

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491332 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.08.01

(51) Int. Cl. C07K 16/28 (2006.01)  
C07K 16/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.22

---

(54) АНТИТЕЛО К TREM2 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

---

(31) 20210100820; 63/264,428; 63/381,897

(32) 2021.11.22; 2021.11.22; 2022.11.01

(33) GR; US; US

(86) PCT/US2022/080342

(87) WO 2023/092146 2023.05.25

(71) Заявитель:  
ВАЙДЖИЛ НЬЮРОСАЙЕНС, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:

Папанетруполос Спиридон,  
Тэжкаберри Эван Эндрю, Стайлз  
Дэвид К., Марш Эндрю Дж., О'Мара  
Райан (US)

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

---

(57) Согласно настоящему изобретению предложены антитела к TREM2, составы на их основе и способы их применения.

202491332  
A1

202491332  
A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581368EA/042

### АНТИТЕЛО К TREM2 И ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

#### РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/381897, поданной 1 ноября 2022 г., предварительной заявки на патент США № 63/264428, поданной 22 ноября 2021 г., и заявки на патент Греции № 20210100820, поданной 22 ноября 2021 г., содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Содержание представленного в электронном виде перечня последовательностей в формате XML (название: 403433-013WO\_SL; размер: 331607 байт; создано: 18 ноября 2022 г.) включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Согласно настоящему изобретению предложено антитело к TREM2, составы на его основе и способы его применения для лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Мутации в триггерном рецепторе, экспрессируемом на миелоидных клетках-2 (TREM2) - рецепторе, экспрессия которого ограничена микроглией в центральной нервной системе - повышают риск нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и лобно-височная деменция (Ulland and Colonna, Nature Reviews, 14, 2018). Рецептор TREM2 влияет на состояние и функцию микроглии посредством его взаимодействия с различными лигандами, и такие лиганды имеют критически важное значение для распознавания повреждения тканей и минимизации нейропатогенеза (Deczkowska, Cell, 181, 2020). Кроме того, агонизм рецептора TREM2 необходим для развития микроглии в направлении нейропротекторного фенотипа, ассоциированного с заболеванием (DAM) (Keren-Shaul Cell, 169, 2017).

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем документе раскрыты композиции на основе антител к триггерному рецептору, экспрессируемому на миелоидных клетках-2 (TREM2), а также способы их применения. Ответ клеток микроглии на изменения в окружении ЦНС активируется посредством TREM2 и связанного с ним комплекса протеинкиназы, DAP12. Сигнал TREM2/DAP12 выполняет функцию первичного регулятора, который трансформирует микроглию из гомеостатического состояния в состояние, ассоциированное с неврологическим заболеванием, и вызывает противовоспалительный ответ и нейротрофические факторы для защиты поврежденных нейронов и для обеспечения возможности регенерации нервной ткани. В одном варианте осуществления антитело к TREM2 представляет собой «Ab-1» - моноклональное антитело, способное

связывать TREM2, также описанное в настоящем документе как VGL101. Антитело к TREM2 «Ab-1» может быть пригодным для модулирования активности таких клеток без подавления или нарушения иммунной системы. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что антитело к TREM2 «Ab-1» активирует TREM2, замедляет прогрессирование заболевания и усиливает механизмы репарации нервной ткани, регулируемые микроглией.

[0006] Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен жидкий состав на основе антитела к TREM2. В одном варианте осуществления антитело к TREM2 представляет собой «Ab-1», и жидкий состав дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или носитель. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80.

[0007] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALS) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления способ согласно настоящему изобретению включает введение нуждающемуся в этом пациенту жидкого состава, содержащего антитело к TREM2 «Ab-1», как описано в настоящем документе.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0008] **ФИГ. 1** представляет собой график, демонстрирующий среднюю концентрацию антитела к TREM2 «Ab-1» в сыворотке крови в мкг/мл во времени у здоровых добровольцев, получивших однократную внутривенную инфузию 1, 3, 10, 20 или 30 мг/кг. N=6 в каждой когорте, за исключением 10 мг/кг, N=5. Данные для дозы 30 мг/кг были доступны только на протяжении 28 дней после введения дозы.

[0009] **ФИГ. 2** представляет собой график, демонстрирующий среднюю концентрацию антитела к TREM2 «Ab-1» в сыворотке крови в мкг/мл во времени у здоровых добровольцев, получивших дозу 20 мг/кг, вводимую внутривенно раз в 28 дней, в общей сложности три инфузии. N=12

[0010] **ФИГ. 3А** представляет собой график, демонстрирующий влияние антитела к TREM2 «Ab-1» на sTREM2 в спинномозговой жидкости (СМЖ) у 18 здоровых добровольцев, которым вводили однократные внутривенные дозы 3, 10 и 20 мг/кг. Данные нанесены на график как среднее изменение от исходного уровня в пг/мл sTREM2 в СМЖ за 336 часов (14 дней). N=6 на дозу. **ФИГ. 3В** представляет собой график, демонстрирующий влияние антитела к TREM2 «Ab-1» на sTREM2 в СМЖ у 6 здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили 20 мг/кг раз в 28 дней, в общей сложности три инфузии. Средние уровни sTREM2 в СМЖ оценивали на исходном уровне (до

введения дозы), через 48 часов и 672 часа (28 дней) после третьей и последней дозы. \*  $p < 0,05$ .

[0011] **ФИГ. 4А** представляет собой график, демонстрирующий влияние антитела к TREM2 «Ab-1» на sCSF1R в СМЖ у 18 здоровых добровольцев, которым вводили однократные внутривенные дозы 3, 10 и 20 мг/кг. Данные нанесены на график как среднее изменение от исходного уровня в пг/мл sCSF1R в СМЖ за 336 часов (14 дней). N=6 на дозу. **ФИГ. 4В** представляет собой график, демонстрирующий влияние антитела к TREM2 «Ab-1» на sCSF1R в СМЖ у 6 здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили 20 мг/кг раз в 28 дней, в общей сложности три инфузии. Средние уровни sCSF1R в СМЖ оценивали на исходном уровне (до введения дозы), через 48 часов и 672 часа (28 дней) после третьей и последней дозы. \*  $p < 0,05$ .

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **1. Общее описание отдельных вариантов осуществления изобретения**

[0012] В настоящем документе описаны составы на основе антитела к TREM2, такого как «Ab-1», подходящие для введения субъекту, например, субъекту-человеку. Было обнаружено, что в анализе высвобождения цитокинов *in vitro* при концентрациях до 10 мкг/мл антитело к TREM2 «Ab-1» не оказывало влияния на высвобождение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (CSF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), интерферон-гамма-индуцированного белка 10 кДа (IP-10), интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-13 и IFN- $\gamma$ . Минимальное, но дозозависимое повышение высвобождения фактора некроза опухоли- $\alpha$  наблюдали при двух самых высоких (4 и 10 мкг/мл) концентрациях. Однако это повышение находилось в диапазоне, описанном для других доступных на рынке моноклональных антител, и не наблюдалось повышения уровня TNF- $\alpha$  *in vivo* в исследовании на приматах, отличных от человека (NHP), согласно GLP при любой тестируемой дозе.

[0013] Антитело к TREM2 «Ab-1» хорошо переносилось у NHP при повторном еженедельном в/в введении дозы до 200 мг/кг в течение 1 месяца. Не наблюдалось никаких эффектов, связанных с тестируемым препаратом, в отношении клинических проявлений, массы тела, потребления пищи, офтальмологических исследований или показателей клинической лабораторной диагностики (биохимического анализа сыворотки крови, общего анализа крови, коагулограммы и анализа мочи). Макроскопическое и микроскопическое исследование не выявило нежелательных результатов или эффектов в отношении веса органов. Фармакологические параметры безопасности были включены в токсикологическое исследование GLP на NHP в соответствии с руководством S6 Трехстороннего руководства по надлежащей клинической практике (GCP) Международного совета по гармонизации (ICH) (ICH S6). Не наблюдалось никаких эффектов в отношении ЦНС при детальном нейроповеденческих исследованиях, и электрокардиограммы (ЭКГ) не выявили связанных с антителом к TREM2 «Ab-1» изменений.

