА, специфичного к человеческому TREM2, иммобилизованное антитело T2KO8F11 наносили на планшет в концентрации 2 мкг/мл в PBS в течение ночи

при 4 С (100 мкл на лунку на ИФА–планшетах с высоким связыванием). Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 300 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. В качестве стандарта добавляли в планшеты 15610000 пг/мл TREM2 человека–Fc (R&D Systems), а также разбавленные образцы плазмы в буфере для связывания (PBS+1% BSA). Планшеты, содержащие образцы и стандарт, инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 300 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли биотинилированное козье поликлональное антитело против TREM2 человека (R&D Systems) при разбавлении 1:2000 в буфере для связывания и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 300 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Стрептавидин–HRP (пероксидаза хрена) (1:200 в буфере для связывания, R&D Systems) добавляли в планшеты и инкубировали в течение 20–30 минут при комнатной температуре. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 300 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли 100 мкл раствора субстрата TMB (тетраметилбензидин) и инкубировали до появления окраски. Реакцию останавливали путем добавления 50 мкл 2N серной кислоты и планшет считывали в планшет–ридере Synergy H1 при 450 и 630 нм. Данные анализировали с помощью GraphPad Prism.

Результаты

[0458] Измеряют период полувыведения вариантов антител AL2p у трансгенных мышей с TREM2 человека (**Таблица 11**). После инъекции варианта антитела AL2p, уровни sTREM2 значительно снижались до 65% от уровней контроля и оставались низкими в течение по меньшей мере 6 дней (**Таблица 11**). Причина этого снижения непонятна. Оно может быть вызвано или блокированием AL2p шеддинга (shedding) sTREM2 или вызванной AL2p интернализацией TREM2 после индуцирования кластеризации. Кроме того, эти данные позволяют предположить, что уровни sTREM2 в плазме или ЦСЖ могут быть использованы как показатели *in vivo* связывания мишеней на периферии или в головном мозгу у пациентов.

Таблица 11: Параметры, измеренные *in vivo* у трансгенных мышей с TREM2 человека для контрольного huIgG1 и вариантов антител AL2p с созревшей аффинностью

Антитело	**Оценка периода полувыведения (дней)**	**sTREM2 плазмы в % от базовой линии в день 6**
Контрольное huIgG1	14,6	99,97
AL2p–60 huIgG1 PSEG	1,5	51,75
AL2p–47 huIgG1	2,8	73,37

AL2p–58 huIgG1	4,6	43,70

Пример 5: Продуцирование и тестирование Fc–мутантных вариантов TREM–2 агонистических антител

Материалы и Способы

Продуцирование Fc–мутантных антител

[0459] Fc–мутантные антитела продуцировали рекомбинантно посредством транзиентной трансфекции клеток HEK, и очистки методом аффинного захвата с белком A и тонкой очистки (polishing) методом эксклюзионной хроматографии (SEC).

Репортерный анализ BWZ

[0460] В дополнение к репортерным анализам BWZ, описанным в Примерах 2 и 3, были также проведены репортерные клеточные анализы Fc–мутантов в совместной культуре с различными экспрессирующими FcgR клеточными линиями, такими как THP–1 или Raji. В этом случае, анализ был модифицирован с включением 10^5 каждой репортерной клеточной линии, а также экспрессирующей FcgR линии, в таком же конечном объеме среды (100 мкл на лунку). Два типа клеток подсчитывали на Vi–CELL XR (Beckman Coulter) и смешивали в среде для репортерных клеток (DMEM+10% FBS) непосредственно перед дозированием аликвот в 96–луночные планшеты и добавлением антитела. Затем анализ проводили так же, как описано ранее (6 часов инкубации с антителом при 37°C, с последующим детектированием люциферазы с использованием реагента ONE–GLO (Promega) и планшет–ридера BioTek).

Анализ отложения комплемента (C3b)

[0461] Способность анти–TREM2 антител вызывать отложение комплемента измеряют на стабильной клеточной линии HEK, сверхэкспрессирующей TREM2 человека и DAP12, а также на первичных клетках (дендритные клетки (DC) из моноцитов). Экспрессирующие TREM2 клетки разбавляли до $10^{\wedge 5}$ клеток на 70 мкл среды (DMEM+10% FBS для HEK, RPMI для дендритных клеток) и аликвоты 70 мкл клеток на лунку дозировали в круглодонные 96–луночные планшеты (Falcon #351177). К этим клеткам добавляли 10 мкл 10x антитела, разбавленного в той же среде. Клетки+антитело инкубировали при 37°C в течение 30 мин, затем добавляли 20 мкл на лунку объединенного комплемента сыворотки человека (Innovative Research, IPLA–CSER) в качестве источника комплемента и планшеты инкубировали в течение еще 2 часов при 37 °C. После этого, клетки промывали 2x буфером для FACS (PBS+2% FBS+1 мМ ЭДТА), и добавляли 100 мкл на лунку разбавленного 1:50 анти–C3b–APC антитела (Biolegend 846106) и инкубировали на льду в течение 30 минут. Клетки затем промывали 2x буфером для FACS и ресуспендировали в 50 мкл/лунку буфера для FACS+0,25 мкл/лунку пропидия йодида (Fischer Scientific, BD 556463 перед анализом на проточном цитометре iQue (IntelliCyt).

Получение реагентов для детектирования рецептора Fc–гамма

[0462] Реагенты для детектирования человеческого и мышиного FcgR были

сконструированы путем слияния внеклеточного домена каждого FcgR с С–концевым добавлением метки AVI/His для содействия сайт–специфическому биотинилированию и очистке (Boesch et al., 2014). AVI–His FcgR продуцировали путем транзиентной трансфекции клеток HEK и очищали путем захвата с помощью аффинной хроматографии с иммобилизованными ионами металла (IMAC) с последующей тонкой очисткой методом эксклюзионной хроматографии (SEC). Очищенные FcgR биотинилировали в соответствии с условиями, указанными в наборе для проведения реакции с BirA биотин–протеинлигазой в объеме раствора (Avidity). Тетрамерные реагенты FcgR готовили непосредственно перед использованием путем смешения 1 мкг/мл FcgR с 1/4 молярного количества стрептавидина–APC (eBioscience 17–4317–82) в буфере для FACS и инкубации в течение 10 мин при вращении.

Анализ связывания рецептора Fc–гамма

[0463] Способность связанного с антигеном антитела связывать Fc–рецепторы измеряют на стабильной экспрессирующей TREM2/DAP12 клеточной линии HEK. Вкратце, TREM2–экспрессирующие клетки разбавляют до 100 тыс. клеток на 90 мкл среды (DMEM+10% FBS для HEK) и дозируют аликвоты 90 мкл клеток на лунку в круглодонные 96–луночные планшеты (Falcon). К этим клеткам добавляли 10 мкл 10х антитела, разбавленного в той же среде. Клетки+антитело инкубировали при 37°C в течение 1 ч для опсонизации клеток–мишеней, затем клетки промывали 2х в буфере для FACS, и добавляли 100 мкл на лунку тетрамерного реагента для детектирования FcgR в буфере для FACS. Опсонизированные клетки инкубировали с FcgR тетрамерами в течение 1 ч при 4 °C, и клетки промывали 2х буфером для FACS и ресуспендировали в буфере для FACS перед анализом на проточном цитометре iQue (IntelliCyt).

Результаты

[0464] В следующем примере последовательность FC1 (человеческий IgG1 G1m 17,1) использовали в качестве Fc исходного человеческого IgG1, и последовательность FC10 использовали в качестве Fc исходного человеческого IgG2 для всех дальнейших модификаций.

[0465] Самокластеризующиеся мутанты Fc, которые индуцируют сильные ответы комплемента, могут также вызывать агонистический ответ путем индуцирования кластеризации (например, путем индуцирования мультимеризации антитела), которая может активировать рецепторы; однако, такие мутанты могут также нацеливать систему комплемента на те самые клетки–мишени, которые стимулируют полезную активность. Поэтому, комбинации Fc–мутантов тестировали на способность к сохранению благоприятных эффектов кластеризации (например, мутанты, образующие гексамеры) при снижении комплемент–зависимой цитотоксичности (CDC), например, путем снижения мономерной аффинности к C1q.

[0466] Комбинации E430G с Fc–мутантами (например, K322A, A330S и P331S), способными уменьшать активацию комплемента; а также в другими Fc–мутантами (например, комбинациями L234A, L234F, L235A, L235E и A330L), снижающими

связывание с активирующими рецепторами Fc–гамма (Armour et al., 2003; Idusogie et al., 2001) тестировали в контексте связывания анти–TREM2 антител.

Репортерный анализ BWZ

[0467] С помощью анализа с репортерными клетками оценивали агонистическую способность полученных антител, а также их способность вызывать активацию комплемента посредством анализов CDC и отложения C3b. E430G–варианты Fc анти–TREM2 антитела значительно усиливали агонистическую активность, даже в присутствии компенсаторных мутаций для устранения связывания C1q, таких как P331S (**Фиг. 1A**). Для дополнительного зондирования этих результатов, тестировали способность анти–TREM2 антител активировать TREM2 в присутствии типов клеток, несущих Fc–рецепторы–гамма. Зависимая от рецепторов Fc–гамма кластеризация может быть важным механизмом активности этих антител *in vivo*, и как таковую ее следует по возможности сохранять. В системе совместной культуры с клетками THP–1 (ATCC® TIB–202™), которые представляют собой клеточную линию моноцитарного лейкоза, экспрессирующую несколько Fc–гамма–рецепторов, наблюдалась повышенная активность сигнализации TREM2 для гуманизированного варианта IgG1 (**Фиг. 1B**). Добавление мутации E430G дополнительно повышало активность, что указывает на возможный аддитивный или синергический этих двух механизмов. Однако, добавление компенсаторных мутаций для полного удаления связывания Fc–рецептора, таких как LALAPS (L234A, L235A, P331S), также приводило к удалению значительной части полезного эффекта от использования E430G в этой системе.

Анализ отложения комплемента (C3b)

[0468] Мутант E430G может вызывать сильное увеличение отложения C3b и CDC по сравнению с исходным IgG1. Это увеличение может быть уменьшено после добавления компенсаторных мутаций, таких как LALAPS (**Фиг. 2A**). Разные комбинации Fc–мутантов K322A, A330S и P331S, вместе с E430G, тестировали на их способность к сохранению агонистической функциональностью (включая механизмы, основанные на FcgR) при уменьшении активации комплемента. Включение одной лишь P331S с E430G (PSEG) было достаточным для снижения активации комплемента ниже уровня, индуцируемого исходным IgG1 в одном варианте AL2p с созревшей аффинностью (**Фиг. 2B**), в то время как K322A и A330S имели ограниченный эффект даже в комбинации с P331S.

Анализ связывания рецептора Fc–гамма

[0469] Fc–мутантные варианты потенциальных (leads) AL2p также тестировали на их способность связываться с рецепторами Fc–гамма. В этом анализе экспрессирующие TREM–2 клетки опсонизировали анти–TREM2 антителами и затем использовали тетрамеризованный зонд FcgR/стрептавидин–APC для оценки их способноти связываться с FcgR. Тестировали как мышиные, так и человеческие FcgR.

Пример 6: Улучшенное связывание TREM2 антител с созревшей аффинностью с клетками BW, экспрессирующими TREM2 человека

Материалы и способы

[0470] *Анализ связывания*: Анализ связывания с клетками, основанный на FACS, проводили, как описано в Примере 2.

Результаты

[0471] Проводили непосредственное сравнение связывания химерного исходного антитела AL2p в качестве huIgG1 и его различных гуманизированных вариантов и вариантов с созревшей аффинностью с huIgG1 или huIgG1 PSEG Fc. AL2p–58 и AL2p–61 продемонстрировали увеличение кажущейся аффинности от 2– до 3,6–кратного, в то время как не наблюдалось значительного улучшения аффинности для AL2p–37 и AL2p–47 с экспрессируемым клетками TREM2, несмотря на то, что оба антитела продемонстрировали повышенную аффинность к рекомбинантному TREM2 (**Таблица 12**).

Таблица 12: Клеточный анализ высокоаффинного связывания вариантов 9F5 с созревшей аффинностью

ID антитела	Изотип Fc	Kd (нМ)	Bmax (MFI)
AL2p	huIgG1	1,32	199026
AL2p–58	huIgG1	0,63	196455
AL2p–58	huIgG1 PSEG	0,36	140225
AL2p–37	huIgG1	1,17	216292
AL2p–47	huIgG1	1,20	226371
AL2p–61	huIgG1	0,42	210636

Пример 7: Повышенная активация сигнализации растворимого и иммобилизованного на планшете TREM2 после созревания аффинности AL2p

Материалы и способы

[0472] *Люциферазный анализ* – Способность иммобилизованных на планшете или растворимых полноразмерных анти–TREM2 антител активировать зависимые от TREM2 человека гены оценивали с использованием люциферазного репортерного анализа, как описано в Примере 3.

Результаты

[0473] Способность вариантов антител AL2p активировать TREM2–медиируемую сигнализацию тестировали в гетерологичной системе NFAT:люцифераза. Клетки BW экспрессируют химеру TREM2 человека/DAP12, а также репортерный ген NFAT:люциферазы, который активируется при кластеризации TREM2 естественными лигандами или антителами TREM2. По сравнению с AL2p, обладающим незначительной стимулирующей активностью при иммобилизации на планшете, все потомство AL2p с созревшей аффинностью, за исключением AL2p–37, продемонстрировало резкое повышение активации сигнала в иммобилизованном на планшете формате, вплоть до 10–кратного по сравнению с AL2p для AL2p–58 huIgG1 PSEG (**Таблица 13**). Аналогичное повышение наблюдали для активации сигнализации растворимым IgG, где все протестированные антитела с созревшей аффинностью активировали сигнализацию со сниженными EC50 и повышенными уровнями сигнализации по сравнению с AL2p.

Таблица 13: Активация сигнализации TREM2 в клетках BW, экспрессирующих NFAT:люциферазу

Антитело	Изотип Fc	Иммобилизованный на планшете IgG, кратность по сравнению с нестимулированным контролем (25 нМ IgG)	Растворимый IgG, EC50 (нМ)	Растворимый IgG, кратность по сравнению с контрольным IgG (17 нМ IgG)
AL2p	huIgG1	1,29	14,59	4,51
AL2p–58	huIgG1	9,88	4,83	9,97
AL2p–58	huIgG1 PSEG	12,91	2,99	12,11
AL2p–37	huIgG1	1,56	9,41	7,63
AL2p–47	huIgG1	3,94	6,50	8,77
AL2p–61	huIgG1	8,97	5,24	10,75

Пример 8: Варианты AL2p блокируют продуцирование sTREM2 первичными человеческими дендритными клетками *in vitro*

Материалы и способы

[0474] *Получение человеческих дендритных клеток и обработка антителами TREM2* – Человеческие моноциты выделяли из цельной крови с использованием коктейля для обогащения человеческих моноцитов RosetteSep (Stemcell Technologies) и центрифугирования в фиколле в соответствии с протоколами производителя. После лизиса красных кровяных клеток буфером для лизиса ACK, моноциты ресуспендировали в полной среде (RPMI, 10% FBS, пенициллин/стрептомицин (Pen/Strep), L–глутамин, HEPES, заменимая аминокислота, пируват натрия) с 100 нг/мл человеческого GM–CSF (hu–GMCSF) и человеческого IL–4 (hu–IL–4) для дифференциации дендритных клеток в течение 6 дней.

[0475] Все суспендированные дендритные клетки собирали и тестировали на экспрессию CD11c методом окрашивания FACS. Вкратце, клетки промывали в буфере для FACS (PBS+2% FBS) и инкубировали с 1:5 разбавлением анти–человеческого CD11c–FITC или изотипического контроля–FITC (BD Biosciences) в течение 1 ч на льду. Клетки промывали 2 мл буфера для FACS, собирали осадок центрифугированием и добавляли 250 мкл буфера для FACS и клетки анализировали с помощью BD FACS Canto. Для обоих исследованных доноров, >90% клеток были CD11c–положительными и, таким образом, дифференцировали в человеческие дендритные клетки.

[0476] Собранные дендритные клетки промывали PBS для удаления цитокинов, подсчитывали и высевали по 100000 клеток/лунку в полной среде RPMI на 96–луночные планшеты в 50 мкл. Клетки инкубировали при 37°C в течение одного часа, чтобы дать им осесть, и блокировали планшет сывороточным альбумином. После этого добавляли в

планшеты 50 мкл 2x титрованных антител в RPMI. Клетки инкубировали в течение 48 ч.

[0477] Клеточный супернатант собирали для измерения sTREM2. Добавляли в планшеты PBS+3 мМ ЭДТА. Планшеты инкубировали при 37 С в течение 5–10 минут, пока клетки не начнут переходить в суспензию при пипетировании. Клетки переносили в 96–луночные планшеты с U–образным дном, собирали осадок центрифугированием и ресуспендировали в 45 мкл буфера для FACS и анализировали с помощью iQE. Измеряли относительную численность клеток путем подсчета числа клеток в фиксированном объеме буфера для FACS. Данные анализировали с использованием Microsoft Excel и GraphPad Prism.