[0014] Уровень, не вызывающий видимых отрицательных эффектов (NOAEL), считается равным 200 мг/кг. Экспозиции, наблюдаемые после 4-й дозы 200 мг/кг один раз в 7 дней (1р/7д), представляли собой:

Площадь под кривой концентрации в сыворотке крови от момента до введения дозы (время 0) до момента поддающейся количественному определению концентрации через 168 ч (AUC<sub>0-168 ч</sub>) для 200 мг/кг на 22 день: 838000 ч\*мкг/мл

Максимальная концентрация в сыворотке крови/спинномозговой жидкости (C<sub>max</sub>) для 200 мг/кг на 22 день: 8320 мкг/мл

[0015] Дозы вводили яванскому макаку 1р/7д в течение 29 дней. Ожидается, что режим дозирования, который будет использован у людей в рамках части MAD исследования, будет представлять собой один раз в 28 дней. Для расчета пределов NOAEL, исходя из введения доз 1р/7д яванскому макаку, AUC<sub>0-168 ч</sub> на 22 день умножали на 4 (количество доз, которые обезьяна получала в течение 28-дневного периода); предел C<sub>max</sub> NOAEL остается неизменным:

Предел NOAEL для площади под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени от момента до введения дозы (время 0), экстраполированной на бесконечное время (AUC<sub>last+Clast/λz</sub>) (AUC<sub>0-∞</sub>): 838000 ч\*мкг/мл x 4=**3350000 ч\*мкг/мл**

Предел NOAEL для C<sub>max</sub>: **8320 мкг/мл**

NOAEL у NHP, составляющий 200 мг/кг, обеспечивает пределы безопасности, в 344 и 337 раз превышающие ожидаемые C<sub>max</sub> и AUC<sub>INF</sub> при начальной дозе 1 мг/кг у здоровых добровольцев.

[0016] Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или носитель согласно изобретению выбраны из описанных в настоящем документе.

[0017] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ согласно изобретению включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава, как описано в настоящем документе.

[0018] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 2; CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 3; и CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 4, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную

последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 6; CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 7; и CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 8.

[0019] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 5.

[0020] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой IgG, необязательно IgG<sub>1</sub>.

[0021] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 содержит константную область легкой каппа-цепи.

[0022] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой IgG<sub>1</sub>, содержащий вариантную константную область, имеющую одну или более мутаций, выбранных из R292C, N297G, V302C, D356E или L358M в соответствии с нумерацией EU.

[0023] В некоторых вариантах осуществления антитело к 2 представляет собой антитело к TREM2 «Ab-1».

## **2. Определения**

[0024] В контексте настоящего документа термин «антитело к TREM2 Ab-1» относится к антителу к TREM2 «Ab-1», содержащему легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10. «Ab-1» используется взаимозаменяемо с VGL101 и описывает антитело, имеющее № CAS 2733621-19-5, имеющее аминокислотные последовательности, обобщенно представленные в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Перечень аминокислотных последовательностей.

| <b>SEQ ID NO.</b> | <b>Аминокислотная последовательность</b>   |
|-------------------|--|
| SEQ ID NO: 1      | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLI<br>IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCLQDNNFP<br>PTFGQGTKVDIK                 |
| SEQ ID NO: 2      | RASQSVSSNLA  |
| SEQ ID NO: 3      | GASTRAT  |
| SEQ ID NO: 4      | LQDNNFPPT  |
| SEQ ID NO: 5      | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDADARYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA<br>MYFCARRRQGIFGDALDFWGQGTLLTVSS |
| SEQ ID NO: 6      | SYWIG  |
| SEQ ID NO: 7      | IIYPGDADARYSPSFQG  |

|               |   |
|---------------|---|
| SEQ ID NO: 8  | RRQGIFGDALDF  |
| SEQ ID NO: 9  | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLL<br>IYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFAVYYCLQDNNFP<br>PTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE<br>AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLKADYEK<br>HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  |
| SEQ ID NO: 10 | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE<br>WMGIYPGDADARYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTA<br>MYFCARRRQGIFGDALDFWGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS<br>TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY<br>SLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP<br>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF<br>NWFYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY<br>KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT<br>CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV<br>DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK |

[0025] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2, приведенное в одном или более из WO 2018/195506; патента США № 8231878; публикации заявки на патент США № 2019/0010230; WO 2017/062672; WO 2019/028292; WO 2018/015573; WO 2019/055841; WO 2019/118513; WO 2020/055975; WO 2020/079580; публикации заявки на патент Кореи № KR20200048069; каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой AL002. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 представляет собой DNL919. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 не представляет собой «Ab-1» (т. е. VGL101).

[0026] В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые в рамках тщательного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая при этом чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и соразмерны разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, S. M. Berge *et al.* подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные с подходящими неорганическими и органическими кислотами и основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты представляют

собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают соли адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанапропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивилат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат и т. п.

[0027] Соли, полученные с подходящими основаниями, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}алкил)_4$ . Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0028] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; например, R- и S-конфигураций для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеров двойной связи и Z- и E-конформационных изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений согласно настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, также подразумевается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются присутствием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода  $^{13}C$ - или  $^{14}C$ -обогащенным углеродом, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Такие соединения применимы, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

[0029] В контексте настоящего документа термины «приблизительно» или

«примерно» имеют значение в пределах 20% от заданного значения или диапазона. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» относится к находящемуся в пределах 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% от заданного значения.

[0030] Настоящее изобретение относится к антителам, которые специфично связываются с TREM2, в частности, TREM2 человека. У людей ген TREM2 расположен в кластере генов TREM на хромосоме бр21.1. Кластер генов TREM кодирует четыре белка TREM ((TREM1, TREM2, TREM4 и TREM5), а также два TREM-подобных белка (TLT-1 и TLT-2). Ген TREM2 кодирует белок размером 230 аминокислот, состоящий из внеклеточного домена, трансмембранной области и короткого цитоплазматического хвоста (Paradowska-Gorycka et al., Human Immunology, Vol. 74: 730-737, 2013). Внеклеточный домен содержит один домен суперсемейства Ig типа V с тремя потенциальными сайтами N-гликозилирования. Аминокислотная последовательность TREM2 человека дикого типа (референсная последовательность NCBI: NP\_061838.1) представлена ниже как SEQ ID NO: 354.

MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQ  
LGEKGPCQRWSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSL  
HGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTS  
ILLLLACIFLIKILAASALWAAAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPLGRDT (SEQ  
ID NO: 354)

[0031] Аминокислоты 1-18 белка TREM2 человека дикого типа (SEQ ID NO: 354) представляют собой сигнальный пептид, который обычно удаляется из зрелого белка. Зрелый белок TREM2 человека содержит внеклеточный домен в области аминокислот 19-174 в SEQ ID NO: 354, трансмембранный домен в области аминокислот 175-195 в SEQ ID NO: 354 и цитоплазматический домен в области аминокислот 196-230 в SEQ ID NO: 354. Аминокислотная последовательность внеклеточного домена (включая сигнальный пептид) TREM2 человека представлена ниже как SEQ ID NO: 355.

MEPLRLLILLFVTELSGAHNTTVFQGVAGQSLQVSCPYSMKHWGRRKAWCRQ  
LGEKGPCQRWSTHNLWLLSFLRRWNGSTAITDDTLGGTLTITLRNLQPHDAGLYQCQSL  
HGSEADTLRKVLVEVLADPLDHRDAGDLWFPGESESFEDAHVEHSISRSLLEGEIPFPPTS  
(SEQ ID NO: 355)

[0032] Термин «триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-2 человека» или «TREM2 человека» может относиться к полипептиду согласно SEQ ID NO: 354, полипептиду согласно SEQ ID NO: 355, полипептидам согласно SEQ ID NO: 354 или SEQ ID NO: 355 за вычетом сигнального пептида (аминокислоты 1-18), аллельным вариантам TREM2 человека или сплайсинговым вариантам TREM2 человека. В некоторых вариантах осуществления термин «TREM2 человека» включает встречающиеся в природе варианты TREM2, такие как варианты с мутациями R47H, Q33X (X представляет собой стоп-кодон), Y38C, T66M, D87N, H157Y, R98W и S116C.

### **3. Описание иллюстративных вариантов осуществления**

## Антитела

[0033] В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества антигенсвязывающего белка или антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые повышают активность TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой агонист TREM2, который специфично связывается с TREM2 человека и активирует его. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело к TREM2 человека VGL101.

[0034] Агонистические антитела к TREM2 специфично связываются с TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или с внеклеточным доменом (ECD) TREM2 человека (например, ECD, представленным в SEQ ID NO: 355), например, с равновесной константой диссоциации ( $K_D$ ) менее 50 нМ, менее 25 нМ, менее 10 нМ или менее 5 нМ. В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 не вступают в перекрестную реакцию с другими белками TREM, такими как TREM1 человека. В некоторых вариантах осуществления агонистические антитела к TREM2 не связываются с TREM1 человека.

[0035] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с остатками 19-174 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354). В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается с областью IgV TREM2 человека, например, с остатками 19-140 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354).

[0036] В отдельных вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-112 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-112 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 29-41 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 29-41 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 47-69 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 47-69 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 76-86 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 76-86 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 91-



43-50 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 49-57 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 49-57 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 139-146 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 139-146 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитела к TREM2 согласно настоящему изобретению связываются с одной или более аминокислотами в пределах аминокислотных остатков 140-153 TREM2 человека (SEQ ID NO: 354) или в пределах аминокислотных остатков на белке TREM2, соответствующих аминокислотным остаткам 140-153 в SEQ ID NO: 354. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 специфично связывается со стеблевой областью TREM2 человека, например, с аминокислотными остатками 145-174 TREM2 человека.

[0038] В некоторых вариантах осуществления антитело или его антигенсвязывающий фрагмент специфично связывает TREM2 и предотвращают деградацию или расщепление TREM2.

[0039] В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой химерное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой гуманизованное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой человеческое антитело, в частности полностью человеческое антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой биспецифичное или другое мультивалентное антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой одноцепочечное антитело.

[0040] В некоторых вариантах осуществления активирующее TREM2 антитело содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, описанные в настоящем документе.

[0041] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере одну вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и по меньшей мере одну вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, из агонистического антитела к TREM2, описанного в настоящем документе.

[0042] В некоторых вариантах осуществления активирующее TREM2 антитело

содержит вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи, описанные в настоящем документе. Вариабельные области или CDR легкой цепи и тяжелой цепи могут быть получены из любого из антител к TREM2 или их варианта, описанных в настоящем документе.

*А. Публикация PCT заявки на патент № WO2018/195506A1*

[0043] В некоторых вариантах осуществления агонист TREM2 представляет собой антигенсвязывающий белок или антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, как описано в публикации PCT заявки на патент № WO2018/195506A1, которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

[0044] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3 или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены, где аминокислотные последовательности CDRL1, CDRL2, CDRL3, CDRH1, CDRH2 и CDRH3 представлены в **таблицах 1А** и **1В** ниже, наряду с иллюстративными вариабельными областями легкой цепи.

**Таблица 1А. Иллюстративные аминокислотные последовательности вариабельной области легкой цепи антитела к TREM2 человека**

| Идентификатор Аб | Группа VL | Аминокислотная последовательность VL  | CDRL1                                      | CDRL2                                     | CDRL3                            |
|------------------|-----------|---|--|---|----------------------------------|
| 12G10            | LV-01     | QAVPTQPSSLSAS<br>PGVLASLTCTLRS<br>GINVGTYRIYWY<br>QQKPGSPPQYLLR<br>YKSDSDKQQGSG<br>VPSRFGSKDASA<br>NAGILLISGLQSE<br>DEADYYCMIWYS<br>SAVVFGGGTKLT<br>VL (SEQ ID NO:<br>46) | TLRSGINVGTYRI<br>Y<br><br>(SEQ ID NO: 356) | YKSDSDKQ<br>QGS<br><br>(SEQ ID NO:<br>19) | MIWYSSA<br>VV (SEQ ID<br>NO: 31) |

|           |       |   |                                     |                                   |                                  |
|-----------|-------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| 26A1<br>0 | LV-02 | SYELTQPPSVSVS<br>PGQTASITCSGDK<br>LGDKYVCWYQQ<br>KPGQSPVLVIYQD<br>SKRPSGIPERFSGS<br>NSGNTATLTISGT<br>QAMDEADYYCQ<br>AWDSNTVVFGGG<br>TKLTVL (SEQ ID<br>NO: 47) | SGDKLGDKYVC<br><br>(SEQ ID NO: 357) | QDSKRPS<br><br>(SEQ ID NO:<br>20) | QAWDSNT<br>VV (SEQ ID<br>NO: 32) |
| 26C10     | LV-03 | SFELTQPPSVSVSP<br>GQTASITCSGDKL<br>GDKYVCWYQQK<br>PGQSPMLVIYQDT<br>KRPSGIPERFSGS<br>NSGNTATLTISGT<br>QAMDEADYYCQ<br>AWDSSTVVFGGG<br>TKLTVL (SEQ ID<br>NO: 48) | SGDKLGDKYVC<br><br>(SEQ ID NO: 357) | QDTKRPS<br><br>(SEQ ID NO:<br>21) | QAWDSST<br>VV (SEQ ID<br>NO: 33) |
| 26F2      | LV-04 | SYELTQPPSVSVS<br>PGQTASITCSGDK<br>LGDKYVCWYQQ<br>KPGQSPVLVIFQD<br>SKRPSGIPERFSGS<br>NSGNTATLTISGT<br>QAMDEADYYCQ<br>AWDSSTVVFGGG<br>TKLTVL (SEQ ID<br>NO: 49) | SGDKLGDKYVC<br><br>(SEQ ID NO: 357) | QDSKRPS<br><br>(SEQ ID NO:<br>20) | QAWDSST<br>VV (SEQ ID<br>NO: 33) |
| 33B12     | LV-05 | SYELTQPPSVSVS<br>PGQTASITCSGDK<br>LGDKYVCWYQQ   | SGDKLGDKYVC<br><br>(SEQ ID NO: 357) | QDSKRPS<br><br>(SEQ ID NO:        | QAWDSST<br>VV (SEQ ID            |

|           |       |   |   |                               |                                  |
|-----------|-------|---|---|-------------------------------|----------------------------------|
|           |       | KPGQSPVLVIYQD<br>SKRPSGIPERFSGS<br>NSGNTATLTISGT<br>QAMDEADYYCQ<br>AWDSSTVVFGGG<br>TKLTVL (SEQ ID<br>NO: 50)  |   | 20)                           | NO: 33)                          |
| 24C12     | LV-06 | GIVMTQSPDSLAV<br>SLGERATINCKSS<br>RSVLYSSNNKNY<br>LAWYQQKPGQPP<br>KVLIIWASTRES<br>GVPDRFSGSGSGT<br>DFTLTISLQAED<br>VAVYNCQQYYIT<br>PITFGQGTRLEIK<br>(SEQ ID NO: 51) | KSSRSVLYSSNNK<br>NYLA<br>(SEQ ID NO: 358) | WASTRES<br>(SEQ ID NO:<br>22) | QQYYITPI<br>T (SEQ ID<br>NO: 34) |
| 24G6      | LV-07 | DIVMTQSPDSLAV<br>SLGERATINCKSS<br>QSVLYSSNNKHF<br>LAWYQQKPGQPP<br>KLLIIWASTRESG<br>VPDRFSGSGSGTD<br>FTLTISLQAEDV<br>AFYYCQQYYSTP<br>LTFGGGTKVEIK<br>(SEQ ID NO: 52) | KSSQSVLYSSNNK<br>HFLA<br>(SEQ ID NO: 359) | WASTRES<br>(SEQ ID NO:<br>22) | QQYYSTPL<br>T (SEQ ID<br>NO: 35) |
| 24A1<br>0 | LV-08 | DIVMTQSPDSLAV<br>SLGERATITCKSS<br>HNVLYSSNNKNY<br>LAWYQQKPGQPP<br>KLLIIWASTRESG<br>VPDRFSGSGSGTD  | KSSHNVLYSSNN<br>KNYLA<br>(SEQ ID NO: 360) | WASTRES<br>(SEQ ID NO:<br>22) | HQYYSTP<br>CS (SEQ ID<br>NO: 36) |