[0478] *Анализ TREM2 MSD* – Был разработан анализ MSD, спечифический к TREM2 человека. Иммобилизованное анти–TREM2 антитело T2KO811 наносили на планшет в количестве 1 мкг/мл в PBS в течение ночи при 4 С (25 мкл на лунку в мелколуночные (single spot) планшеты MSD, Meso Scale Discovery). Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 150 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли в планшеты в качестве стандарта 1000,02 нг/мл TREM2 человека–Fc (R&D Systems), а также клеточный супернатант, разбавленный в буфере для связывания (PBS+1% BSA), все по 50 мкл на лунку. Планшеты, содержащие образцы и стандарт, инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 150 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли биотинилированное козье анти–TREM2 человека поликлональное антитело (R&D Systems) при разбавлении 1:2000 в буфере для связывания и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 150 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли в планшеты 25 мкл конъюгированного с сульфо–меткой стрептавидина (0,2мкг/мл в буфере для связывания, MesoScale Discovery) и инкубировали в течение 20 мин при комнатной температуре. Планшеты промывали трижды с помощью машины для мойки планшетов и 150 мкл PBS+0,05% Triton на лунку. Добавляли в каждую лунку 150 мкл 1x буфера для считывания (MesoScale Discovery) и планшеты считывали с помощью Sector Imager (MesoScale Discovery). Данные анализировали в Excel и Graph Pad Prism. Тестировали, будут ли антитела линии AL2p препятствовать проведению анализа, путем ввода на планшет MSD разных концентраций вариантов антител AL2p. Это не оказывало влияния на уровни измеренного сигнала, что позволяет предположить отсутствие влияния вариантов антител AL2p.

Результаты

[0479] TREM2 продуцируется как рецептор клеточной поверхности, который может расщепляться с выделением внеклеточного домена. Редкая мутация TREM2 у людей (H157Y) вызывает повышенное продуцирование sTREM2 и увеличивает риск развития болезни Альцгеймера с поздним началом (Thornton et al., EMBO Mol Med 2017, 9(10): 1366–78).

[0480] Для тестирования того, блокируют ли антитела TREM2 шеддинг рецептора,

измеряли методом ИФА sTREM2, секретируемый в среду первичными человеческими дендритными клетками на протяжении 48 ч. Были протестированы дендритные клетки, полученные из моноцитов двух доноров человеческой крови – доноров 534 и 535. Средняя концентрация sTREM2 для донора 534 составляла 97,0 нг/мл, и для донора 535–72,5 нг/мл. После добавления антител TREM2 секреция sTREM2 снижалась с увеличением концентрации антитела (**Фиг. 5A** и **Фиг. 5B**). Самый слабый эффект наблюдался для исходного антитела AL2p в виде химеры huIgG1, хотя оно значительно снижало уровень sTREM2 при более высоких концентрациях антитела у обоих доноров. Гуманизированный вариант AL20–58 с созревшей аффинностью, в виде huIgG1 дикого типа (WT) или PSEG, продемонстрировал самое сильное снижение при самой низкой концентрации антитела. Оба донора продемонстрировали схожин результаты.

[0481] Для тестирования того, было ли снижение sTREM2 вызвано гибелью клеток и, вследствие этого, снижением численности клеток, измеряли плотность клеток после инкубации с антителом с использованием анализа iQE FACS. Численность клеток не изменялась после обработки дендритных клеток TREM2 антителами у обоих доноров (**Фиг. 6A** и **Фиг. 6B**).

Пример 9: Агонистические антитела TREM2 повышают жизнеспособность первичных человеческих макрофагов и дендритных клеток

Способы

[0482] Человеческие моноциты от трех разных доноров выделяли из цельной крови с использованием коктейля для обогащения человеческих моноцитов RosetteSep (Stemcell Technologies) и центрифугирования в фиколле в соответствии с протоколами производителя. После лизиса красных кровяных клеток буфером для лизиса ACK, моноциты ресуспендировали в полной среде (RPMI, 10% FBS, пенициллин/стрептомицин (Pen/Strep), L–глутамин, HEPES, заменимая аминокислота, пируват натрия). Для дифференцировки дендритных клеток, 100 нг/мл человеческого GM–CSF (hu–GMCSF) и человеческого IL–4 (hu–IL–4) добавляли к культуре моноцитов на шесть дней. Для дифференцировки макрофагов, 100 нг/мл вместо этого использовали человеческий M–CSF (huM–CSF).

[0483] Для иммобилизованных на планшете антител, на день раньше добавляли в 96–луночный планшет 10 мкг/мл анти–TREM2 или контрольные антитела и оставляли при 4°C на ночь. На следующий день планшет промывали дважды PBS. Клетки высевали при 25000 клеток/лунку без дополнительных цитокинов для человеческих дендритных клеток и макрофагов, и культивировали в течение 2 дней. Для экспериментов с растворимыми антителами, антитела добавляли в среду при высевании клеток. Жизнеспособность клеток определяли количественно с помощью набора для люминесцентного определения жизнеспособности клеток CellTiter–Glo (Promega) в соответствии с протоколом производителя, и люминесценцию измеряли с использованием планшет–ридера Biotek Synergy H1. Данные анализировали с помощью Microsoft Excel и GraphPad Prism.

Результаты

[0484] Как исходное антитело AL2p, так и его потомство с созревшей аффинностью тестировали на способность способствовать выживанию первичных человеческих дендритных клеток и макрофагов. Клетки добавляли в планшеты, содержащие титрованные иммобилизованные на планшете антитела, инкубировали в течение 48 часов и жизнеспособность оценивали путем измерения измерения содержания АТФ в клетках с использованием CellTiterGlo (Promega).

[0485] По сравнению с изотипическим контрольным антителом, стимулирование клеток антителами TREM2 повышало жизнеспособность как первичных человеческих макрофагов, так и дендритных клеток дозозависимым образом (**Фиг. 8A** и **Фиг. 8B**). По сравнению с исходным антителом AL2p, все варианты с созревшей аффинностью продемонстрировали увеличение эффективности до нескольких сот раз, на что указывает сниженная полумаксимальная активность (см. значения EC50 в **Таблице 14** (значения EC50 (нМ) для разных антител TREM2 при промотировании жизнеспособности первичных человеческих макрофагов или дендритных клеток от трех разных доноров (D558– 560). P.F. представляет собой неудовлетворительную кривую аппроксимации. Все антитела тестировали в виде huIgG1, где AL1p–58 также тестировалось в формате huIgG1 PSEG)). Исходное антитело AL2p демонстрирует дозозависимое увеличение жизнеспособности, однако, варианты антитела с созревшей аффинностью, особенно AL2p–58 (как в виде huIgG1, так и huIgG1 PSEG), AL2p–47 и AL2p–60, демонстрирует в несколько сот раз более низкое значение EC50, что позволяет предположить значительно более высокую активность. AL2p–37 по–прежнему демонстрирует пониженные EC50 по сравнению с исходным IgG, но с более низкой активностью, чем другие антитела.

[0486] Кроме того, способность антитела AL2p–58 повышать жизнеспособность в растворимом формате оценивали в схожем анализе, но антитело добавляли в среду при высевании клеток. По сравнению с изотипическим контрольным антителом, AL2p–58 было способно повышать жизнеспособность как первичных человеческих макрофагов, так и дендритных клеток (**Фиг. 8C–8F**). Эти результаты позволяют предположить, что антитело AL2p–58 будет функционально активным *in vivo*.

Таблица 14

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

Пример 10: Варианты AL2p снижают уровни sTREM2 плазмы *in vivo*

Способы

[0487] *In vivo процедуры* – Трансгенных (Tg) мышей с человеческим TREM2 BAC помещали группами в поликарбонатные клетки и акклиматизировали в течение по меньшей мере 5 дней перед началом исследований. Животные содержались при 12–часовом цикле свет/темнота с поддержанием комнатной температуры ок. 22±2°C и влажности приблизительно 50%, и получали пищу и воду *ad libitum*. Для Экспериментов I–III животным делали инъекции интраперитонеально (I.P.) или внутривенно (I.V.) AL2p–47 huIgG1, AL2p–47 huIgG1 ASPSEG, AL2p–58 huIgG1, AL2p–58 huIgG1 PSEG, AL2p–61 huIgG1 PSEG или контрольного huIgG1 в день 0 и кровь на плазму собирали в гепаринизированные пробирки за 2–4 дня до начала исследований и в дни 0 (через 4 ч после инъекции), 1, 3, 6, 10 и 14. Для Эксперимента IV, AL2p msIgG1, T–21–9 msIgG1 или контрольный msIgG1 вводили 20 мг/кг инъекцией интраперитонельно (I.P.) в день 0 и плазму брали в дни 0 (через 4 ч после инъекции), 2, 5, 8 и 14. Плазму выделяли путем центрифугирования образцов крови в течение 5 минут при 5000 об/мин и затем собирали супернатант. Всего было проведено четыре *in vivo* эксперимента: эксперимент I: n=3 животных/группу; эксперимент II: n=10 животных/группу; эксперимент III: n=4 животных/группу; эксперимент IV: n=4 животных/группу.

[0488] *Анализ MSD человеческого TREM2* – sTREM2 плазмы измеряют методом MSD, как описано в Примере 8.

Результаты

[0489] Варианты AL2p со зрелой аффинностью тестировали на их способность снижать уровни sTREM2, на основании *in vitro* экспериментов, описанных в Примере 8, которые позволяют предположить, что антитела AL2p блокируют шеддинг TREM2 или непосредственно – путем блокировки связывания ADAM–шеддазы, или косвенно – путем индуцирования активации сигнала TREM2 и эндоцитоза. Трансгенным BAC–мышам, экспрессирующим человеческий TREM2, делали инъекции 15 мг/кг IgG в день 0 и уровни sTREM2 контролировали на протяжении 14 дней, до их возвращения к нормальным значениям до эксперимента. В **Таблице 15** приведены % снижения sTREM2 плазмы, наблюдаемые после введения разных вариантов AL2p, и на **Фиг. 7A–C** представлены графики, показывающие снижение sTREM2 после введения трансгенным мышам с человеческим BAC (human BAC Tg mice) вариантов AL2p с созревшей аффинностью. В отличие от них, исходное AL2p не оказывало значительного эффекта на уровни sTREM2 плазмы **(Фиг. 7D)**, тогда как другое антитело TREM2, которое связывает Ig–домен белка (T21–9), вызывает повышение sTREM2 плазмы в несколько раз, вероятно, вследствие стабилизации белка. Все варианты индуцировали снижение sTREM2 на несколько дней после введения. AL2p–58 huIgG1 PSEG индуцировало самое сильное и самое продолжительное снижение экспрессии sTREM2. Эти данные позволяют предположить, что sTREM2 как в плазме, так и в ЦСЖ может быть использован в качестве маркера связывания мишени *in vivo* у людей.

Таблица 15: Снижение sTREM2 плазмы после введения вариантов антител AL2p

Антитело	**huIgG1**	**Эксп. #**	**4 ч, день 0**	**День 1**	**День 3**	**День 6**	**День 10**	**День 14**
AL2p–47	**ДТ**	I	102,9	88,3	74,6*	73,4**	87,7**	82,3
		III	89,7	92,9	83,6*	91,5**	111,5	133,0
AL2p–47	**ASPSEG**	III	103,1	107,5	93,5	97,5*	127,7	150,8
AL2p–58	**ДТ**	I	86,3	62,3****	45,0****	43,7****	67,7****	93,2
		II		85,0*	56,7****	54,0****	94,8	100,9
		III	98,5	85,8*	58,0****	59,4****	79,9****	131,9
AL2p–58	**PSEG**	II		62,8****	46,2****	46,2****	90,2*	113,2
AL2p–61	**PSEG**	I	74,2	57,8****	47,4****	51,8****	98,2	88,2

Указаны % sTREM2, определенные в плазме трансгенных BAC–мышей с TREM2 человека, получавших разные варианты антител TREM2 в виде huIgG1 ДТ или huIgG1 PSEG или huIgG1 ASPSEG. Звездочки указывают величины, которые являются значимо более низкими по сравнению с мышами, получившими инъекции контрольного huIgG1 (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, ****p<0,0001) с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (two way ANOVA) и апостериорного критерия для попарных сравнений.

Пример 11: Варианты AL2p *in vivo*

Способы

[0490] Мышам C57BL/6 (ДТ) или Bac–TG–hTREM2 в возрасте 8 недель вводили интраперитонеальной (i.p.) инъекцией 3 мл 3% тиогликолята. Через 3 дня, когда перитонеальная полость была обогащена перитонеальными макрофагами ($CD11b^+F4/80^+$, экспрессирующими TREM2, мышам вводили инъекцией huIgG1 или TREM2–специфические антитела AL2p–58 huIgG1 или AL2p–58 huIgG1 (40 мг/кг). Перитонеальные клетки отбирали через час и немедленно лизировали в буфере для лизиса (н–додецил–бета–мальтозид 1%, 50 мМ (Mm) Tris–HCl (pH 8,0), 150 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 1,5 мМ $MgCl_2$, 10% глицерин, плюс ингибиторы протеазы и фосфатазы), расщепляли после лизиса и проводили иммунопреципитацию крысиным антителом против человеческого/мышиного (anti–h/m) TREM2 (RD, клон 237920) или изотипическим контролем. Преципитированные белки фракционировали методом ДСН–ПААГ (в

невосстанавливающих условиях), переносили на нитроцеллюлозные мембраны и зондировали анти–фосфотирозиновым антителом (Millipore, 4G10). Для подтверждения того, что каждый клеточный лизат, используемый для иммунопреципитации TREM2, содержал равное количество белков, перед иммунопреципитацией брали равное количество лизатов и фракционировали методом ДСН–ПААГ (в восстанавливающих условиях). Иммуноблоты зондировали антителами, направленными против TREM2 человека (R&D, № AF1828).

Результаты

[0491] Связывание лиганда TREM2 индуцирует рецептор кластеризации, который инициирует фосфорилирование его адаптерный белок Dap12 и каскад внутриклеточной сигнализации. Для тестирования того, индуцируют ли варианты антител AL2p активацию сигнала TREM2 *in vivo*, трансгенным Bac–мышам ДТ или экспрессирующим TREM2 человека вводят тиогликолят для рекрутинга макрофагов в брюшину. Через три дня мышам вводят инъекцией анти–TREM2 или контрольные huIgG1 антитела, и затем перитонеальные макрофаги собирают, лизируют и зондируют фосфорилирование Dap12, связанного с TREM2, в качестве меры активации сигнализации TREM2.

[0492] Введение трансгенным Bac–мышам AL2p–58 huIgG1 или AL2p huIgG1 PSEG вызывало сильное увеличение фосфорилирования Dap12 по сравнению с контрольным huIgG1 (**Фиг. 9**). В отличие от этого, антитела TREM2 не продемонстрировали влияния на Dap12 у мышей дикого типа, поскольку эти антитела не являются перекрестно реактивными для мышей. Эти результаты демонстрируют, что антитела AL2p–58 могут кластеризоваться и активировать рецептор TREM2 *in vivo*.

Пример 12: Неспецифическая реактивность вариантов AL2p

Способы

[0493] Анализ, основанный на методе FACS, для измерения полиспецифической реактивности (PSR), проводили как описано Xu et al., Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26 (10), 663–70.

Результаты

[0494] Хотя исходные гуманизированные варианты AL2p (AL2p–h50, AL2p–h77) имели низкую полиспецифическую реактивность (PSR), указывающую на отсутствие неспецифического связывания с не–TREM2 мишенями, после повышения аффинности к TREM2 путем созревания аффинности, варианты антител AL2p демонстрировали повышенные значения PSR (**Таблица 16**). PSR положительно коррелирует с аффинностью и более высоким неспецифическим связыванием, что может приводить к более быстрому выведению циркулирующего антитела из организма и, таким образом, к более короткому периоду полувыведения. Результаты в **Таблице 16**, при их рассмотрении вместе с приведенными в **Таблицах 9A–9C**, **10A–10C**, **11**, **13** и **14**, демонстрируют, что варианты антител AL2p с высокой PSR имеют слишком короткий период полувыведения, а варианты антител AL2p с низкой PSR не проявляют достаточной функциональности. Однако, варианты антител AL2p со средними значениями PSR проявляют как низкое

неспецифическое связывание, так и лучшую функциональность, чем варианты антител AL2p с низкой PSR (**Таблицы 9A–9C**, **10A–10C**, **13** и **14**).