|               |       |   |                                     |                                   |                                  |
|---------------|-------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|               |       | FTLTISLQAEDV<br>AVYYCHQYYSTP<br>CSFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 53)   |                                     |                                   |                                  |
| 10E3          | LV-09 | EIVMTQSPATLSV<br>SPGERATLSCRAS<br>QSVSSNLAWFQQ<br>KPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSV<br>SGSGTEFTLTISL<br>QSEDFAFYYCLQ<br>DNNWPPTFGPGT<br>KVDIK (SEQ ID<br>NO: 54) | RASQSVSSNLA<br><br>(SEQ ID NO: 361) | GASTRAT<br><br>(SEQ ID NO:<br>23) | LQDNNWP<br>PT (SEQ ID<br>NO: 37) |
| 13E7<br>14C12 | LV-10 | EIVMTQSPATLSV<br>SPGERATLSCRAS<br>QSVSSNLAWFQQ<br>KPGQAPRLLIYGA<br>STRATGIPARFSV<br>SGSGTEFTLTISL<br>QSEDFAVYYCLQ<br>DNNWPPTFGPGT<br>KVDIK (SEQ ID<br>NO: 55) | RASQSVSSNLA<br><br>(SEQ ID NO: 361) | GASTRAT<br><br>(SEQ ID NO:<br>23) | LQDNNWP<br>PT (SEQ ID<br>NO: 37) |
| 25F12         | LV-11 | EKVMTQSPATLS<br>VSPGERATLSCRA<br>SQSVNNNLAWYQ<br>QKPGQAPRLLIYG<br>ASTRATGIPARFS<br>GSGSGTEFTLTISS<br>LQSEDFAVYYCQ<br>QYNNWPRTFGQG<br>TKVEIK (SEQ ID           | RASQSVNNNLA<br><br>(SEQ ID NO: 11)  | GASTRAT<br><br>(SEQ ID NO:<br>23) | QQYNNWP<br>RT (SEQ ID<br>NO: 38) |

|      |       |   |                                     |                                   |                                  |
|------|-------|---|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|      |       | NO: 56)   |                                     |                                   |                                  |
| 32E3 | LV-12 | EFVLTQSPGTLSL<br>SPGERATLSCRAS<br>QIISSNYLAWYQQ<br>KPGQAPRLLIYSA<br>SSRATGIPDRFSG<br>SGSGTDFTLTISRL<br>EPEDFAVYYCQQ<br>FDSSPITFGRGTRL<br>DIK (SEQ ID NO:<br>57) | RASQIISSNYLA<br><br>(SEQ ID NO: 12) | SASSRAT<br><br>(SEQ ID NO:<br>24) | QQFDSSPI<br>T (SEQ ID<br>NO: 39) |
| 24F4 | LV-13 | EIVLTQSPGTLCLS<br>PGERATLSCRASQ<br>SVSSSYLAWYQQ<br>KPGQAPRLLIYGA<br>SSRATGIPDRFSG<br>SGSGTDFTLTISRL<br>EPEDFALYYCQQ<br>YDTSPFTFGPGTK<br>VDIK (SEQ ID NO:<br>58) | RASQSVSSSYLA<br><br>(SEQ ID NO: 13) | GASSRAT<br><br>(SEQ ID NO:<br>25) | QQYDTSPF<br>T (SEQ ID<br>NO: 40) |
| 16B8 | LV-14 | DIQMTQSPSSVSA<br>SVGDRVTVTCRA<br>SQDINSWLAWYQ<br>QKPGKAPKLLIYA<br>ASSLQTGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLTISS<br>LQPEDFATYSCQ<br>QSNSFPITFGQGT<br>RLEIK (SEQ ID<br>NO: 59)  | RASQDINSWLA<br><br>(SEQ ID NO: 14)  | AASSLQT<br><br>(SEQ ID NO:<br>26) | QQSNSFPI<br>T (SEQ ID<br>NO: 41) |
| 4C5  | LV-15 | DIQMTQSPSSVSA   | RASQGISNWLA                         | AASSLQV                           | QQADSFPR                         |

|      |       |   |                                |                               |                                  |
|------|-------|---|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|      |       | SVGDRVITICRAS<br>QGISNWLAWYQQ<br>KPGKAPKLLIYAA<br>SSLQVGVPLRFSG<br>SSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCQQ<br>ADSFPRNFGQGT<br>KLEIK (SEQ ID<br>NO: 60)                  | (SEQ ID NO: 15)                | (SEQ ID NO:<br>27)            | N (SEQ ID<br>NO: 42)             |
| 6E7  | LV-16 | DIQMTQSPSSVSA<br>SVGDRVITICRAS<br>QGISSWLAWYQQ<br>KPGKAPKLLIYAA<br>SSLQNGVPSRFSG<br>SSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQ<br>ADSFPRTFGQGTK<br>LEIK (SEQ ID NO:<br>61) | RASQGISSWLA<br>(SEQ ID NO: 16) | AASSLQN<br>(SEQ ID NO:<br>28) | QQADSFPR<br>T (SEQ ID<br>NO: 43) |
| 5E3  | LV-17 | DIQMTQSPSSLSA<br>SVGDRVITICRAS<br>QGISNYLAWFQQ<br>KPGKAPKSLIYAA<br>SSLQSGVPSKFSG<br>SSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCQQ<br>YSTYPFTFGPGTK<br>VDIK (SEQ ID NO:<br>62) | RASQGISNYLA<br>(SEQ ID NO: 17) | AASSLQS<br>(SEQ ID NO:<br>29) | QQYSTYPF<br>T (SEQ ID<br>NO: 44) |
| 4G10 | LV-18 | DIQMTQSPSSLSA<br>SVGDRVITICRAS<br>QGIRNDLGWYQQ<br>KPGNAPKRLIYA  | RASQGIRNDLG<br>(SEQ ID NO: 18) | AASSLPS<br>(SEQ ID NO:<br>30) | LQHNSYP<br>WT (SEQ<br>ID NO: 45) |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  | ASSLPSGVPSRFS<br>GSGSGPEFTLTISS<br>LQPEDFATYYCL<br>QHNSYPWTFGQG<br>TKVEIT (SEQ ID<br>NO: 63) |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

**Таблица 1В. Иллюстративные аминокислотные последовательности  
варибельной области тяжелой цепи антитела к TREM2 человека**

| Идентификатор Ab | Группа VH | Аминокислотная последовательность VH   | CDRH1                 | CDRH2                                 | CDRH3                                     |
|------------------|-----------|--|-----------------------|---------------------------------------|---|
| 12G10<br>24C12   | HV-01     | EVQLLESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYAMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>AIGGGGVSTYCA<br>DSVKGRFTISRDN<br>SKNTLYLQMNSL<br>RAEDTAVYYCAK<br>FYIAVAGSHFDY<br>WGQGLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 110) | SYAMS (SEQ ID NO: 77) | AIGGGGVSTYCADSVK<br>G (SEQ ID NO: 87) | FYIAVAGS<br>HFDY<br><br>(SEQ ID NO: 95)   |
| 26A10            | HV-02     | EVQLVESGGALV<br>QRGGSLRLSCAAS<br>RFTFSSFGMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>YISSSSFTIYYADS<br>VKGRFTISRDNK<br>NSFYLQMNSLRD<br>EDTAVYYCAREG<br>GLTMVRGVSSYG<br>LDVWGQGTITVTV                     | SFGMS (SEQ ID NO: 78) | YISSSSFTIYYADSVK<br>G (SEQ ID NO: 88) | EGGLTMVR<br>GVSSYGLD<br>V (SEQ ID NO: 96) |

|       |           |   |                          |  |  |
|-------|-----------|---|--------------------------|--|--|
|       |           | SS (SEQ ID NO:<br>111)  |                          |  |  |
| 26C10 | HV-<br>03 | EVQLVESGGALV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSFGMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>YISSSSFTIYYADS<br>VKGRFTISRDNAL<br>NSFYLMNSLRD<br>EDTAVYFCVREG<br>GITMVRGVSSYG<br>MDVWGQGTTVT<br>VSS (SEQ ID NO:<br>112) | SFGMS (SEQ ID<br>NO: 78) | YISSSSFTIY<br>YADSVKG<br>(SEQ ID NO:<br>88)  | EGGITMVR<br>GVSSYGMD<br>V (SEQ ID<br>NO: 97) |
| 26F2  | HV-<br>04 | EVQLVESGGALV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSFGMSWV<br>RQAPGKGLEWIS<br>YISSSSFTIYYADS<br>VKGRFTISRDNAL<br>NSFYLMNSLRD<br>EDTAVYFCAREG<br>GITMVRGVSSYG<br>MDVWGQGTTVT<br>VSS (SEQ ID NO:<br>113) | SFGMS (SEQ ID<br>NO: 78) | YISSSSFTIY<br>YADSVKG<br>(SEQ ID NO:<br>88)  | EGGITMVR<br>GVSSYGMD<br>V (SEQ ID<br>NO: 97) |
| 33B12 | HV-<br>05 | EVQLVESGGALV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSFGMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>YISKSSFTIYYADS<br>VKGRFTISRDNAL<br>NSFYLMNSLRD   | SFGMS (SEQ ID<br>NO: 78) | YISKSSFTI<br>YYADSVK<br>G (SEQ ID<br>NO: 89) | EGGLTMVR<br>GVSSYGLD<br>V (SEQ ID<br>NO: 96) |

|       |           |   |                          |  |   |
|-------|-----------|---|--------------------------|--|---|
|       |           | EDTAVYYCAREG<br>GLTMVRGVSSYG<br>LDVWGQGTTVTV<br>SS (SEQ ID NO:<br>114)  |                          |  |   |
| 24G6  | HV-<br>06 | EVQLLES GGGLV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSSYAMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>AISGSGGSTYYAD<br>SVKGRFTISRDN<br>KNTLYLQMNSLR<br>AEDTAVYYCAKA<br>YTPMAFFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 115) | SYAMS (SEQ ID<br>NO: 77) | AISGSGGST<br>YYADSVK<br>G (SEQ ID<br>NO: 90) | AYTPMAFF<br>DY<br><br>(SEQ ID NO:<br>98)    |
| 24A10 | HV-<br>07 | EVQVLES GGGLV<br>QPGGSLRLSCAAS<br>GFTFSNYAMSWV<br>RQAPGKGLEWVS<br>AISGSGGSTYYAD<br>SVKGRFTISRDN<br>KNTLYLQMNSLR<br>AEDTAVYYCAKG<br>GWELFYWGQGTL<br>VTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 116)    | NYAMS (SEQ ID<br>NO: 79) | AISGSGGST<br>YYADSVK<br>G (SEQ ID<br>NO: 90) | GGWELFY<br><br>(SEQ ID NO:<br>99)           |
| 10E3  | HV-<br>08 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLMISCKGS<br>GYSFTNYWIGWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDS DTRYSP   | NYWIG (SEQ ID<br>NO: 80) | IIYPGDSDT<br>RYSPSFQG<br>(SEQ ID NO:<br>91)  | RRQGIWGD<br>ALDI<br><br>(SEQ ID NO:<br>100) |

|               |           |   |                          |   |   |
|---------------|-----------|---|--------------------------|---|---|
|               |           | SFQQQVTISADKS<br>ISTAYLQWSSLKA<br>SDTAMYFCARRR<br>QGIWGDALDIWG<br>QGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 117)   |                          |   |   |
| 13E7<br>14C12 | HV-<br>09 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLMISCKGS<br>GYSFTSYWIGWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDSSTRYSP<br>SFQQQVTISADKS<br>ISTAYLQWSSLKA<br>SDTAMYFCARRR<br>QGIWGDALDFWG<br>QGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 118)   | SYWIG (SEQ ID<br>NO: 81) | IIYPGDSDT<br>RYSPSFQG<br>(SEQ ID NO:<br>91) | RRQGIWGD<br>ALDF<br><br>(SEQ ID NO:<br>101) |
| 25F12         | HV-<br>10 | QVQLQQWGAGL<br>LKPSETLSLTCV<br>YGGSFSSYYWSW<br>IRQPPGKGLEWIG<br>EINHSGNTNYPNPS<br>LKSRVTISVDTSK<br>NQFSLKLSSVTAA<br>DTAVYYCAREGY<br>YDILTGYHDAFDI<br>WDQGTMTVFS<br><br>(SEQ ID NO: 119) | SYIWS (SEQ ID<br>NO: 82) | EINHSNT<br>NYPNPSLKS<br>(SEQ ID NO:<br>92)  | EGYYDILT<br>GYHDAFDI<br>(SEQ ID NO:<br>102) |
| 32E3          | HV-<br>11 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLKISCKGS<br>GYSFTSYWIGWV   | SYWIG (SEQ ID<br>NO: 81) | IIYPGDSDT<br>RYSPSFQG<br>(SEQ ID NO:        | HDIIPAAPG<br>AFDI<br><br>(SEQ ID NO:        |

|      |       |  |                          |  |   |
|------|-------|--|--------------------------|--|---|
|      |       | RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDS TRYSP<br>SFQQQVTISADKS<br>ISTAYLQWSTLKA<br>SDTAIYYCARHDI<br>IPAAPGAFDIWGQ<br>GTMVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 120)  |                          | 91)  | 103)                                      |
| 24F4 | HV-12 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLKISCKGS<br>GYTFTSYWIGWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDS TRYSP<br>SFQQQVTISVDKS<br>SSTAYLQWSSLK<br>ASDTAIYYCTRQA<br>IAVTGLGGFDPW<br>GQGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 121) | SYWIG (SEQ ID<br>NO: 81) | IIYPGDSDT<br>RYSPSFQG<br>(SEQ ID NO:<br>91)  | QAI AVTGL<br>GGFDP<br>(SEQ ID NO:<br>104) |
| 16B8 | HV-13 | QVQLVQSGAEVK<br>KPGASVKVSCKA<br>SGYTFTNYGISWV<br>RQAPGQGLEWM<br>GWISAYNGNTNY<br>AQKLQGRVTMTT<br>DTSTSTVYMELRS<br>LRSDDTAVYYCA<br>RRGYSYGSFDYW<br>GQGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 122)    | NYGIS (SEQ ID<br>NO: 83) | WISAYNGN<br>TNYAQKLQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 93) | RGYSYGSF<br>DY<br>(SEQ ID NO:<br>105)     |
| 4C5  | HV-   | EVQLVQSGAEVK   | NYWIA (SEQ ID            | IIYPGDSDT                                    | QRTFYYDS                                  |

|     |           |   |                          |  |   |
|-----|-----------|---|--------------------------|--|---|
|     | 14        | KPGESLKISCKGS<br>GHSFTNYWIAWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDSSTRYSP<br>SFQQQVTISADKS<br>ISTAYLQWSSLKA<br>SDTAVYFCARQR<br>TFYYDSSGYFDY<br>WGQGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 123)                 | NO: 84)                  | RYSPSFQG<br><br>(SEQ ID NO:<br>91)             | SGYFDY<br><br>(SEQ ID NO:<br>106)             |
| 6E7 | HV-<br>15 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLKISCKGS<br>GYSFTSYWIAWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIIYPGDSSTRYSP<br>SFQQQVTISADKS<br>ISTAYLQWSSLKA<br>SDTAMYFCARQR<br>TFYYDSSDYFDY<br>WGQGTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 124) | SYWIA (SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGSDT<br>RYSPSFQG<br><br>(SEQ ID NO:<br>91) | QRTFYYDS<br>SDYFDY<br><br>(SEQ ID NO:<br>107) |
| 5E3 | HV-<br>16 | QVQLVQSGAEVK<br>KPGASVKVSCKA<br>SGYTFTGYYIHW<br>VRQAPGLGLEWM<br>GWINPYSGGT TSA<br>QKFQGRVTMTRD<br>TSISSAYMELSRL<br>RSDDTAVYYCAR<br>DGGYLALYGTDV<br>WGQGT VTVSS                          | GYIHW (SEQ ID<br>NO: 86) | WINPYSGG<br>T TSAQKFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 94)  | DGGYLALY<br>GTDV<br><br>(SEQ ID NO:<br>108)   |

|      |       |   |                       |  |   |
|------|-------|---|-----------------------|--|---|
|      |       | (SEQ ID NO: 125)  |                       |  |   |
| 4G10 | HV-17 | EVQLVQSGAEVK<br>KPGESLKISCKGS<br>GYSFPSYWIAWV<br>RQMPGKGLEWM<br>GIHYPGDS DTRYSP<br>SFQGQVTISADKS<br>ISTAFLKWSSLKA<br>SDTAMYFCARQG<br>IEVTGTGGLDVW<br>GQGTTVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 126) | SYWIA (SEQ ID NO: 85) | IIYPGDSDT<br>RYSPSFQG<br>(SEQ ID NO: 91) | QGIEVTGT<br>GGLDV<br><br>(SEQ ID NO: 109) |

[0045] Как указано выше, агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 может содержать одну или более CDR, представленных в **таблице 1** (VGL101), **таблице 1A** (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) или **таблице 1B** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH).

[0046] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит одну или более CDR легкой цепи, выбранных из (i) CDRL1, выбранной из SEQ ID NO: 11-18 или 356-361, (ii) CDRL2, выбранной из SEQ ID NO: 19-30, и (iii) CDRL3, выбранной из SEQ ID NO: 31-45, и (iv) CDRL согласно (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеции или инсерции не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты. В этих и других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более CDR тяжелой цепи, выбранных из (i) CDRH1, выбранной из SEQ ID NO: 77-86, (ii) CDRH2, выбранной из SEQ ID NO: 87-94, и (iii) CDRH3, выбранной из SEQ ID NO: 95-109, и (iv) CDRL согласно (i), (ii) и (iii), которая содержит одну или более, например, одну, две, три, четыре или более аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен), делеции или инсерции не более пяти, четырех, трех, двух или одной аминокислоты.