Таблица 16: Сводные данные о полиспецифической реактивности (PSR) вариантов антител AL2p

Антитело	**Значение PSR**	**Диапазон значений PSR**
AL2p–h50	0,01	Низкий
AL2p–h77	0,09	Низкий
AL2p–2	0,10	Низкий
AL2p–3	0,05	Низкий
AL2p–4	0,10	Низкий
AL2p–5	0,15	Низкий
AL2p–6	0,10	Низкий
AL2p–7	0,74	Высокий
AL2p–8	0,82	Высокий
AL2p–9	0,80	Высокий
AL2p–10	0,14	Низкий
AL2p–11	0,68	Высокий
AL2p–12	0,57	Средний
AL2p–13	0,71	Высокий
AL2p–14	0,80	Высокий
AL2p–15	0,34	Средний
AL2p–16	0,84	Высокий
AL2p–17	0,77	Высокий
AL2p–18	0,72	Высокий
AL2p–19	0,84	Высокий
AL2p–20	0,74	Высокий
AL2p–21	0,75	Высокий
AL2p–22	0,88	Высокий
AL2p–23	0,70	Высокий
AL2p–24	0,85	Высокий
AL2p–25	0,80	Высокий
AL2p–26	0,80	Высокий
AL2p–27	0,87	Высокий
AL2p–28	0,52	Средний

AL2p–29	0,72	Высокий
AL2p–30	0,70	Высокий
AL2p–31	0,85	Высокий
AL2p–32	0,10	Низкий
AL2p–33	0,05	Низкий
AL2p–35	0,10	Низкий
AL2p–36	0,82	Высокий
AL2p–37	0,15	Низкий
AL2p–38	0,73	Высокий
AL2p–39	0,66	Высокий
AL2p–40	0,69	Высокий
AL2p–41	0,77	Высокий
AL2p–42	0,76	Высокий
AL2p–43	0,70	Высокий
AL2p–44	0,67	Высокий
AL2p–45	0,33	Средний
AL2p–46	0,44	Средний
AL2p–47	0,48	Средний
AL2p–48	0,55	Средний
AL2p–49	0,54	Средний
AL2p–50	0,16	Низкий
AL2p–51	0,20	Низкий
AL2p–52	0,14	Низкий
AL2p–53	0,22	Низкий
AL2p–54	0,38	Средний
AL2p–55	0,37	Средний
AL2p–56	0,37	Средний
AL2p–57	0,42	Средний
AL2p–59	н.о.	
AL2p–61	0,74	Высокий
AL2p–62	0,19	Низкий
AL2p–58	0,59	Средний

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

Человеческий белок TREM2 (SEQ ID NO: 1)

MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQ
LGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQS
LHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPP
TSILLLLACIFLIKILAASALWAAAAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT

Мышиный белок TREM2 (SEQ ID NO: 2)

MGPLHQFLLLLITALSQALNTTVLQGMAGQSLRVSCTYDALKHWGRRKAWCRQ
LGEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLKKRNGSTVIADDTLAGTVTITLKNLQAGDAGLYQCQ
SLRGREAEVLQKVLVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESSSFEGAQVEHSTSRNQETSFPPT
SILLLLACVLLSKFLAASILWAVARGRQKPGTPVVRGLDCGQDAGHQLQILTGPGGT

Белок TREM2 крысы (SEQ ID NO: 3)

MEPLHVFVLLLVTELSQALNTTVLQGVAGQSLRVSCTYDALRHWGRRKAWCR
QLAEEGPCQRVVSTHGVWLLAFLRKQNGSTVITDDTLAGTVTITLRNLQAGDAGLYQC
QSLRGREAEVLQKVVVEVLEDPLDDQDAGDLWVPEESESFEGAQVEHSTSSQVSSCGSP
LTYHLPPKEPIRKDLLPTHFHSSPPGLCPPEQASYSQHPLGCGQGQAEAGDTCGQWARL

Белок TREM2 макака–резуса (SEQ ID NO: 4)

MPDPLFSAVQGKDKILHKALCICPWPGKGGMEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQ
GVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQLGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGST
AITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQSLHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDL
WVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQK
PGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

Белок TREM2 яванского макака (SEQ ID NO: 5)

MEPLRLLILLFATELSGAHNTTVFQGVEGQSLQVSCPYDSMKHWGRRKAWCRQ
LGEKGPCQRVVSTHNLWLLSFLRRRNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGFYQCQS
LHGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWVPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPP
TSVLLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSEPDCGHDPGHQLQTLPGLRDT

Белок TREM2 лошади (SEQ ID NO: 6)

MEPLPLLILLSVAELSRGHNTTVFQGTAGRSLKVSCPYNSLMHWGRRKAWCRQL
GEDGPCQQVVSTHSLWLLSFLKRRNGSTVITDDALGGILTITLRNLQAHDAGFYQCQSL
HGGEADTLRKVLVEVLADPLDHQEPGDLWIPKESESFEDAQVEHSISRSLVEEEIPSLPTS
ILLLLACIFLSKLLAASAIWAAAWHGQKQETPPASEPDRGHDPGYQLHTLTGERDT

Белок TREM2 свиньи (SEQ ID NO: 7)

METLGLLLLLWVAELSRAHNTSVFQGTAGQSLRVSCSYNSLKHWGRRKAWCR
QLSEEGLCQHVVSTHPTWLLSFLKRRNGSTAITDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQ
SLHGSEADTLKKVLVEVLADPLESQSKSFQDVQMEHSISRNLSEESLFPPTSTLFLLACVF
LSKLLVASALWAAAWHGHKQRTSPAGGLDCGRDPGDQDQTLTDELGESSDQDQTLTE
LRDT

Белок TREM2 собаки (SEQ ID NO: 8)

MEPLWLLILLAVTELSGAHNTTVFQGMAGRSLQVSCPYNSLKHWGRRKAWCRQ
VDKEGPCQRVVSTHRSWLLSFLKRWNGSTAIVDDALGGTLTITLRNLQAHDAGLYQCQ
SLYGDEADTLRKVLVEVLADPLDHLDPGDLWIPEESKGFEDAHVEPSVSRSLSEEEIPFPP

TSILFLLACIFLSKFLAASALWAAAWRGQKLGTPQASELDCSCDPGYQLQTLTEPRDM

Исходная вариабельная область тяжелой цепи мышиного AL2p (SEQ ID NO: 119)

QVQLQQSGPELVKPGASLKISCKASGYAFSSSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPG
DGDTNYNGEFRVRATLTADTSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARLLRNQPGESYAMDY
WGQGASVTVSS

Исходная вариабельная область легкой цепи мышиного AL2p (SEQ ID NO: 120)

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGYTYLHWYLQKPGQSPKLLIYK
VSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDLGVYFCSQSTRVPYTFGGGTKLEIK

FC1 (человеческий IgG1 дикого типа) (SEQ ID NO: 146)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP
ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

FC9 (человеческий IgG2 дикого типа) (SEQ ID NO: 154)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

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

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHGALHNHYTQKSLSLSPGK

В настоящем описании, кроме прочего, раскрыты следующие объекты:

1. Антитело, которое связывается с белком TREM2, отличающееся тем, что указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, где X_1 представляет собой S или W, X_2 представляет собой S, L или R, и X_3 представляет собой S, D, H, Q или E (SEQ ID NO: 121); HVR–H2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле II: RIYPGX1GX2TNYAX3KX4X5G, где X1 представляет собой D, G, E, Q или V, X_2 представляет собой D или Q, X_3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X_4 представляет собой F, R или W, и X_5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 122); и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III: $ARLLRNX_1PGX_2SYAX_3DY$, где X_1 представляет собой Q или K, X_2 представляет собой E, S или A, и X_3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 123), и при этом указанное антитело не является антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126).

2. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV: $RX_1SX_2SLX_3HSNX_4YTYLH$, где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой Q, R или S, X_3 представляет собой V или I, и X_4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 127); HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: $KVSNRX_1S$, где X_1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 128); и HVR–L3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

3. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит: HVR–H1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле I: $YAFX_1X_2X_3WMN$, где X_1 представляет собой S или W, X_2 представляет собой S, L или R, и X_3 представляет собой S, D, H, Q или

E (SEQ ID NO: 121); HVR–H2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле II: RIYPGX1GX2TNYAX3KX4X5G, где X1 представляет собой D, G, E, Q или V, X_2 представляет собой D или Q, X_3 представляет собой Q, R, H, W, Y или G, X_4 представляет собой F, R или W, и X_5 представляет собой Q, R, K или H (SEQ ID NO: 122); и HVR–H3, содержащий последовательность, соответствующую Формуле III: ARLLRNX$_1$PGX$_2$SYAX$_3$DY, где X_1 представляет собой Q или K, X_2 представляет собой E, S или A, и X_3 представляет собой M или H (SEQ ID NO: 123), и вариабельная область легкой цепи содержит: HVR–L1, содержащий последовательность, соответствующую Формуле IV: RX$_1$SX$_2$SLX$_3$HSNX$_4$YTYLH, где X_1 представляет собой S или T, X_2 представляет собой Q, R или S, X_3 представляет собой V или I, и X_4 представляет собой G, R, W, Q или A (SEQ ID NO: 127); HVR–L2, содержащий последовательность, соответствующую Формуле V: KVSNRX$_1$S, где X_1 представляет собой F, R, V или K (SEQ ID NO: 128); и HVR–L3, содержащий последовательность: SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129), и при этом антитело не является антителом, содержащим вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, содержащий последовательность YAFSSSWMN (SEQ ID NO: 124), HVR–H2, содержащий последовательность RIYPGDGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 125), и HVR–H3, содержащий последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), и содержащим вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, содержащий последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2, содержащий последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3, содержащий последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

4. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C).

5. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или

AL2p–62 (как указано в Таблицах 3A–3C).

6. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи, при этом вариабельная область тяжелой цепи содержит HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C); и вариабельная область легкой цепи содержит HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 3A–3C).

7. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую HVR–H1, HVR–H2 и HVR–H3, и вариабельную область легкой цепи, содержащую HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3, причем указанное антитело содержит HVR–H1, HVR–H2, HVR–H3, HVR–L1, HVR–L2 и HVR–L3 антитела AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблицах 2A–2C и 3A–3C).

8. Антитело по любому из пп. 1–7, отличающееся тем, что вариабельная область тяжелой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VH FR1, VH FR2, VH FR3 и VH FR4, при этом: VH FR1 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 9–11, VH FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 12 и 13, VH FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 14 и 15, и VH FR4 содержит последовательность SEQ ID NO: 16; и/или вариабельная область легкой цепи содержит один, два, три или четыре каркасных участка, выбранных из VL FR1, VL FR2, VL FR3 и VL FR4, при этом: VL FR1 содержит последовательность, выбранную из

группы, состоящей из SEQ ID NO: 17–20, VL FR2 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 21 и 22, VL FR3 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 23 и 24, и VL FR4 содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 25 и 26.

9. Антитело по любому из пп. 1–8, отличающееся тем, что:

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129);

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNGYTYLH (SEQ ID NO: 130), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129);

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSDWMN (SEQ ID NO: 136), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFHG (SEQ ID NO: 137), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNKPGESYAMDY (SEQ ID NO: 138), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RTSQSLVHSNAYTYLH (SEQ ID NO: 139), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRVS (SEQ ID NO: 140), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129);

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 141), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129);

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGEGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 143), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNQYTYLH (SEQ ID NO: 142), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129);

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYAGKFQG (SEQ ID NO: 135), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRFS (SEQ ID NO: 131), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129); или

HVR–H1 содержит аминокислотную последовательность YAFSSQWMN (SEQ ID NO: 132), HVR–H2 содержит аминокислотную последовательность RIYPGGGDTNYARKFQG (SEQ ID NO: 133), HVR–H3 содержит аминокислотную последовательность ARLLRNQPGESYAMDY (SEQ ID NO: 126), HVR–L1 содержит аминокислотную последовательность RSSQSLVHSNRYTYLH (SEQ ID NO: 144), HVR–L2 содержит аминокислотную последовательность KVSNRRS (SEQ ID NO: 134), и HVR–L3 содержит аминокислотную последовательность SQSTRVPYT (SEQ ID NO: 129).

10. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 27–71 и 91; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92–113 и 118.

11. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 6A); и/или указанное антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61 или AL2p–62 (как указано в Таблице 7A).

12. Антитело по п. 10 или п. 11, отличающееся тем, что:

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53, и/или вариабельная область легкой цепи содержит

аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97;

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 104;

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 64; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 108;

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 70; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 110;

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111;

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 112; или

вариабельная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53; и/или вариабельная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113.

13. Антитело по любому из пп. 1–12, отличающееся тем, что антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 198–213; и/или легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 214–218.

14. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 27, 56 и 72–90; и/или вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 92, 104 и 114–117.

15. Антитело, которое связывается с белком TREM2, при этом указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи антитела AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, или AL2p–h90 (как указано в Таблице 6A); и/или указанное антитело содержит вариабельную область легкой цепи антитела AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, или AL2p–h90 (как указано в Таблице 7A).

16. Антитело по любому из пп. 1–15, отличающееся тем, что указанное антитело принадлежит к классу IgG, классу IgM, или классу IgA.

17. Антитело по п. 16, отличающееся тем, что указанное антитело принадлежит к классу IgG и имеет изотип IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4.

18. Антитело по п. 17, отличающееся тем, что указанное антитело содержит одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положениях остатков, выбранных из группы, состоящей из: C127S, L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, E345R, E430G, S440Y, и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует схеме нумерации EU или Кабата.

19. Антитело по п. 18, отличающееся тем, что:

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A , при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях S267E и L328F, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотную замену в положении C127S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E345R, E430G и S440Y, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; или

Fc–участок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146–156.

20. Антитело по любому из пп. 1–19, отличающееся тем, что белок TREM2 представляет собой белок человека.

21. Антитело по п. 20, отличающееся тем, что белок TREM2 представляет собой белок дикого типа.

22. Антитело по п. 20, отличающееся тем, что белок TREM2 представляет собой природный вариант.

23. Антитело по любому из пп. 1–22, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой фрагмент антитела, который связывается с одним или несколькими человеческими белками, выбранными из группы, состоящей из TREM2 человека, природного варианта TREM2 человека, и пораженного болезнью варианта TREM2

человека, и необязательно, при этом фрагмент антитела сшит со вторым фрагментом антитела, который связывается с одним или несколькими человеческими белками, выбранными из группы, состоящей из TREM2 человека, природного варианта TREM2 человека, и пораженного болезнью варианта TREM2 человека.

24. Антитело по п. 23, отличающееся тем, что указанный фрагмент представляет собой Fab–фрагмент, Fab', Fab'–SH, F(ab')2, Fv или scFv.

25. Антитело по любому из пп. 1–24, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой моноклональное антитело.

26. Антитело по любому из пп. 1–7, 9, и 16–24, отличающееся тем, что указанное антитело представляет собой гуманизированное антитело.

27. Антитело по любому из пп. 1–26, отличающееся тем, что антитело представляет собой биспецифическое антитело, распознающее первый антиген и второй антиген, при этом первый антиген представляет собой TREM2 человека или его природный вариант, и второй антиген представляет собой:

антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер;

антиген, облегчающий транспорт через гематоэнцефалический барьер, выбранный из группы, состоящей из рецептора трансферрина (TR), рецептора инсулина (HIR), рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), белков 1 и 2, родственных рецептору липопротеина низкой плотности (LPR–1 и 2), рецептора дифтерийного токсина, CRM197, однодоменного антитела ламы, TMEM 30(A), домена белковой трансдукции, TAT, Syn–B, пенетратина, полиаргининового пептида, ангиопептида, и ANG1005;

патогенный агент, выбранный из группы, состоящей из патогенных пептидов или белков, или патогенных нуклеиновых кислот, при этом патогенные нуклеиновые кислоты представляют собой антисмысловые РНК с экспансией повторов GGCCCC (G2C4), патогенные белки выбирают из группы, состоящей из бета–амилоида, олигомерного бета–амилоида, бета–амилоидных бляшек, белка–предшественника амилоида или его фрагментов, тау–белка (Tau), IAPP, альфа–синуклеина, TDP–43, белка FUS, C9orf72 (открытая рамка считывания 72 хромосомы 9), белка c9RAN, прионного белка, PrPSc, хантингтина, кальцитонина, супероксиддисмутазы, атаксина, атаксина 1, атаксина 2, атаксина 3, атаксина 7, атаксина 8, атаксина 10, телец Леви, предсердного натриуретического фактора, островкового амилоидного полипептида, инсулина, аполипопротеина AI, сывороточного амилоида A, медина, пролактина, транстиретина, лизоцима, бета–2–микроглобулина, гелсолина, кератоэпителина, цистатина, иммуноглобулина легкой цепи AL, белка S–IBM, связанных с не–ATG повторами (RAN) продуктов трансляции, пептидов с дипептидными повторами (DPR), пептидов с повторами глицин–аланин (GA), пептидов с повторами глицин–пролин (GP), пептидов с повторами глицин–аргинин (GR), пептидов с повторами пролин–аланин (PA), убиквитина, и пептидов с повторами пролин–аргинин (PR);

лиганды и/или белки, экспрессируемые на иммунных клетках, при этом лиганды и/или белки выбирают из группы, состоящей из CD40, OX40, ICOS, CD28, CD137/4–1BB,

CD27 , GITR, PD–L1, CTLA–4, PD–L2, PD–1, B7–H3, B7–H4, HVEM, BTLA, KIR, GAL9, TIM3, A2AR, LAG–3, и фосфатидилсерина; и

белок, липид, полисахарид или гликолипид, экспрессируемый на одной или нескольких опухолевых клетках.

28. Антитело по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что указанное антитело специфически связывается как с TREM2 человека, так и с TREM2 яванского макака.

29. Антитело по п. 28, отличающееся тем, что указанное антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 человека и/или TREM2 яванского макака, которая по меньшей мере в 1 раз (“1–fold“) ниже значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 1 раз ниже значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

30. Антитело по п. 28 или п. 29, отличающееся тем, что указанное антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 человека, которая имеет значение в диапазоне от примерно 9 мкМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ, при этом K_D определяют при температуре приблизительно 25 °C.