[0047] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 может содержать 1, 2, 3, 4, 5 или 6 вариантных форм CDR, перечисленных в **таблицах 1A** и **1B**, при этом каждая из них обладает по меньшей мере 80%, 85%, 90% или 95% идентичностью последовательности CDR, перечисленной в **таблицах 1A** и **1B**. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 из CDR, перечисленных в **таблицах 1A** и **1B**, каждая из которых отличается не более чем 1, 2, 3, 4

или 5 аминокислотами от CDR, перечисленных в этих таблицах.

[0048] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11-18 или 356-361, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109, или ее вариант, имеющий одну, две, три или четыре аминокислотные замены.

[0049] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11-18 или 356-361; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 19-30; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 31-45; CDRH1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 77-86; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 87-94; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 95-109.

[0050] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 356, 19 и 31, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 20 и 32, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 21 и 33, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 20 и 33, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 358, 22 и 34, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 359, 22 и 35, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 360, 22 и 36, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 37, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 11, 23 и 38, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 12, 24 и 39, соответственно; (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 13, 25 и 40, соответственно; (l) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 14, 26 и 41, соответственно; (m) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность

согласно SEQ ID NO: 15, 27 и 42, соответственно; (n) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно; (o) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, или (p) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 18, 30 и 45, соответственно.

[0051] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 87 и 95, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 96, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 97, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 89 и 96, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 90 и 98, соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 79, 90 и 99, соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 80, 91 и 100, соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 101, соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 82, 92 и 102, соответственно; (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 103, соответственно; (k) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 104, соответственно; (l) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 83, 93 и 105, соответственно; (m) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 84, 91 и 106, соответственно; (n) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (o) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно, или (p) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 109, соответственно.

[0052] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где:

(a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 356, 19 и 31, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 87 и 95, соответственно;

(b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 20 и 32, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 78, 88 и 96, соответственно;

(c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357,



SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно;

(q) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно; или

(r) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 18, 30 и 45, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 109, соответственно.

[0053] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 80, 91 и 100, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 37, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 91 и 101, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 15, 27 и 42, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 84, 91 и 106, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 108, соответственно. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 359, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ



некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 57, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 120. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 58, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 121. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 59, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 122. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 63, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 126. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115.

[0055] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, выбранную из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 и LV-18, представленных в **таблице 1A**, и/или переменную область тяжелой цепи, выбранную из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16 и HV-17, представленных в **таблице 1B**, и функциональные фрагменты, производные, мутеины и варианты этих переменных областей легкой цепи и тяжелой цепи.

[0056] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи, перечисленных в **таблице 1A**, может быть объединена с любой из переменных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице 1B**, с образованием

связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-01 (SEQ ID NO: 46) и HV-01 (SEQ ID NO: 110); LV-02 (SEQ ID NO: 47) и HV-02 (SEQ ID NO: 111); LV-03 (SEQ ID NO: 48) и HV-03 (SEQ ID NO: 112); LV-04 (SEQ ID NO: 49) и HV-04 (SEQ ID NO: 113); LV-05 (SEQ ID NO: 50) и HV-05 (SEQ ID NO: 114); LV-06 (SEQ ID NO: 51) и HV-01 (SEQ ID NO: 110); LV-07 (SEQ ID NO: 52) и HV-06 (SEQ ID NO: 115); LV-08 (SEQ ID NO: 53) и HV-07 (SEQ ID NO: 116); LV-09 (SEQ ID NO: 54) и HV-08 (SEQ ID NO: 117); LV-10 (SEQ ID NO: 55) и HV-09 (SEQ ID NO: 118); LV-11 (SEQ ID NO: 56) и HV-10 (SEQ ID NO: 119); LV-12 (SEQ ID NO: 57) и HV-11 (SEQ ID NO: 120); LV-13 (SEQ ID NO: 58) и HV-12 (SEQ ID NO: 121); LV-14 (SEQ ID NO: 59) и HV-13 (SEQ ID NO: 122); LV-15 (SEQ ID NO: 60) и HV-14 (SEQ ID NO: 123); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-17 (SEQ ID NO: 62) и HV-16 (SEQ ID NO: 125); и LV-18 (SEQ ID NO: 63) и HV-17 (SEQ ID NO: 126).

[0057] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-09 (SEQ ID NO: 54), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-08 (SEQ ID NO: 117). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-10 (SEQ ID NO: 55), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-09 (SEQ ID NO: 118). В других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-15 (SEQ ID NO: 60), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-14 (SEQ ID NO: 123). В других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-16 (SEQ ID NO: 61), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-15 (SEQ ID NO: 124). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-17 (SEQ ID NO: 62), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-16 (SEQ ID NO: 125). В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность LV-07 (SEQ ID NO: 52), и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность HV-06 (SEQ ID NO: 115).

[0058] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую последовательность смежных аминокислот, которая отличается от

последовательности вариабельной области легкой цепи в **таблице 1А**, т. е. VL, выбранной из LV-01, LV-02, LV-03, LV-04, LV-05, LV-06, LV-07, LV-08, LV-09, LV-10, LV-11, LV-12, LV-13, LV-14, LV-15, LV-16, LV-17 или LV-18, на всего 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков, где каждое такое различие последовательностей независимо представляет собой делецию, инсерцию или замену одной аминокислоты, причем указанные делеции, инсерции и/или замены приводят к не более чем 15 аминокислотным изменениям относительно вышеупомянутых последовательностей вариабельного домена. Вариабельная область легкой цепи в некоторых агонистических антигенсвязывающих белках к TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая обладает 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 97% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотным последовательностям согласно SEQ ID NO: 46-63 (т. е. вариабельным областям легкой цепи в **таблице 1А**). В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52.

[0059] В этих и других вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность смежных аминокислот, которая отличается от последовательности вариабельной области тяжелой цепи в **таблице 1В**, т. е. VH,

выбранной из HV-01, HV-02, HV-03, HV-04, HV-05, HV-06, HV-07, HV-08, HV-09, HV-10, HV-11, HV-12, HV-13, HV-14, HV-15, HV-16 или HV-17, на всего 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 аминокислотных остатков, где каждое такое различие последовательностей независимо представляет собой делецию, инсерцию или замену одной аминокислоты, причем указанные делеции, инсерции и/или замены приводят к не более чем 15 аминокислотным изменениям относительно вышеупомянутых последовательностей переменного домена. Переменная область тяжелой цепи в некоторых агонистических антигенсвязывающих белках к TREM2 содержит последовательность аминокислот, которая обладает 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 97% или по меньшей мере 99% идентичностью аминокислотным последовательностям согласно SEQ ID NO: 110-126 (т. е. переменными областями тяжелой цепи в **таблице 1B**). В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115.

[0060] В некоторых вариантах осуществления варианты антител к TREM2 могут быть созданы путем замены одной или более аминокислот в переменных областях легкой цепи или тяжелой цепи для устранения химических неустойчивостей (например, изомеризации аспартата, дезамидирования аспарагина, окисления триптофана и

метионина) или исправления нарушений ковариации (см., например, источник WO 2012/125495, настоящим включенный посредством ссылки в полном объеме). Такие варианты могут характеризоваться улучшенными биофизическими свойствами, свойствами экспрессии и/или стабильности по сравнению с исходным антителом. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи, имеющие одну или более аминокислотных замен, представленных в любой из таблиц 2A-2F ниже.

[0061] В некоторых вариантах осуществления дополнительные варианты антител к TREM2, описанных в настоящем документе, могут быть созданы путем модуляции аффинности любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. «Антитело с модулированной аффинностью» представляет собой антитело, которое содержит одну или более аминокислотных замен в его последовательности вариабельной области легкой цепи и/или последовательности вариабельной области тяжелой цепи, которые увеличивают или уменьшают аффинность антитела к целевому антигену по сравнению с исходным антителом, которое не содержит аминокислотных замен. Способы модуляции аффинности антитела известны специалистам в данной области техники и могут включать мутагенез посредством «прогулки по CDR» («CDR walking») (Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995), перестановку цепей (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992), использование мутантных штаммов *E. coli* (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996), перестановку сегментов ДНК (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 1997, 8:724-733), фаговый дисплей (Thompson et al., J. Mol. Biol., 1996, 256:7-88), методы ПЦР (Cramer et al., Nature, 1998, 391:288-291) и другие стратегии мутагенеза (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., 1992, 226:889-896). Способы модуляции аффинности обсуждаются в источниках Hoogenboom, Trends in Biotechnology, 1995, 15:62-70 и Vaughan et al., Nature Biotechnology, 1998, 16:535-539. Одним отдельным способом создания вариантов антител к TREM2, описанных в настоящем документе, с модулированной аффинностью является применение библиотеки дрожжевого дисплея мутагенеза Fab.

[0062] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, которая представляет собой вариант вариабельной области легкой цепи любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 91% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 93% идентична, по меньшей мере на 94% идентична или по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 46-63. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к

TREM2 могут содержать вариабельную область легкой цепи из любого из сконструированных вариантов антител к TREM2, представленных в **таблицах 2А-2F** ниже.

[0063] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. В некоторых таких вариантах осуществления указанная мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Указанная мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В таких вариантах осуществления указанная мутация может представлять собой N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинации. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. Такие мутации могут включать F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинации. В частных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52 с мутацией в аминокислотном положении 91, которая может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном из вариантов осуществления указанная мутация представляет собой F91V.

[0064] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариательную область тяжелой цепи, которая представляет собой вариант вариательной области тяжелой цепи из любого из антител к TREM2, описанных в настоящем документе. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления вариательная область тяжелой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 91% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 93% идентична, по меньшей мере на 94% идентична или по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 110-126. Например, агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 могут содержать вариательную область тяжелой цепи из любого из сконструированных вариантов антител к TREM2, представленных в **таблицах 2A-2F** ниже. В одном из вариантов осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В некоторых таких вариантах осуществления указанная мутация представляет собой M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. Указанная мутация в таких вариантах осуществления может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N,

S106A или их комбинации. В еще одном варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Такие мутации могут включать L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой L43Q, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации. В другом варианте осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115 с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В таких вариантах осуществления указанная мутация может быть выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация представляет собой D62E, D62Q, S63A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и/или вариабельную область тяжелой цепи из любого из вариантов антител к TREM2, представленных в таблицах 2A, 2B, 3A, 3B и 19. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления вариабельная область легкой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 91% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 93% идентична, по меньшей мере на 94% идентична или по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61, 153-162 и 295-300. В этих и других вариантах осуществления вариабельная область тяжелой цепи агонистических антигенсвязывающих белков к TREM2 содержит последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 91% идентична, по меньшей мере на 92% идентична, по меньшей мере на 93% идентична, по меньшей мере на 94% идентична или по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124, 180-190 и 307-312.

[0065] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 54 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 85, 94 и/или 100. Такие мутации могут включать V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, F85V, F85L, F85A, F85D, F85I, F85L, F85M, F85T, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 117 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F,

W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинаций.

[0066] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 64, 79, 80, 94 и/или 100. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, Q79D, S80P, S80A, W94F, W94Y, W94S, W94T, W94A, W94H, W94I, W94Q, P100R, P100Q, P100G или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из V64G, V64A, Q79E, S80P, S80A, W94Y, W94S, P100R, P100Q или их комбинаций. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 55 с одной или более мутациями, выбранными из V64G, Q79E, S80P, W94Y и P100Q. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 118 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 19, 55, 56, 57, 58 и/или 104. Такие мутации могут включать M19K, M19R, M19T, M19E, M19N, M19Q, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, W104F, W104Y, W104T, W104S, W104A, W104H, W104I, W104Q или их комбинации. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из M19K, D55E, S56A, D57E, T58A, W104Y, W104T или их комбинаций.

[0067] В некоторых других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 60 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 60, 92 и/или 93. Указанная мутация может быть выбрана из L60S, L60P, L60D, L60A, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 123 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация выбрана из H27Y, H27D, H27F, H27N, D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций.

[0068] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 56, 57, 92 и/или 93. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из N56S, N56T, N56Q, N56E, G57A, G57V, D92E, D92Q, D92T, D92N, S93A, S93N, S93Q, S93V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация выбрана из N56S, N56Q, G57A, D92E, D92Q, S93A или их комбинаций. В частных вариантах осуществления агонистический

антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с одной или более мутациями, выбранными из N56S, D92E и S93A. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 55, 56, 57, 58, 105 и/или 106. Указанная мутация может быть выбрана из D55E, D55Q, D55N, D55T, S56A, S56Q, S56V, D57S, D57E, D57Q, T58A, T58V, D105E, D105Q, D105T, D105N, D105G, S106A, S106Q, S106V, S106T или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой D55E, D55Q, S56A, D57E, T58A, D105E, D105N, S106A или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с одной или более мутациями, выбранными из D55E, S56A, D57E, D105E и S106A.

[0069] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62 с мутацией в аминокислотном положении 36, 46, 61 и/или 100. В частных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из F36Y, S46L, S46R, S46V, S46F, K61R, P100Q, P100G, P100R или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация представляет собой F36Y, K61R, P100Q или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация представляет собой S46L, P100Q или их комбинации. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 43, 76, 85, 99, 100 и/или 116. Указанная мутация может быть выбрана из L43Q, L43K, L43H, I76T, R85S, R85G, R85N, R85D, D99E, D99Q, D99S, D99T, G100A, G100Y, G100V, T116L, T116M, T116P, T116R или их комбинаций. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация представляет собой L43Q, I76T, R85S, D99E, G100A, G100Y, T116L или их комбинации.

[0070] В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52 с мутацией в аминокислотном положении 91. Указанная мутация может быть выбрана из F91V, F91I, F91T, F91L или F91D. В одном из вариантов осуществления указанная мутация представляет собой F91V. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115 с мутацией в аминокислотном положении 62 и/или 63. В частных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из D62E, D62Q, D62T, D62N, S63A, S63Q, S63V или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация

выбрана из D62E, D62Q, S63A или их комбинаций.

**Таблица 2А. Сконструированные варианты антитела 10Е3**

| <b>Положение в последовательности VL или последовательности VH 10Е3</b>      | <b>Область</b> | <b>Горячая точка</b>                    | <b>Исходная аминокислота</b> | <b>Аминокислотные замены</b> |
|--|----------------|---|------------------------------|------------------------------|
| <i>Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 54)</i>   |                |   |                              |                              |
| 64   | FR3            | Нарушитель ковариации                   | V                            | G, A                         |
| 79   | FR3            | Нарушитель ковариации                   | Q                            | E, D                         |
| 80   | FR3            | Нарушитель ковариации                   | S                            | P, A                         |
| 85   | FR3            | Нарушитель ковариации                   | F                            | V, L, A, D, I, L, M, T       |
| 94   | CDR3           | Потенциальный сайт окисления триптофана | W                            | F, Y, S, T, A, H, I, Q       |
| 100  | FR4            | Нарушитель ковариации                   | P                            | R, Q, G                      |
| <i>Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 117)</i> |                |   |                              |                              |
| 19   | FR1            | Нарушитель ковариации                   | M                            | K, R, T, E, N, Q             |
| 55-56  | CDR2           | Потенциальный сайт изомеризации         | DS                           | ES, QS, DA, NS, DQ, TS, DV   |
| 57-58  | CDR2           | Потенциальный                           | DT                           | ST, ET, DA,                  |

|     |      |   |   |                           |
|-----|------|---|---|---------------------------|
|     |      | сайт<br>изомеризации                          |   | DV, QT                    |
| 104 | CDR3 | Потенциальный<br>сайт окисления<br>триптофана | W | F, Y, T, S, A,<br>H, I, Q |

Таблица 2В. Сконструированные варианты антитела 13Е7

| Положение в<br>последовательности<br>VL или<br>последовательности<br>VH 13Е7 | Область | Горячая точка                                 | Исходная<br>аминокислота | Аминокислот<br>ные замены        |
|--|---------|---|--------------------------|----------------------------------|
| <i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 55)</i>    |         |   |                          |                                  |
| 64   | FR3     | Нарушитель<br>ковариации                      | V                        | G, A                             |
| 79   | FR3     | Нарушитель<br>ковариации                      | Q                        | E, D                             |
| 80   | FR3     | Нарушитель<br>ковариации                      | S                        | P, A                             |
| 94   | CDR3    | Потенциальный<br>сайт окисления<br>триптофана | W                        | F, Y, S, T, A,<br>H, I, Q        |
| 100  | FR4     | Нарушитель<br>ковариации                      | P                        | R, Q, G                          |
| <i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 118)</i>  |         |   |                          |                                  |
| 19   | FR1     | Нарушитель<br>ковариации                      | M                        | K, R, T, E, N,<br>Q              |
| 55-56  | CDR2    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации         | DS                       | ES, QS, DA,<br>DQ, NS, TS,<br>DV |
| 57-58  | CDR2    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации         | DT                       | ST, ET, DA,<br>DV, QT            |
| 104  | CDR3    | Потенциальный                                 | W                        | F, Y, T, S, A,                   |

|  |  |                              |  |         |
|--|--|------------------------------|--|---------|
|  |  | сайт окисления<br>триптофана |  | H, I, Q |
|--|--|------------------------------|--|---------|