31. Антитело по п. 28 или п. 29, отличающееся тем, что указанное антитело имеет константу диссоциации (K_D) с TREM2 яванского макака, которая имеет значение в диапазоне от примерно 50 нМ до примерно 100 пМ, или менее 100 пМ, при этом K_D определяют при температуре приблизительно 25 °C.

32. Антитело по любому из предшествующих пунктов формулы, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с первичными иммунными клетками человека с аффинностью, которая по меньшей мере в 10 раз выше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 10 раз выше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

33. Антитело по любому из предшествующих пунктов формулы, отличающееся тем, что указанное антитело собирается в кластеры и активирует сигнализацию TREM2 в количестве, которое по меньшей мере в 1 раз больше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или по меньшей мере в 1 раз

больше значения для анти–TREM2 антитела, содержащего вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

34. Антитело по любому из предшествующих пунктов формулы, отличающееся тем, что антитело повышает выживаемость иммунных клеток *in vitro* в большей степени, чем анти–TREM2 антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56; или в большей степени, чем анти–TREM2 антитело, содержащее вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103.

35. Антитело по любому из предшествующих пунктов формулы, отличающееся тем, что указанное антитело имеет период полувыведения *in vivo*, меньший, чем у человеческого контрольного антитела IgG1.

36. Антитело по любому из предшествующих пунктов формулы, отличающееся тем, что указанное антитело снижает уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* на величину, по меньшей мере на 25% большую, чем это наблюдается в случае человеческого контрольного антитела IgG1.

37. Антитело по п. 36, отличающееся тем, что указанное антитело снижает уровни в плазме растворимого TREM2 *in vivo* путем блокирования расщепления/отрезания, путем ингибирования одной или нескольких металлопротеаз, и/или путем индуцирования интернализации.

38. Антитело по любому из пп. 1–37, отличающееся тем, что указанное антитело конкурирует за связывание с TREM2 с одним или несколькими антителами, выбранными из группы, состоящей из AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16, AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76, AL2p–h90, и любой их комбинации.

39. Антитело по любому из пп. 1–37, отличающееся тем, что указанное антитело связывается по существу с тем же эпитопом TREM2, что и антитело, выбранное из группы, состоящей из: AL2p–h50, AL2p–2, AL2p–3, AL2p–4, AL2p–5, AL2p–6, AL2p–7, AL2p–8, AL2p–9, AL2p–10, AL2p–11, AL2p–12, AL2p–13, AL2p–14, AL2p–15, AL2p–16,

AL2p–17, AL2p–18, AL2p–19, AL2p–20, AL2p–21, AL2p–22, AL2p–23, AL2p–24, AL2p–25, AL2p–26, AL2p–27, AL2p–28, AL2p–29, AL2p–30, AL2p–31, AL2p–32, AL2p–33, AL2p–h77, AL2p–35, AL2p–36, AL2p–37, AL2p–38, AL2p–39, AL2p–40, AL2p–41, AL2p–42, AL2p–43, AL2p–44, AL2p–45, AL2p–46, AL2p–47, AL2p–48, AL2p–49, AL2p–50, AL2p–51, AL2p–52, AL2p–53, AL2p–54, AL2p–55, AL2p–56, AL2p–57, AL2p–58, AL2p–59, AL2p–60, AL2p–61, AL2p–62, AL2p–h19, AL2p–h21, AL2p–h22, AL2p–h23, AL2p–h24, AL2p–h25, AL2p–h26, AL2p–h27, AL2p–h28, AL2p–h29, AL2p–h30, AL2p–h31, AL2p–h32, AL2p–h33, AL2p–h34, AL2p–h35, AL2p–h36, AL2p–h42, AL2p–h43, AL2p–h44, AL2p–h47, AL2p–h59, AL2p–h76 и AL2p–h90.

40. Антитело, которое связывается с белком TREM2, содержащее тяжелую цепь и легкую цепь, отличающееся тем, что:

(a) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 198, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214;

(b) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214;

(c) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 200, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214;

(d) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 214;

(e) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 202, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215;

(f) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215;

(g) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 204, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215;

(h) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215;

(i) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 206, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 216;

(j) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 216;

(k) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 208, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218;

(l) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218;

(m) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 210, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218;

(n) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 218;

(o) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 212, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217; или

(p) указанная тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213, и указанная легкая цепь содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217.

41. Выделенная нуклеиновая кислота, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую антитело по любому из предшествующих пунктов формулы.

42. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п. 41.

43. Выделенная клетка–хозяин, содержащая вектор по п. 42.

44. Способ продуцирования антитела, которое связывается с TREM2, включающий культивирование клеток по п. 43 таким образом, чтобы при этом продуцировалось антитело.

45. Способ по п. 44, дополнительно включающий выделение антитела, продуцируемого клеткой.

46. Выделенное антитело, которое связывается с TREM2, продуцируемое способом по п. 44 или п. 45.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело по любому из пп. 1–40 и фармацевтически приемлемый носитель.

48. Способ предотвращения, снижения риска или лечения индивидуума с болезнью, расстройством или поражением, выбранным из группы, состоящей из деменции, лобно–височной деменции, болезни Альцгеймера, болезни Насу–Хакола, нарушения познавательной способности, потери памяти, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, рассеянного склероза, хронического колита, неспецифического язвенного колита и рака, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества антитела по любому из

пп. 1–40.

49. Способ по п. 48, отличающийся тем, что болезнь, расстройство или поражение представляет собой болезнь Альцгеймера.

50. Антитело, содержащее Fc–участок, при этом указанное антитело содержит аминокислотную замену в положении E430G и одну или несколько аминокислотных замен на Fc–участке в положении остатка, выбранном из группы, состоящей из: L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S, и любой их комбинации, при этом нумерация остатков соответствует схеме нумерации EU или Кабата.

51. Антитело по п. 50, отличающееся тем, что:

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, L243A, L235A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G и K322A, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и A330S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU;

Fc–участок содержит аминокислотные замены в положениях E430G, K322A и P331S, при этом нумерация положения остатков соответствует схеме нумерации EU; или

Fc–участок содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 146–156.

52. Антитело по п. 50 или п. 51, отличающееся тем, что указанный Fc–участок повышает кластеризацию без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, содержащим Fc–участок, не содержащий аминокислотных замен.

53. Антитело по любому из пп. 50–52, отличающееся тем, что указанное антитело индуцирует одну или несколько активностей мишени, специфически связываемой антителом.

54. Антитело по любому из пп. 50–53, отличающееся тем, что указанное антитело связывается с TREM2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антитело, содержащее Fc-область, где антитело содержит аминокислотную замену в положении E430G и одну или несколько аминокислотных замен в Fc-области в положении остатков, выбранном из группы, состоящей из: L234A, L234F, L235A, L235E, S267E, K322A, L328F, A330S, P331S и любая их комбинация, где нумерация остатков соответствует нумерации EU или Kabat.

2. Антитело по п. 1, где:

(a) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G, L234A, L235A и P331S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(b) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G и P331S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(c) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G и K322A, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(d) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G, A330S и P331S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(e) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A, A330S и P331S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(f) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и A330S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU;

(g) Fc-область содержит аминокислотную замену в положениях E430G, K322A и P331S, где нумерация положения остатков соответствует нумерации EU; или

(h) Fc-область содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO:149-153 и 156.

3. Антитело по п.1 или 2, где Fc-область повышает кластеризацию антитела без активации комплемента по сравнению с соответствующим антителом, содержащим Fc-область, которая не содержит аминокислотных замен.

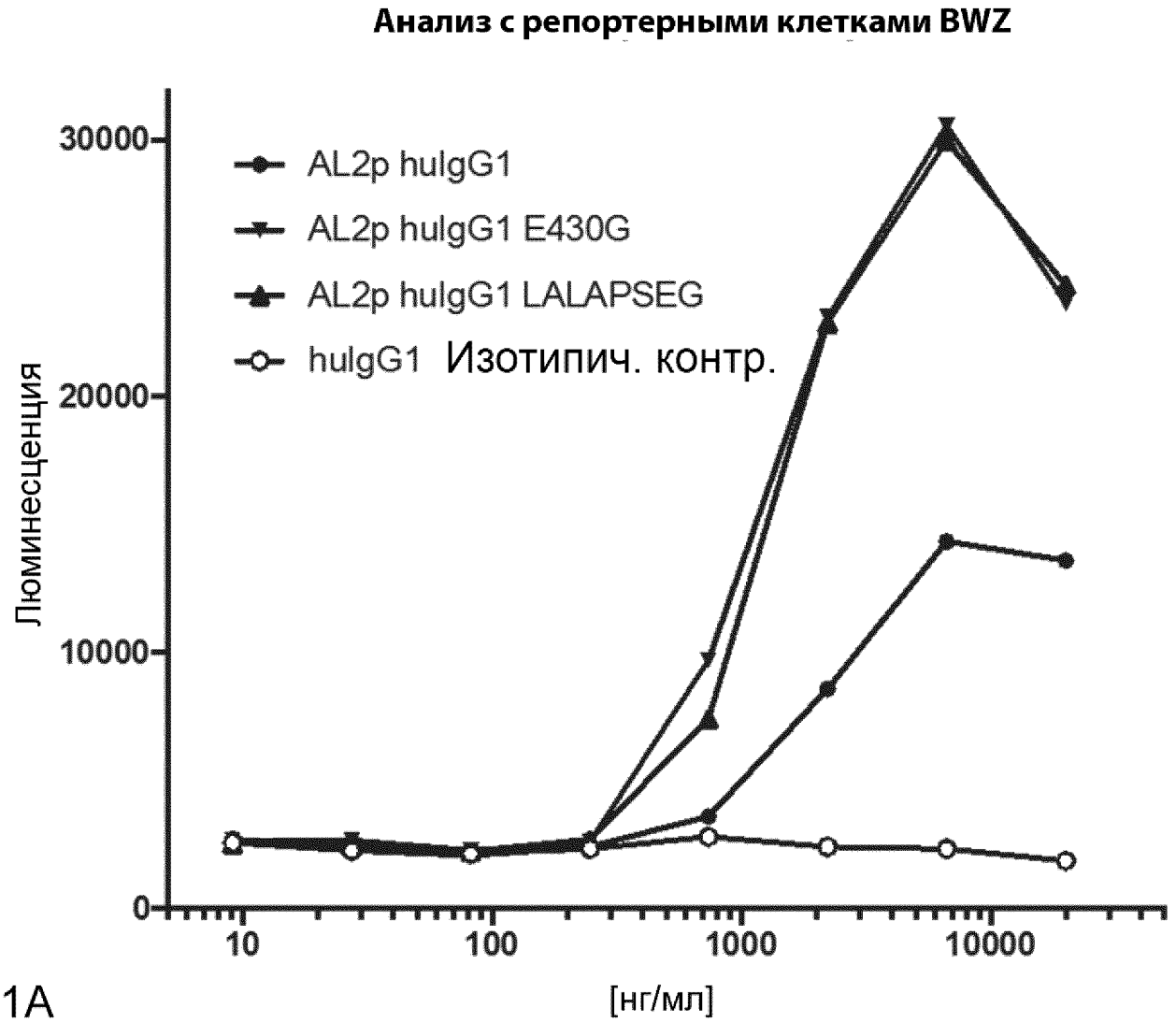
4. Антитело по любому из пп.1-3, где антитело индуцирует одно или несколько видов активности белка, специфически связанного антителом.

5. Антитело по любому из пп.1-4, где антитело связывается с TREM2.

6. Антитело по п.5, где антитело индуцирует одну или несколько активностей TREM2.

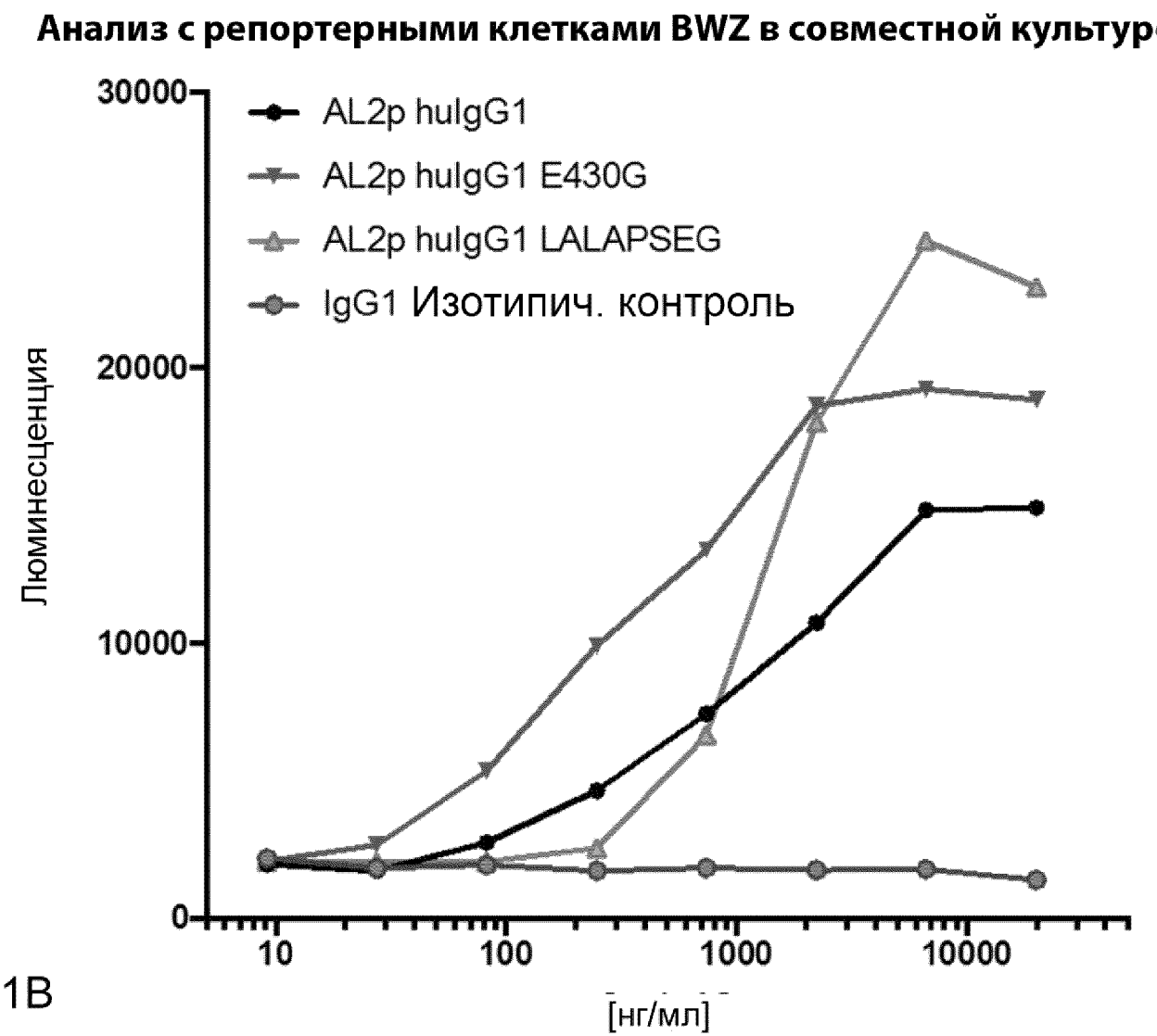
7. Антитело по любому из пп.1-6, где антитело относится к классу IgG и имеет изотип IgG1 или IgG2.

По доверенности

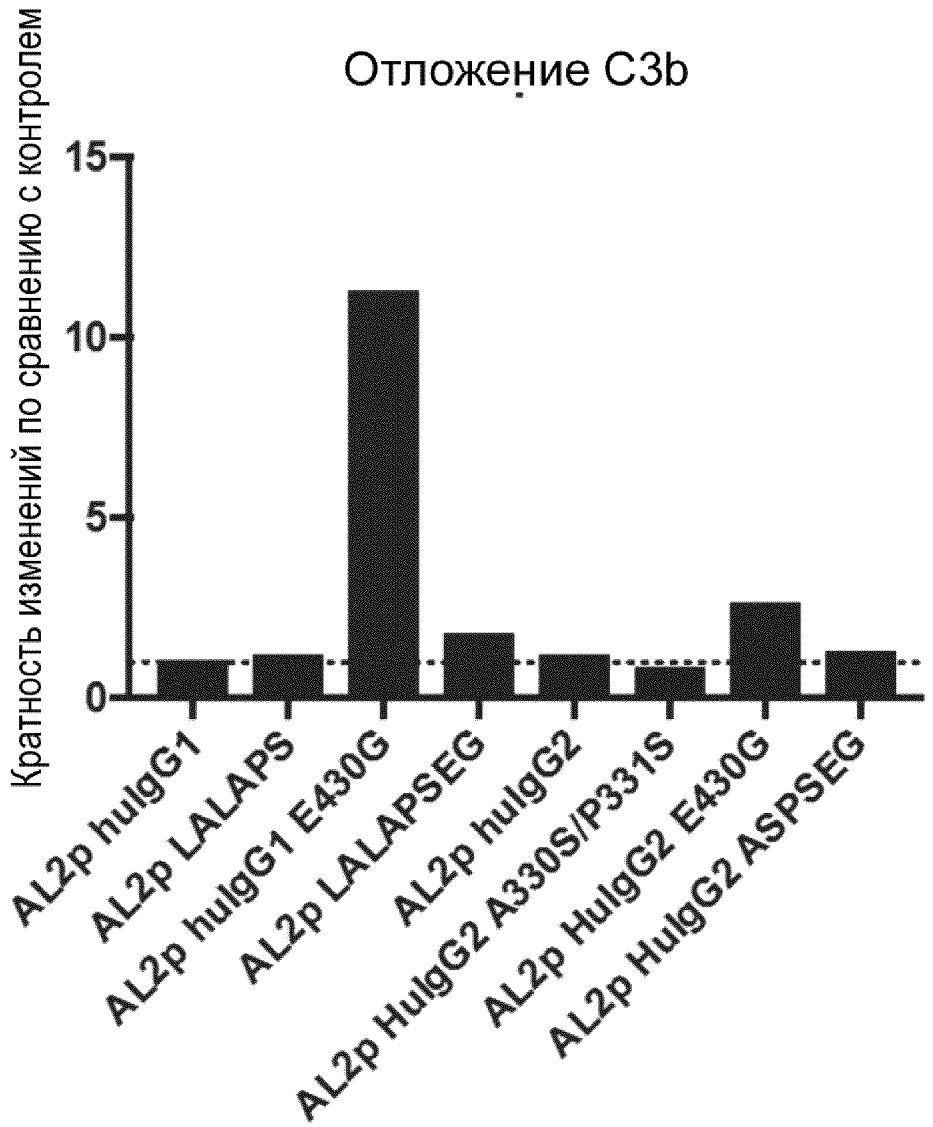


Фиг. 1A

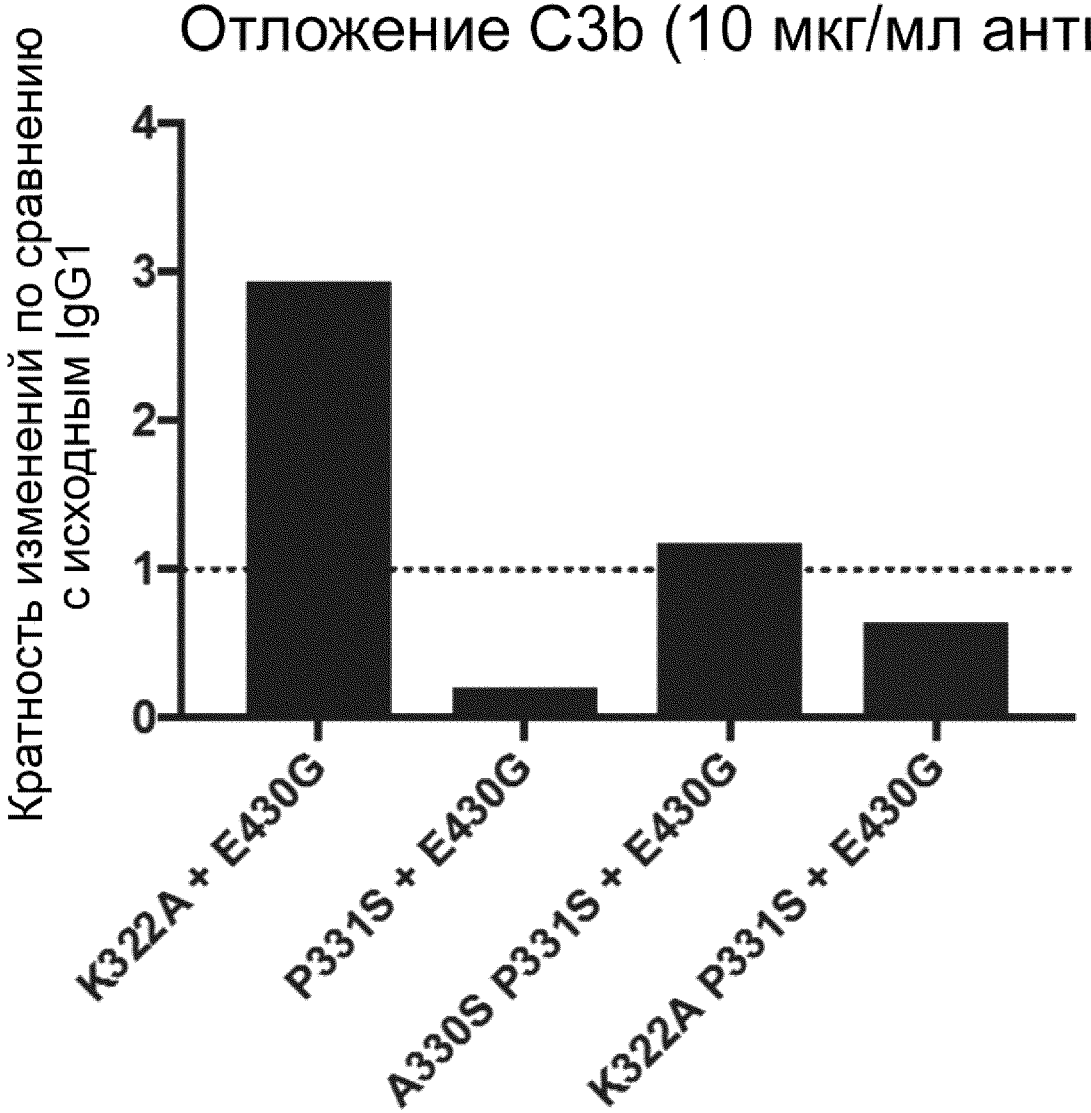
577901


Анализ с репортерными клетками BWZ в совместной культуре с THP-1
AL2p hulgG1
AL2p hulgG1 E430G
AL2p hulgG1 LALAPSEG
IgG1 Изотипич. контроль
Люминесценция
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
[нг/мл]

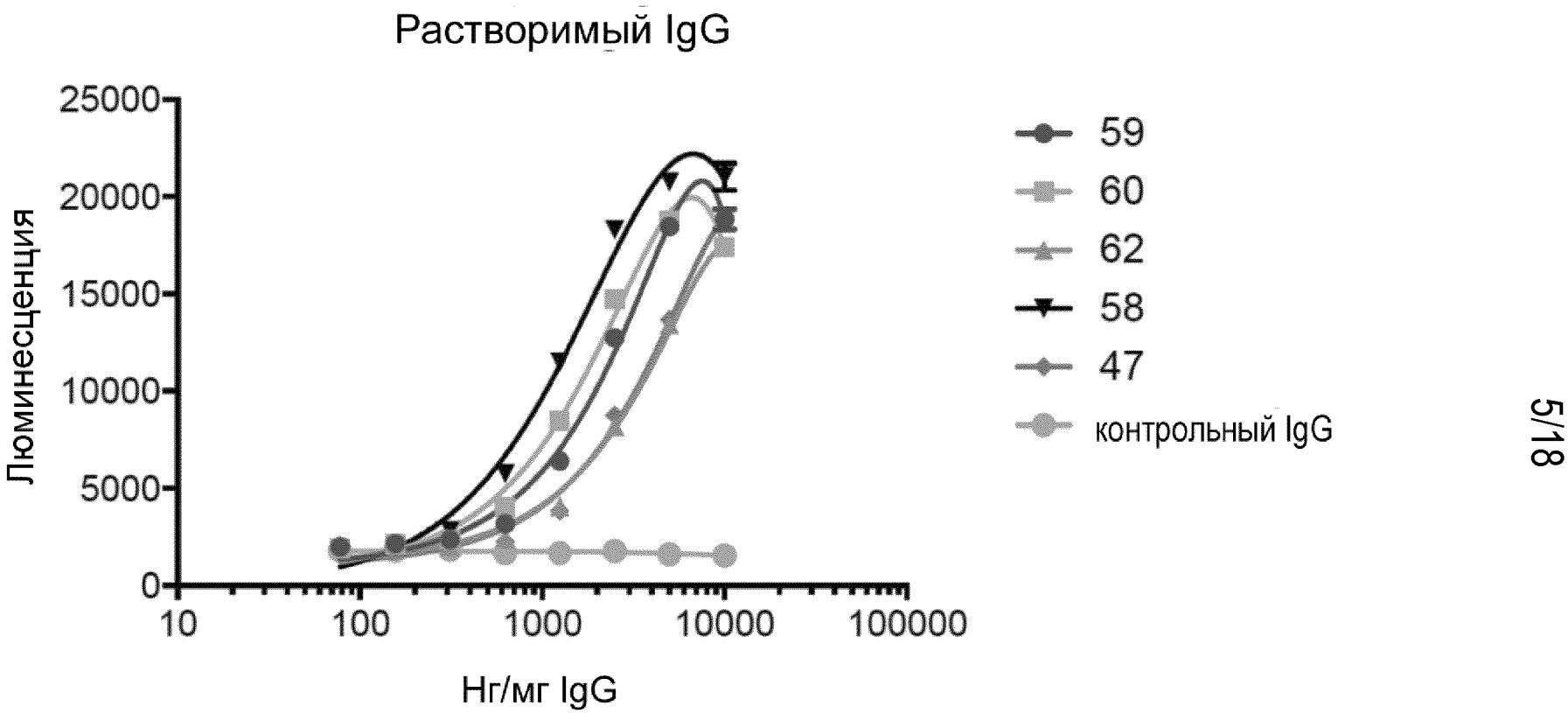
Фиг. 1B


Отложение C3b
Кратность изменений по сравнению с контролем
15
10
5
0
AL2p huIgG1
AL2p LALAPS
AL2p huIgG1 E430G
AL2p LALAPSEG
AL2p huIgG2
AL2p HuIgG2 A330S/P331S
AL2p HuIgG2 E430G
AL2p HuIgG2 ASPSEG

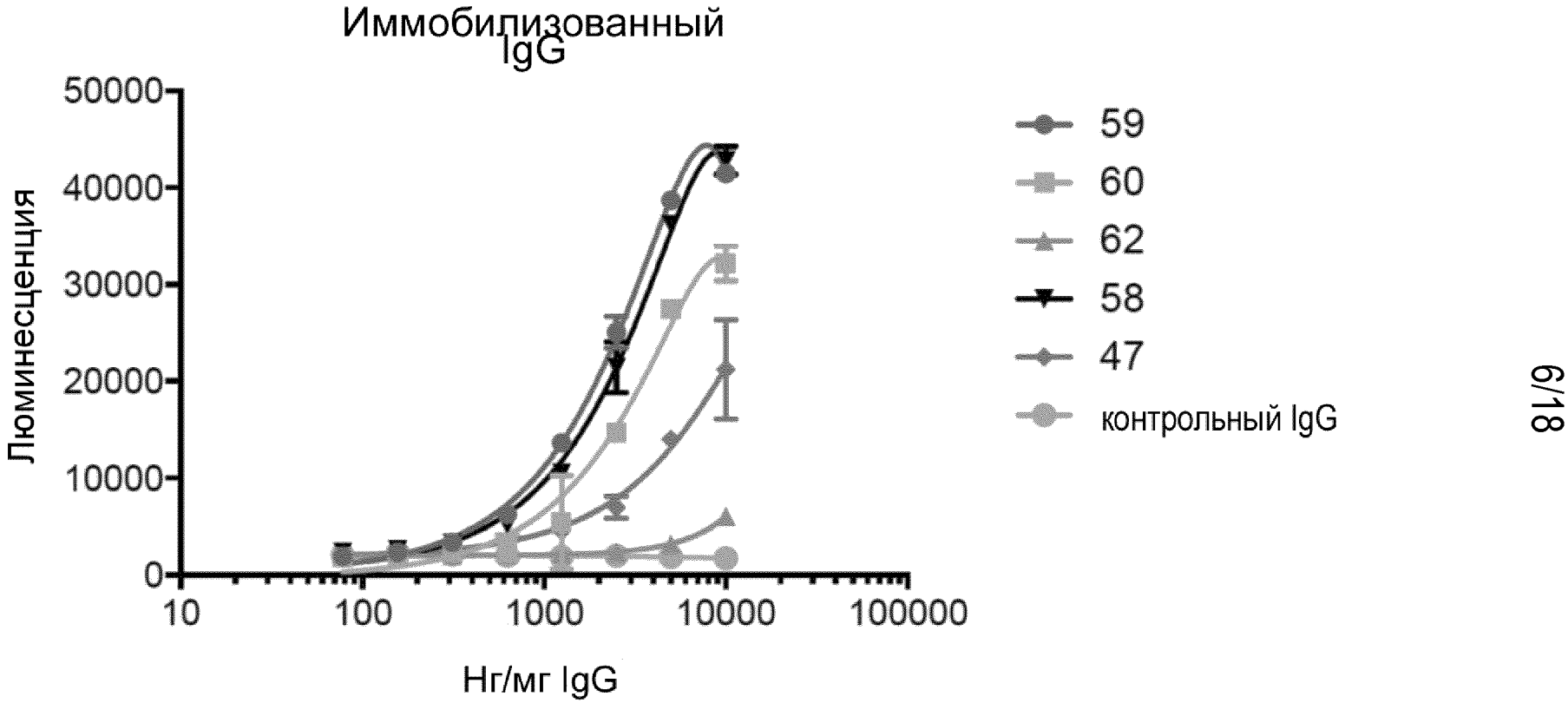
Фиг. 2A


Отложение C3b (10 мкг/мл антитела)
Кратность изменений по сравнению с исходным IgG1
4
3
2
1
0
K322A + E430G
P331S + E430G
A330S P331S + E430G
K322A P331S + E430G

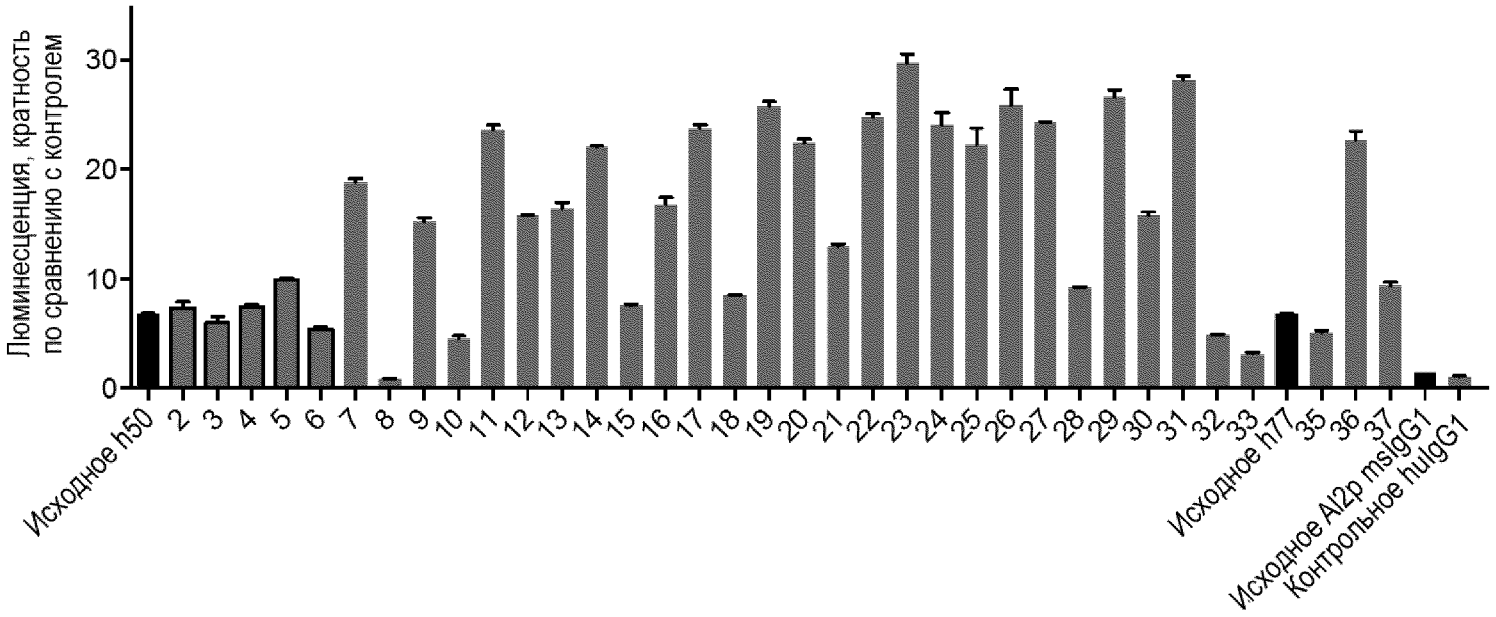
Фиг. 2B


Растворимый IgG
Люминесценция
25000
20000
15000
10000
5000
0
10
100
1000
10000
100000
Нг/мг IgG
59
60
62
58
47
контрольный IgG

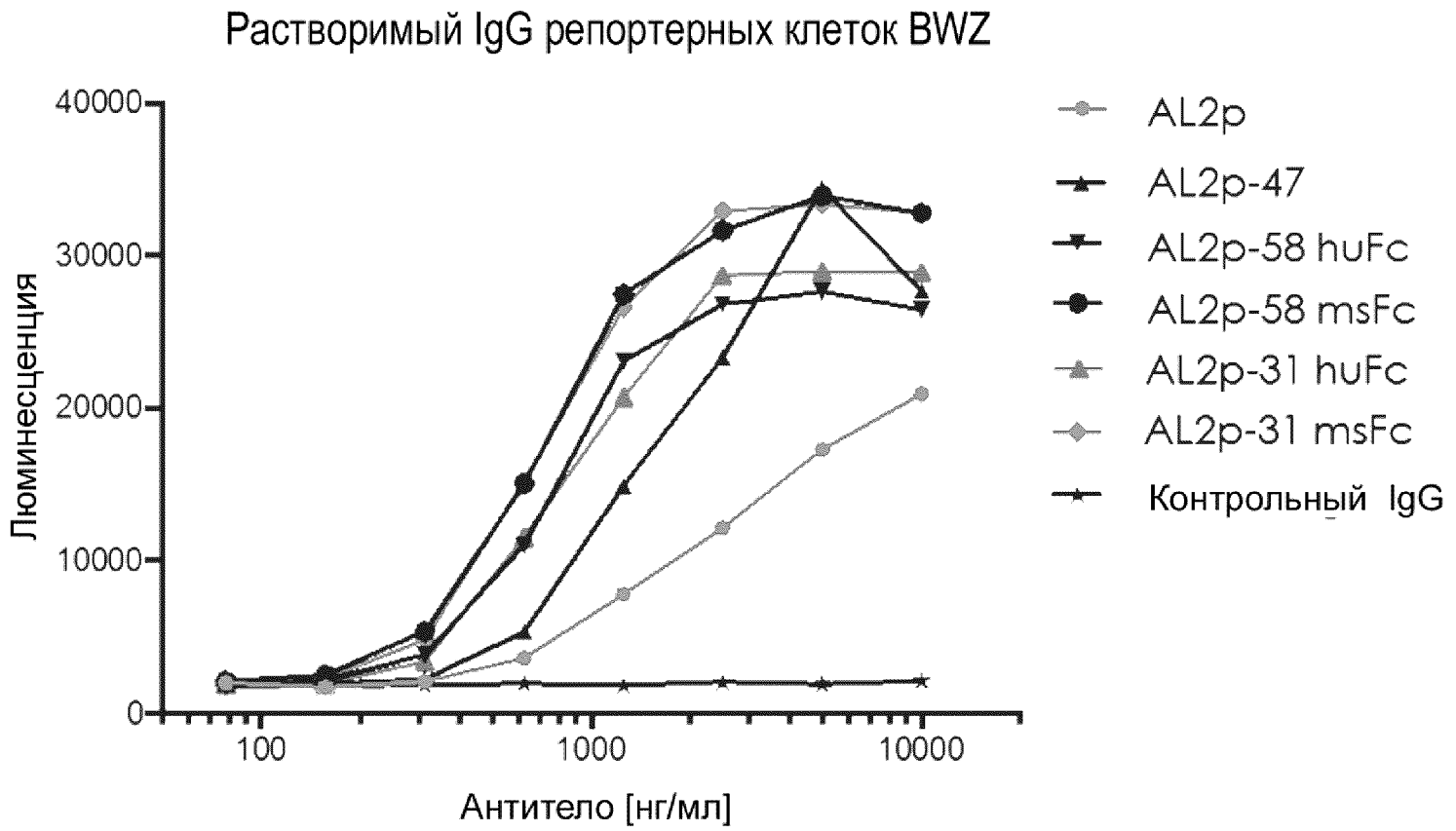
Фиг. 3A


Иммобилизованный IgG
Люминесценция
50000
40000
30000
20000
10000
0
10
100
1000
10000
100000
Нг/мг IgG
59
60
62
58
47
контрольный IgG

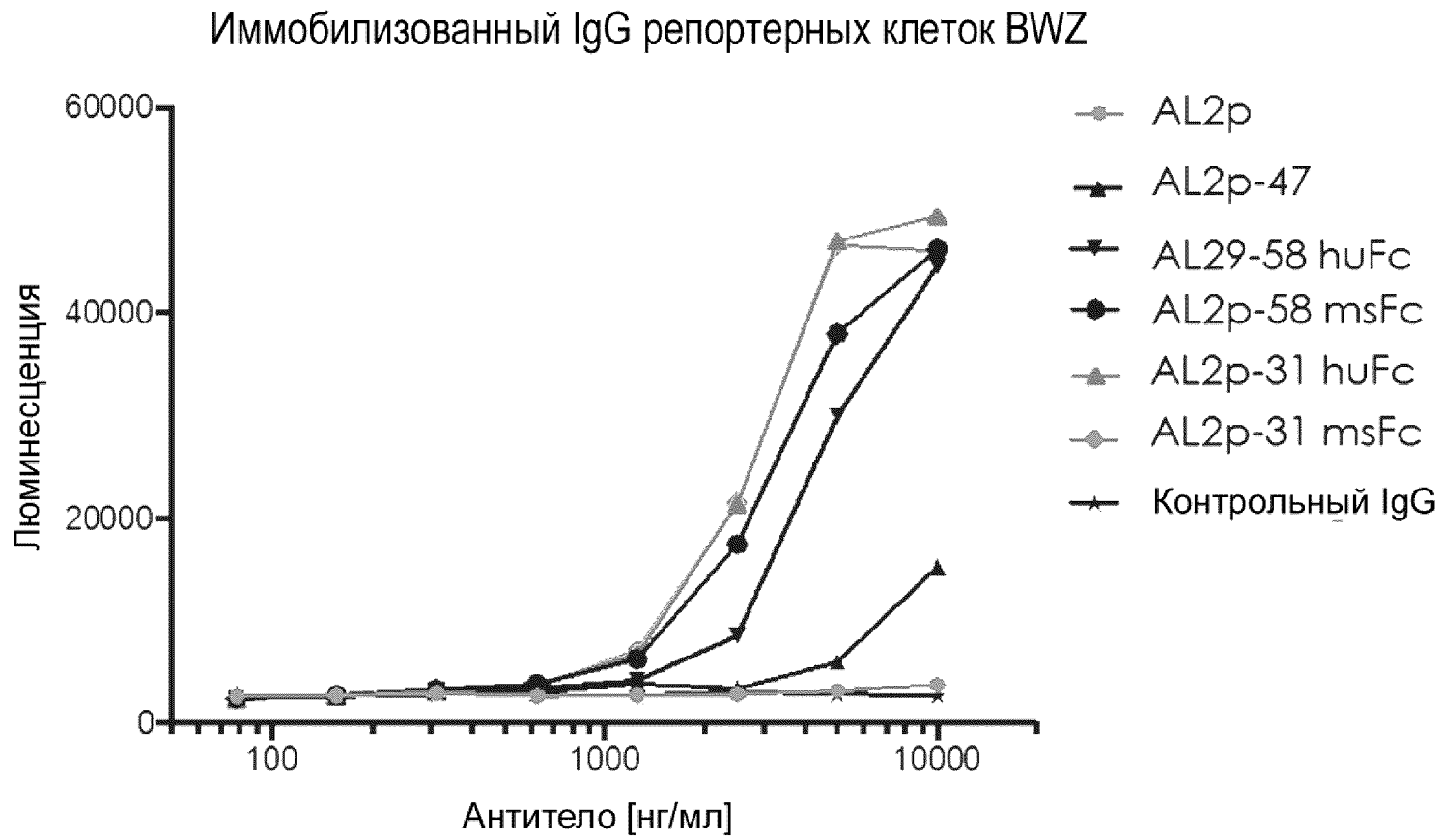
Фиг. 3B


Люминесценция, кратность по сравнению с контролем
0
10
20
30
Исходное h50
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
Исходное h77
35
36
37
Исходное Al2p mslgG1
Контрольное hulgG1

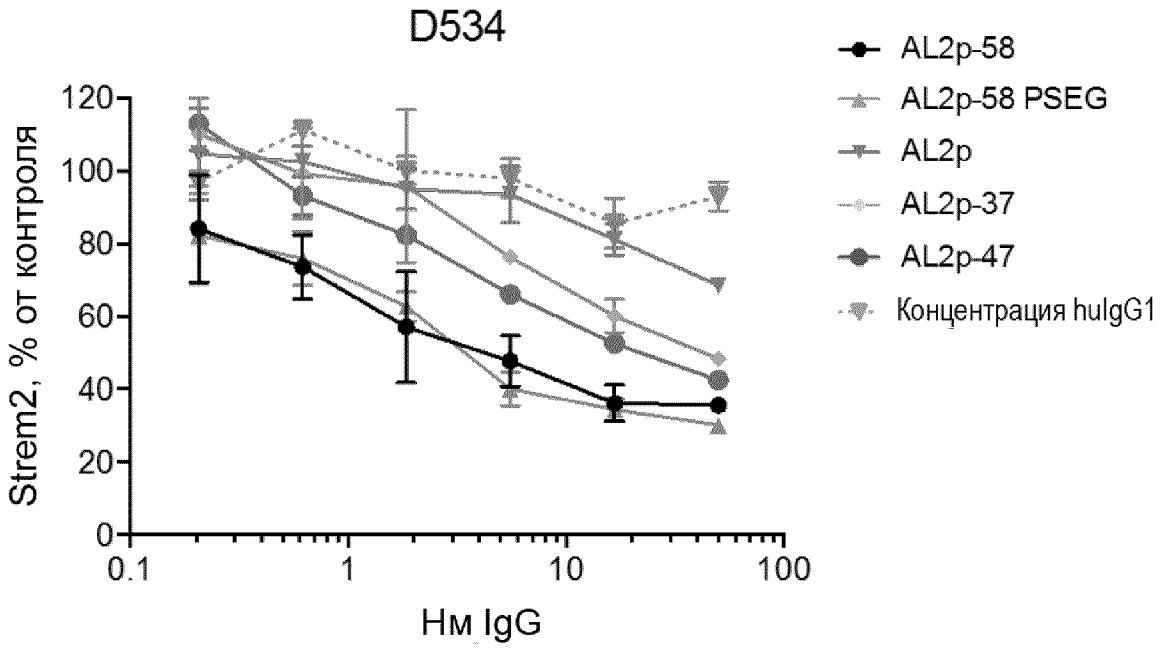
Фиг. 3C


Растворимый IgG репортерных клеток BWZ
Люминесценция
40000
30000
20000
10000
0
100
1000
10000
Антитело [нг/мл]
AL2p
AL2p-47
AL2p-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
Контрольный IgG

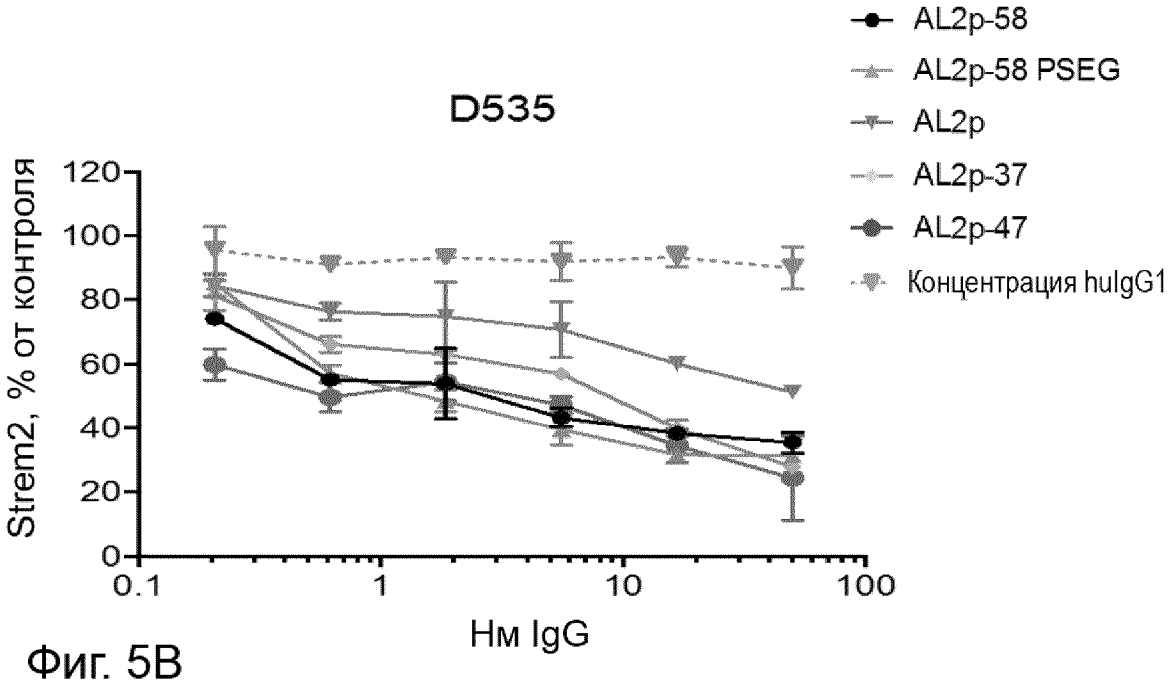
Фиг. 4A


Иммобилизованный IgG репортерных клеток BWZ
60000
40000
20000
0
Люминесценция
100
1000
10000
Антитело [нг/мл]
AL2p
AL2p-47
AL29-58 huFc
AL2p-58 msFc
AL2p-31 huFc
AL2p-31 msFc
Контрольный IgG

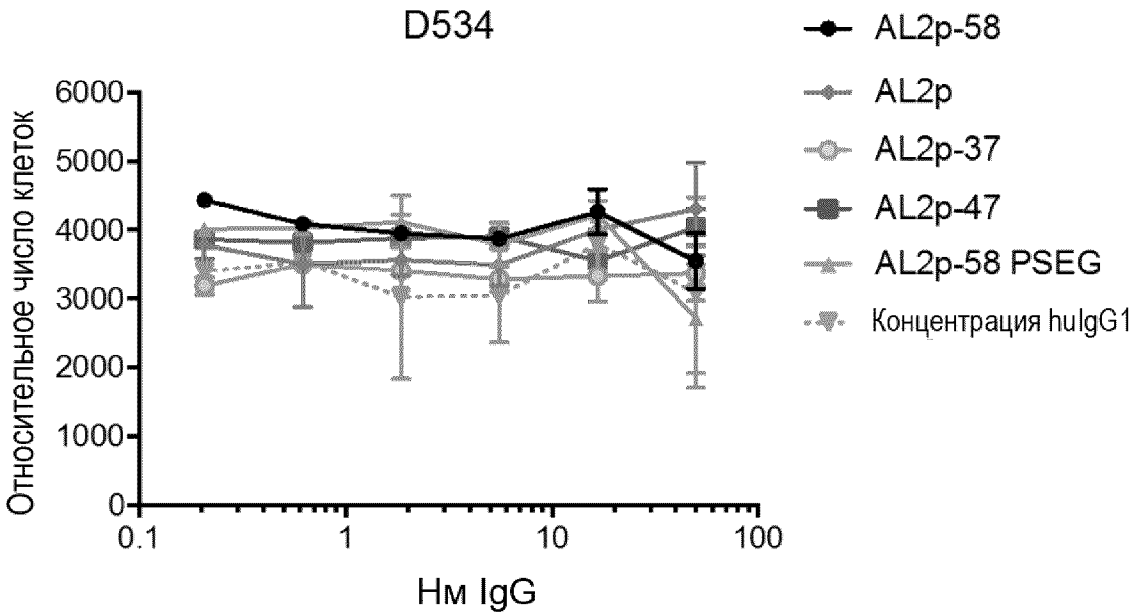
Фиг. 4B


D534
Strem2, % от контроля
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
Нм IgG
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
Концентрация huIgG1

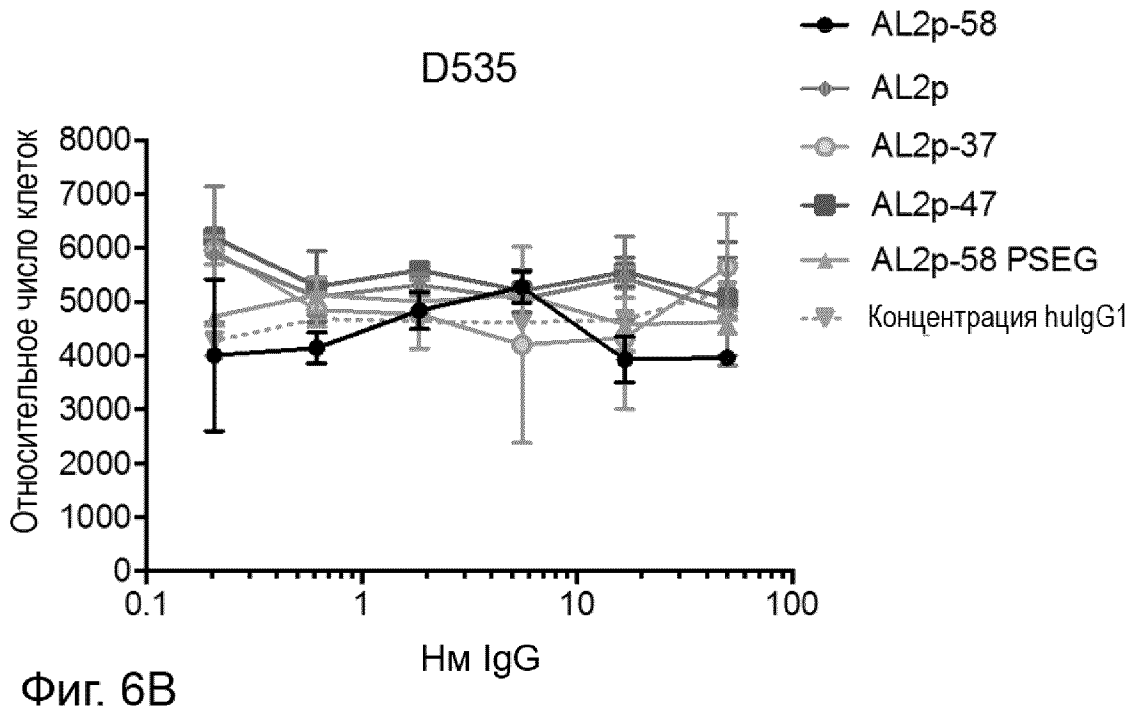
Фиг. 5A


D535
Strem2, % от контроля
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
Нм IgG
AL2p-58
AL2p-58 PSEG
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
Концентрация huIgG1

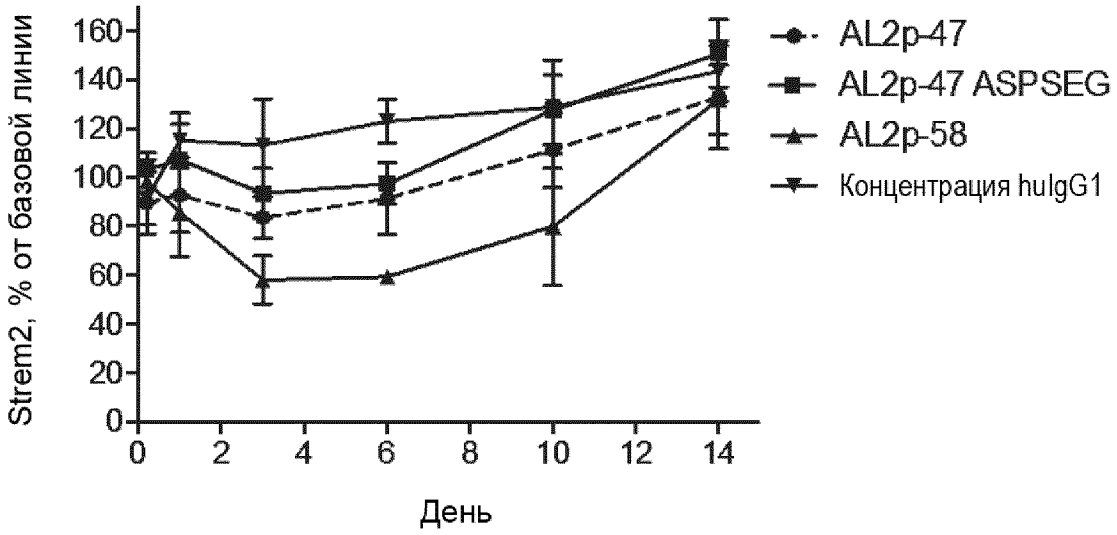
Фиг. 5B


D534
Относительное число клеток
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
Нм IgG
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
Концентрация huIgG1

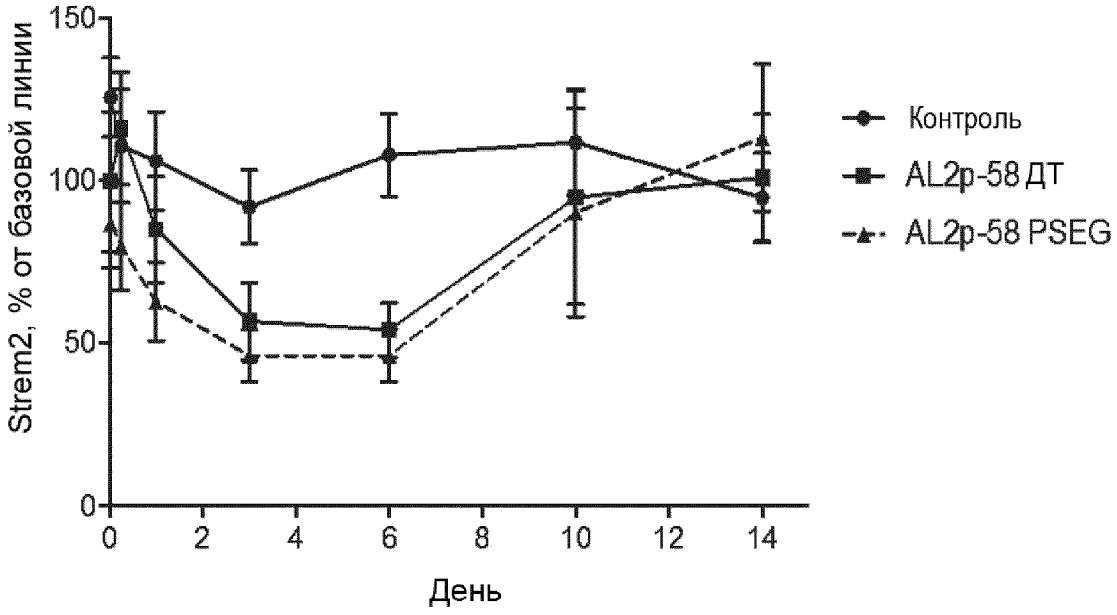
Фиг. 6A


D535
Относительное число клеток
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
Нм IgG
AL2p-58
AL2p
AL2p-37
AL2p-47
AL2p-58 PSEG
Концентрация huIgG1

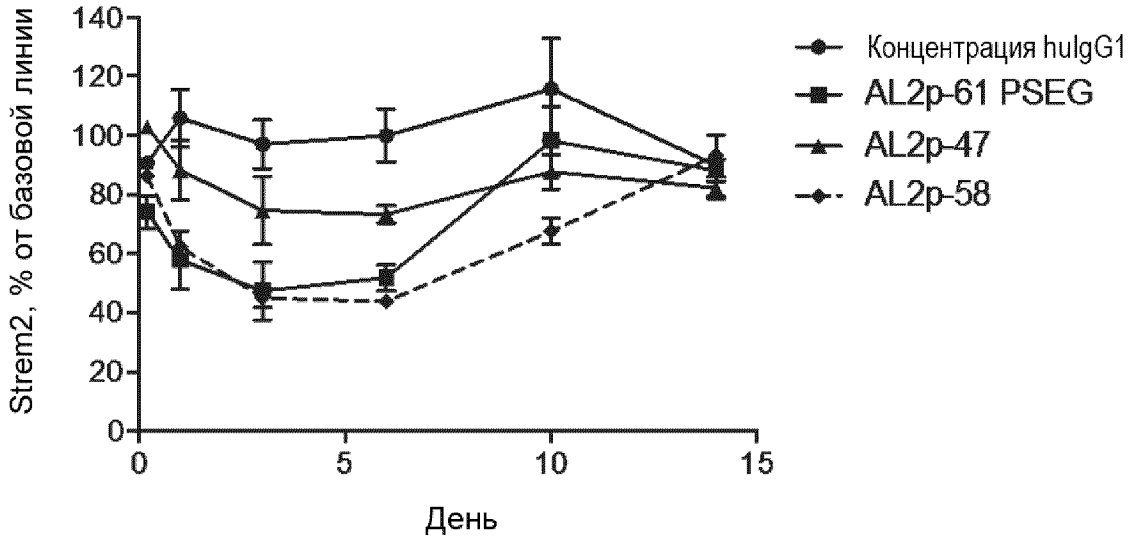
Фиг. 6B


Strem2, % от базовой линии
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
День
AL2p-47
AL2p-47 ASPSEG
AL2p-58
Концентрация huIgG1

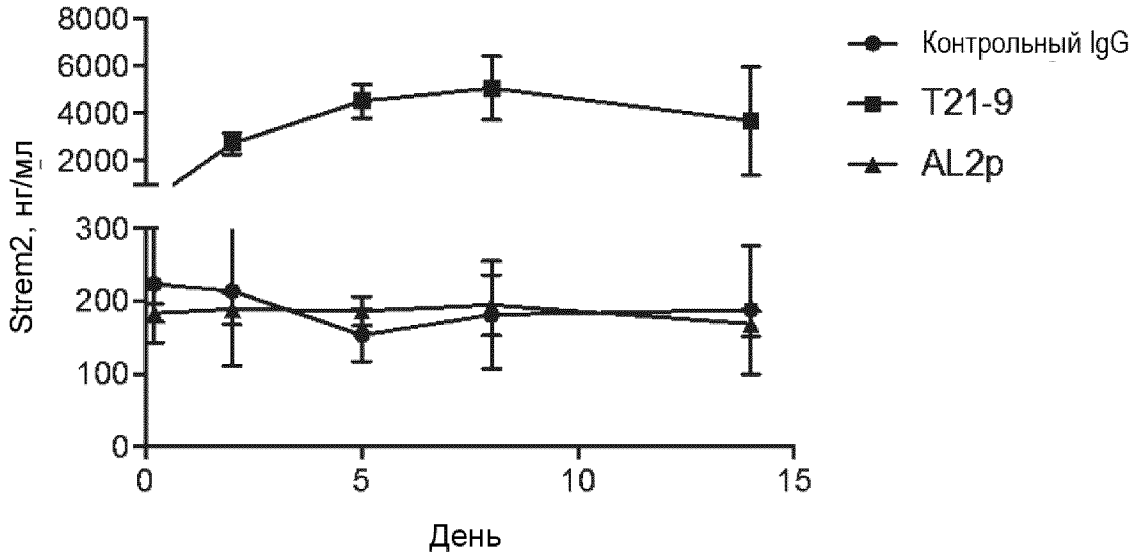
Фиг. 7A


Strem2, % от базовой линии
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
12
14
День
Контроль
AL2p-58 ДТ
AL2p-58 PSEG

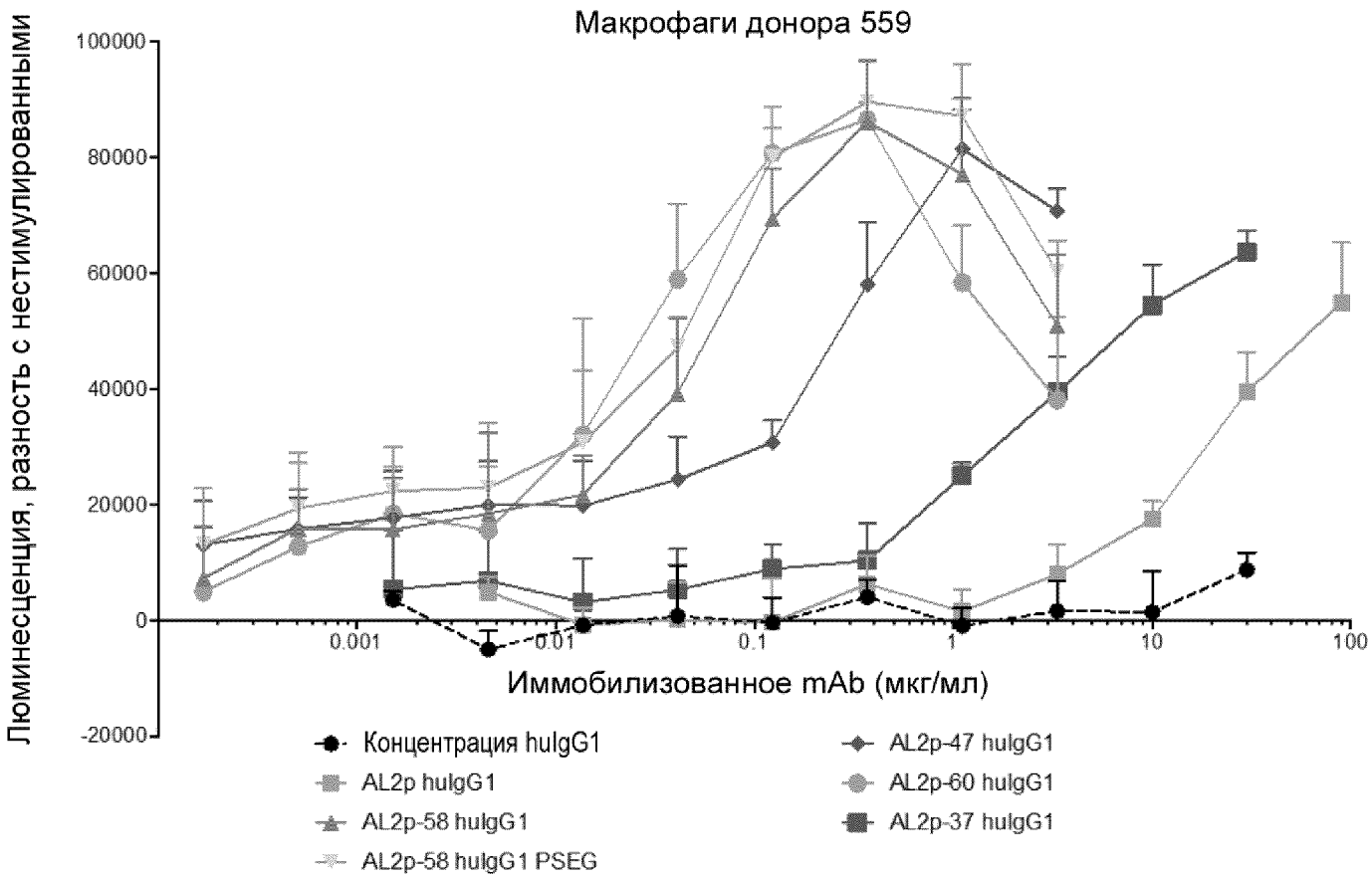
Фиг. 7B


Strem2, % от базовой линии
140
120
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
День
Концентрация huIgG1
AL2p-61 PSEG
AL2p-47
AL2p-58

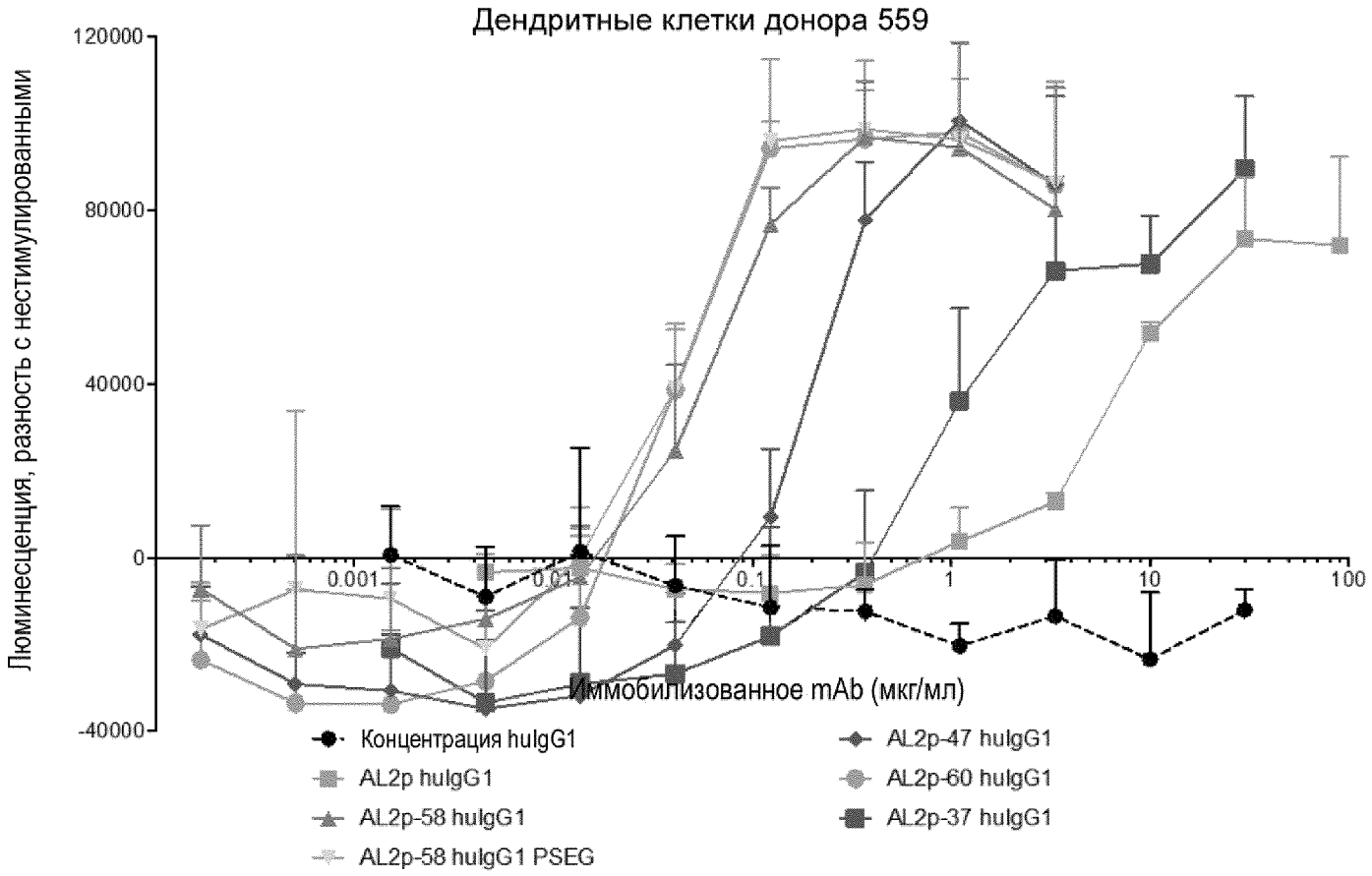
Фиг. 7C


Strem2, нг/мл
8000
6000
4000
2000
300
200
100
0
0
5
10
15
День
Контрольный IgG
T21-9
AL2p

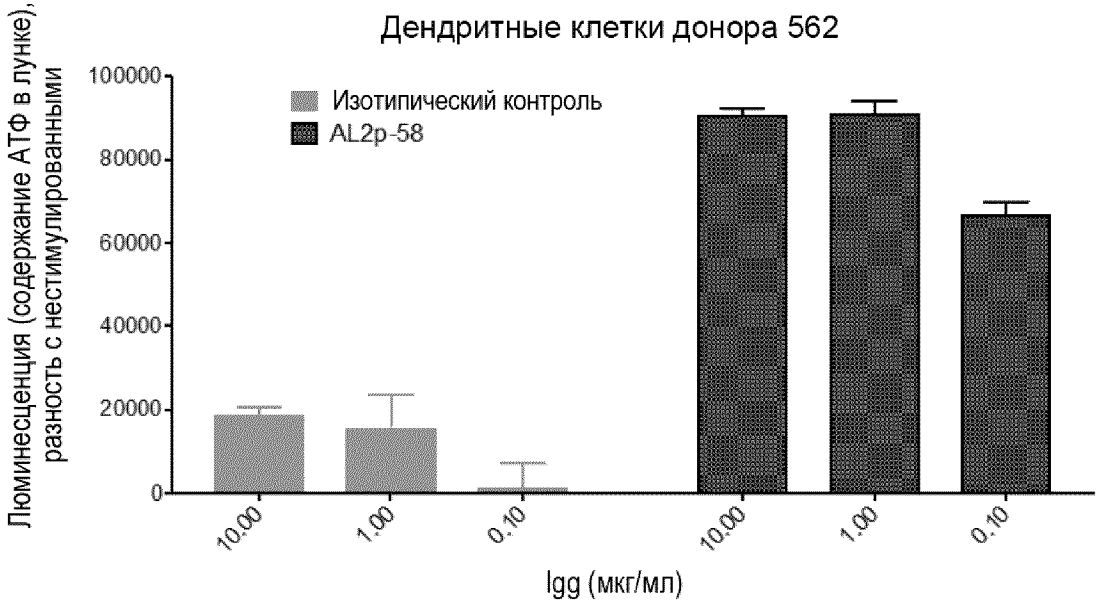
Фиг. 7D


Макрофаги донора 559
Люминесценция, разность с нестимулированными
100000
80000
60000
40000
20000
0
-20000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Иммобилизованное mAb (мкг/мл)
Концентрация huIgG1
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

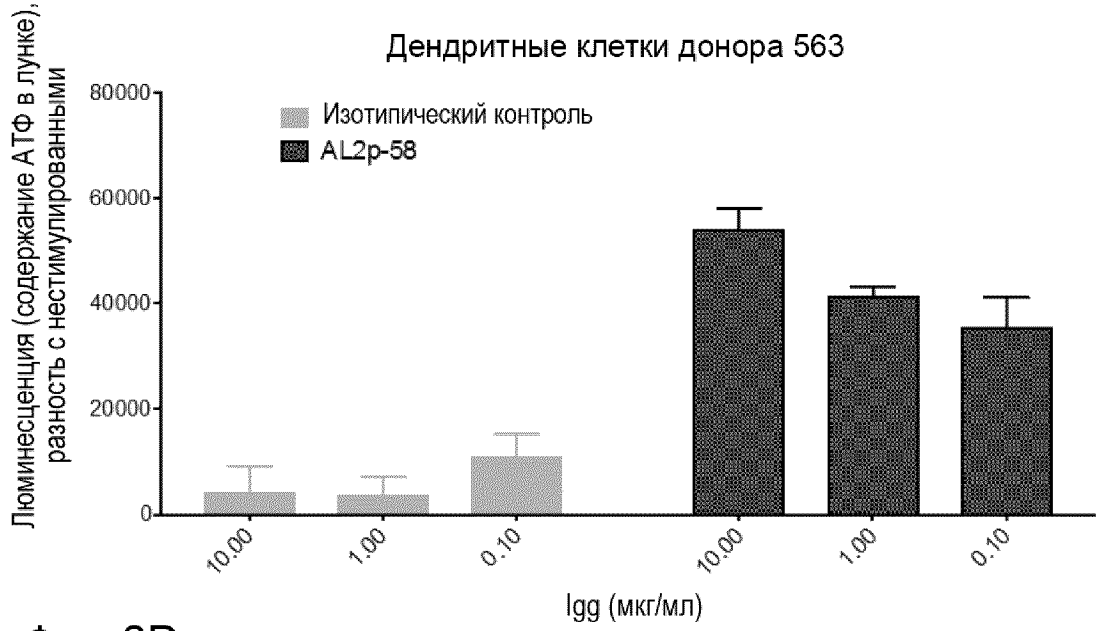
Фиг. 8A


Дендритные клетки донора 559
Люминесценция, разность с нестимулированными
120000
80000
40000
0
-40000
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Иммобилизованное mAb (мкг/мл)
Концентрация huIgG1
AL2p huIgG1
AL2p-58 huIgG1
AL2p-58 huIgG1 PSEG
AL2p-47 huIgG1
AL2p-60 huIgG1
AL2p-37 huIgG1

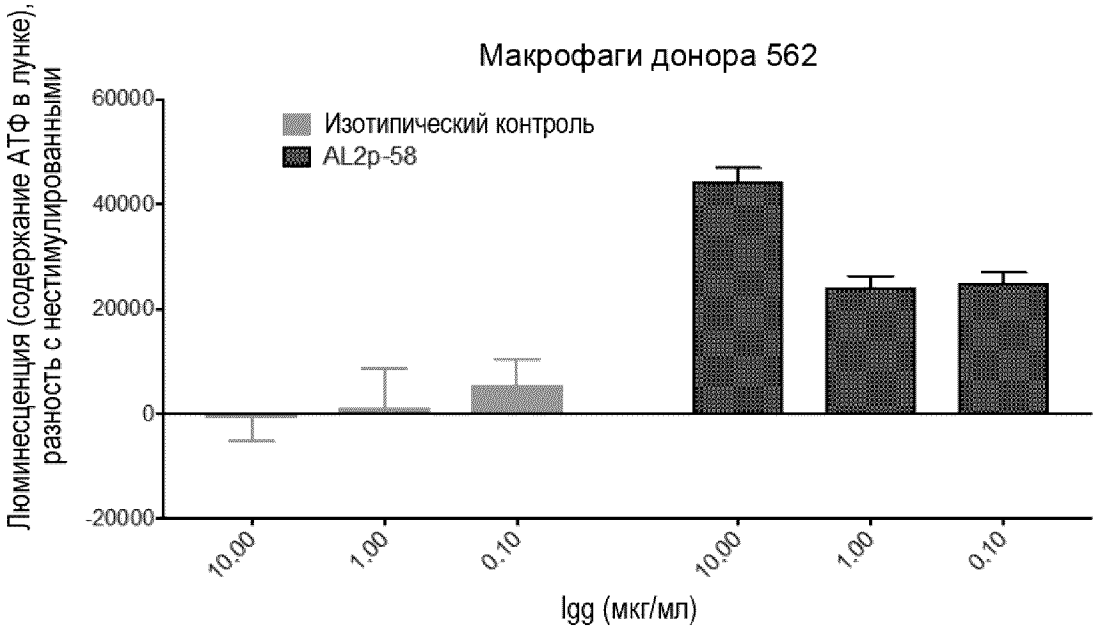
Фиг. 8B


Дендритные клетки донора 562
Люминесценция (содержание АТФ в лунке), разность с нестимулированными
100000
80000
60000
40000
20000
0
Изотипический контроль
AL2p-58
10.00
1.00
0.10
10.00
1.00
0.10
Igg (мкг/мл)

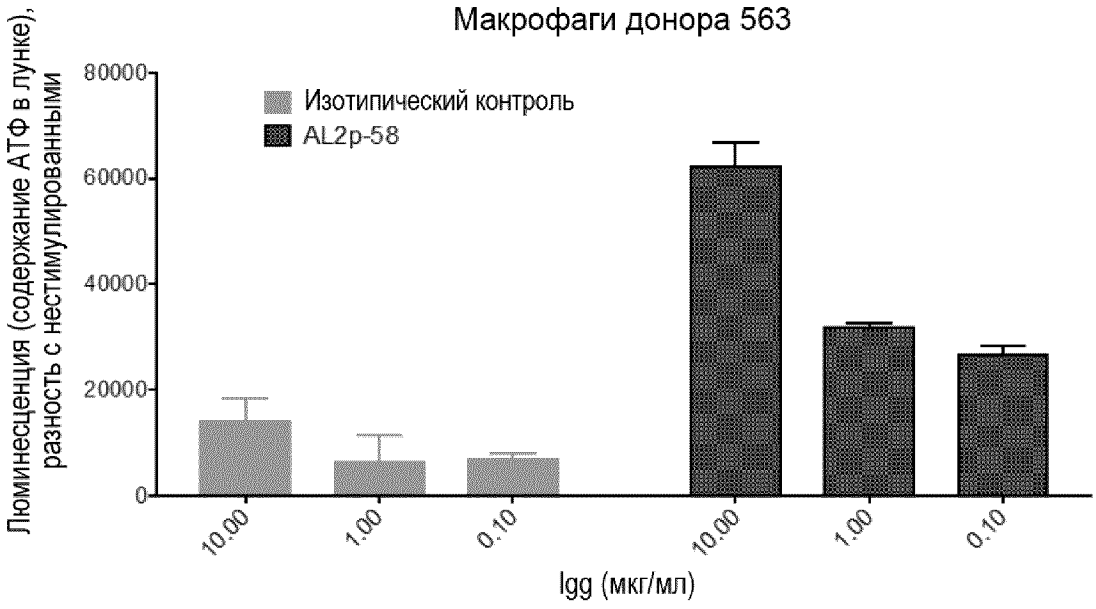
Фиг. 8C


Дендритные клетки донора 563
Люминесценция (содержание АТФ в лунке), разность с нестимулированными
80000
60000
40000
20000
0
Изотипический контроль
AL2p-58
10.00
1.00
0.10
10.00
1.00
0.10
Igg (мкг/мл)

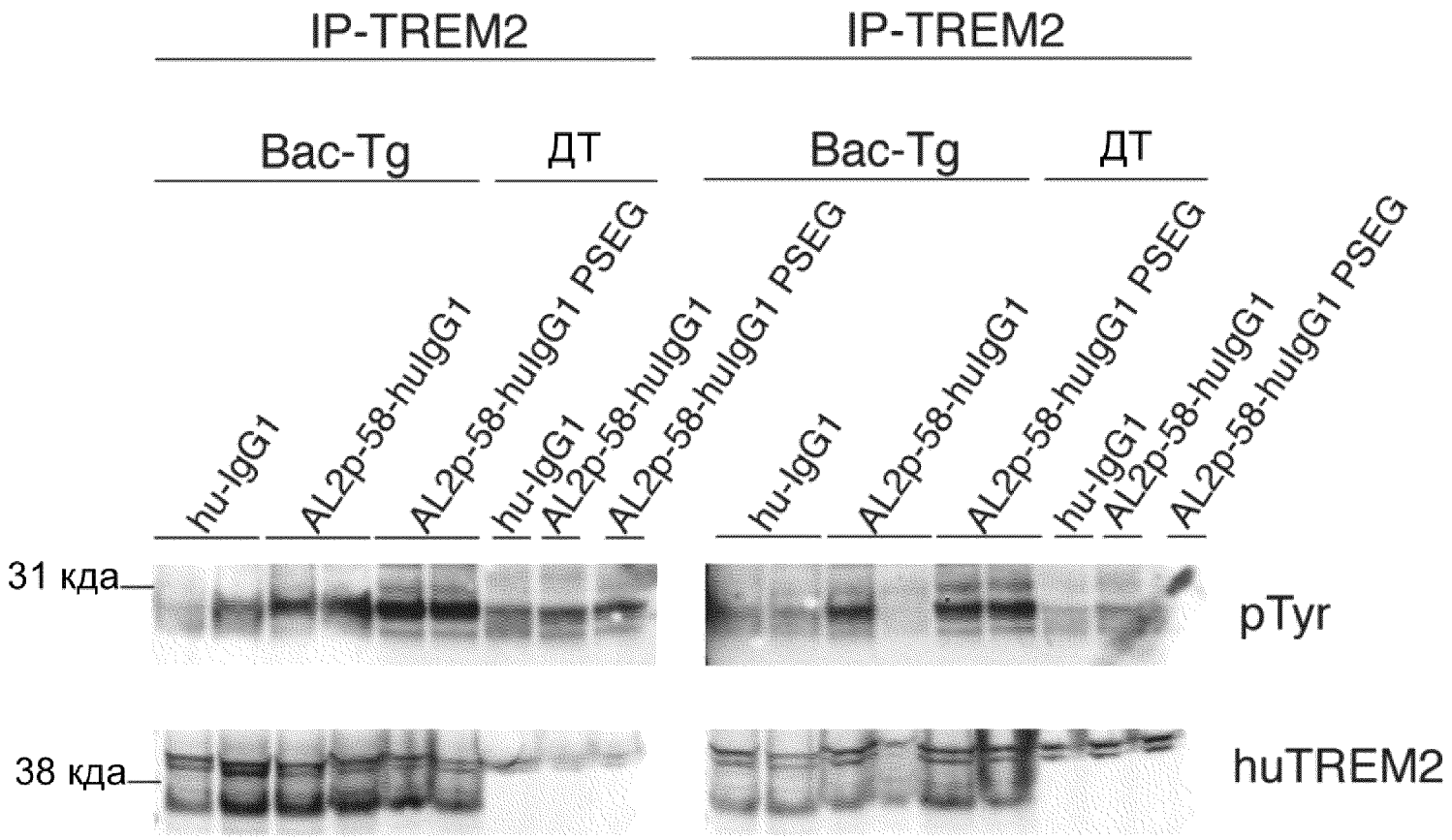
Фиг. 8D


Макрофаги донора 562
Люминесценция (содержание АТФ в лунке), разность с нестимулированными
60000
40000
20000
0
-20000
Изотипический контроль
AL2p-58
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
Igg (мкг/мл)

Фиг. 8E


Макрофаги донора 563
Люминесценция (содержание АТФ в лунке), разность с нестимулированными
80000
60000
40000
20000
0
Изотипический контроль
AL2p-58
10,00
1,00
0,10
10,00
1,00
0,10
Igg (мкг/мл)

Фиг. 8F


IP-TREM2
IP-TREM2
Bac-Tg
ДТ
Bac-Tg
ДТ
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
hu-IgG1
AL2p-58-huIgG1
AL2p-58-huIgG1 PSEG
31 кда
pTyr
38 кда
huTREM2

Фиг. 9

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202391138

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
C07K 16/28, C07K 16/32, A61K 39/395

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Patentscope, PubMed, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	EA 201400108 A1 (ГЕНМАБ Б.В.) 2014-05-30, стр. 72-77, 81 описания; формула изобретения, реферат, стр.3-4, 9-10, 46-47, 51-52, 132, 140-141 описания	1-2, 4, 7 3, 5-6
X Y	EA 201500741 A1 (ГЕНМАБ Б.В.) 2016-01-29, стр. 59-65 описания; формула изобретения, реферат, стр. 4-5, 31, 35, 44-45, 53-54 описания	1-2, 4, 7 3, 5-6
X Y	WO 2016139365 A1 (UCB BIOPHARMA SPRL) 2016-09-09, п.п.18-25, 34 формулы изобретения; реферат, формула изобретения, весь текст описания	1-2, 4, 7 3, 5-6
X Y	WO 2016164480 A1 (GENENTECH, INC.; F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2016-10-13, п.п.32-34, 37, 52-54, 59-60 формулы изобретения; реферат, формула изобретения, весь текст описания	1, 4, 7 2-3, 5-6
X Y	WO 2017106346 A2 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2017-06-22, пар. [0149], [0159]-[0160], стр.53-54 описания; пар. [0149], [0159]-[0160], стр.53-54 описания	1, 4, 7 2, 5, 6
Y	WO 2016023019 A2 (ALECTOR LLC) 2016-02-11, реферат, п.п.1, 19-27 формулы изобретения	5-6
A	WO 2012130831 A1 (ROCHE GLYCART AG; BAEHNER, MONIKA; JENEWEIN, STEFAN; KUBBIES, MANFRED; MOESSNER, EKKEHARD; SCHLOTHAUER, TILMAN) 2012-10-04, реферат, формула изобретения	1-7

☒ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«A» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«T» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 09 ноября 2023 (09.11.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

Документ подписан электронной подписью
Сертификат: 168314043539
Владелец: CN=Аверкиев С.
Действителен: 03.05.2023-02.05.2024

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202391138

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

СПК:

C07K 16/283
C07K 16/32
A61K 39/39558
C07K 2317/52
C07K 2317/70

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:
202391138

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	DE JONG RN. et al, "A novel platform for the potentiation of therapeutic antibodies based on antigen-dependent formation of IgG hexamers at the cell surface", PLoS BIOLOGY, 06.01.2016, Vol. 14, No. 1, P.1-24: e1002344, весь текст	1-7