Таблица 2С. Сконструированные варианты антитела 4С5

| Положение в<br>последовательности<br>VL или<br>последовательности<br>VH 4С5  | Область | Горячая точка                         | Исходная<br>аминокислота | Аминокислот<br>ные замены            |
|--|---------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <i>Последовательность вариательной области легкой цепи (SEQ ID NO: 60)</i>   |         |                                       |                          |                                      |
| 60   | FR3     | Нарушитель<br>ковариации              | L                        | S, P, D, A                           |
| 92-93  | CDR3    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации | DS                       | ES, QS, DA,<br>DN, DQ, TS,<br>NS, DV |
| <i>Последовательность вариательной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 123)</i> |         |                                       |                          |                                      |
| 27   | FR1     | Нарушитель<br>ковариации              | H                        | Y, D, F, N                           |
| 55-56  | CDR2    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации | DS                       | ES, QS, DA,<br>DQ, DV, TS,<br>NS     |
| 57-58  | CDR2    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации | DT                       | ST, ET, DA,<br>DV, QT                |
| 105-106  | CDR3    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации | DS                       | ES, QS, DA,<br>DQ, DV, TS,<br>NS, GT |

Таблица 2D. Сконструированные варианты антитела 6E7

| Положение в<br>последовательности | Область | Горячая точка | Исходная<br>аминокислота | Аминокислот<br>ные замены |
|-----------------------------------|---------|---------------|--------------------------|---------------------------|
|-----------------------------------|---------|---------------|--------------------------|---------------------------|

|   |                         |  |    |                                      |
|---|-------------------------|--|----|--------------------------------------|
| <b>VL или<br/>последовательности<br/>VH 6E7</b>                                     |                         |  |    |                                      |
| <b><i>Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 61)</i></b>   |                         |  |    |                                      |
| 56-57   | Граница<br>CDR2/FR<br>3 | Потенциальный<br>сайт<br>дезамидирования | NG | SG, TG, QG,<br>NA, EG, NV            |
| 92-93   | CDR3                    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации    | DS | ES, QS, DA,<br>DN, DQ, DV,<br>TS, NS |
| <b><i>Последовательность вариабельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 124)</i></b> |                         |  |    |                                      |
| 55-56   | CDR2                    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации    | DS | ES, QS, DA,<br>DQ, DV, TS,<br>NS     |
| 57-58   | CDR2                    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации    | DT | ST, ET, DA,<br>DV, QT                |
| 105-106   | CDR3                    | Потенциальный<br>сайт<br>изомеризации    | DS | ES, QS, DA,<br>DQ, DV, TS,<br>NS, GT |

**Таблица 2Е. Сконструированные варианты антитела 5Е3**

|  |                |  |                                  |                                   |
|--|----------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Положение в<br/>последовательно<br/>сти VL или<br/>последовательно<br/>сти VH 5Е3</b> | <b>Область</b> | <b>Горячая точка</b>                             | <b>Исходная<br/>аминокислота</b> | <b>Аминокислот<br/>ные замены</b> |
| <b><i>Последовательность вариабельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 62)</i></b>        |                |  |                                  |                                   |
| 36   | FR2            | Нарушитель<br>консенсусной<br>последовательности | F                                | Y                                 |

|  |      |  |    |                            |
|--|------|--|----|----------------------------|
| 46   | FR2  | Нарушитель ковариации                      | S  | L, R, V, F                 |
| 61   | FR3  | Нарушитель консенсусной последовательности | K  | R                          |
| 100  | FR4  | Нарушитель ковариации                      | P  | Q, G, R                    |
| <b><i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 125)</i></b> |      |  |    |                            |
| 43   | FR2  | Нарушитель ковариации                      | L  | Q, K, H                    |
| 76   | FR3  | Нарушитель ковариации                      | I  | T                          |
| 85   | FR3  | Нарушитель ковариации                      | R  | S, G, N, D                 |
| 99-100   | CDR3 | Потенциальный сайт изомеризации            | DG | EG, DA, DY, DV, QG, SG, TG |
| 116  | FR4  | Нарушитель ковариации                      | T  | L, M, P, R                 |

**Таблица 2F. Сконструированные варианты антитела 24G6**

| <b>Положение в последовательности VL или последовательности VH 24G6</b>            | <b>Область</b> | <b>Горячая точка</b>            | <b>Исходная аминокислота</b> | <b>Аминокислотные замены</b> |
|--|----------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b><i>Последовательность варибельной области легкой цепи (SEQ ID NO: 52)</i></b>   |                |                                 |                              |                              |
| 91   | FR3            | Нарушитель ковариации           | F                            | V, I, T, L, D                |
| <b><i>Последовательность варибельной области тяжелой цепи (SEQ ID NO: 115)</i></b> |                |                                 |                              |                              |
| 62-63  | CDR2           | Потенциальный сайт изомеризации | DS                           | ES, QS, DA, DQ, TS, DV, NS   |

[0071] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более CDR варианта антител к TREM2, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления

агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 могут содержать одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в **таблицах 3А, 3В, 3С, 3D и 3Е** ниже.

[0072] В отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи и/или переменную область тяжелой цепи из варианта антитела 6Е7 с модулированной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат переменную область легкой цепи и/или переменную область тяжелой цепи, имеющую одну или более аминокислотных замен, представленных в **таблице 2G**.

**Таблица 2G. Варианты антитела 6Е7 с модулированной аффинностью**

| Идентификатор<br>варианта Ab | Замены<br>относительно<br>последовательности<br>VH 6E7 (SEQ ID NO:<br>124) |         |         | Замены<br>относительно<br>последовательности<br>VL 6E7 (SEQ ID NO:<br>61) |         |         | Сигнал связывания<br>(кратность изменения<br>относительно исходного<br>антитела 6E7) |                   |                    |                     |
|------------------------------|--|---------|---------|---|---------|---------|--|-------------------|--------------------|---------------------|
|                              | FR1-CDR1 HC  | CDR2 HC | CDR3 HC | CDR1 LC   | CDR2 LC | CDR3 LC | 1-й скрининг 110 нМ<br>или 10 нМ <sup>a</sup>  | 2-й скрининг 2 нМ | 2-й скрининг 10 нМ | 2-й скрининг 100 нМ |
| V1                           | Y32S   |         | Q99S    |   | Q55T    | F94Y    | 1,68   | 1,29              | 1,92               |                     |
| V2                           | Y27S   | S56G    | Q99S    |   | L54R    | S93R    | 2,55   | 2,23              | 2,90               |                     |
| V3                           | T30A   | G66D    | Q99G    |   | L54R    | S93R    | 1,97   | 1,95              | 2,24               |                     |
| V4                           | T30G   | Y60V    | Q99S    |   | S53R    | F94Y    | 6,00   | 5,88              | 5,51               |                     |
| V5                           |  | I50T    |         |   |         | F94H    | 2,73   | 1,25              | 2,84               |                     |
| V6                           | Y32<br>M   |         |         |   |         |         | 0,20*  |                   |                    | 0,56                |
| V7                           | Y32E   |         |         |   |         |         | 0,11*  |                   |                    | 0,32                |
| V8                           |  | R59K    |         |   |         |         | 0,28*  |                   |                    | 0,77                |

|     |          |      |            |  |          |      |       |      |      |      |
|-----|----------|------|------------|--|----------|------|-------|------|------|------|
| V9  |          |      | T101G      |  |          |      | 0,67* |      |      | 0,54 |
| V10 |          |      |            |  | A50S     |      | 0,76* |      |      | 0,70 |
| V11 |          |      |            |  |          | D92A | 0,79* |      |      | 0,42 |
| V12 | S28E     | T58V | Q99G       |  | N56R     |      | 2,29  | 1,04 | 2,58 |      |
| V13 | T30G     | P62A | Q99G       |  | N56<br>G | F94M | 1,31  | 1,15 | 1,35 |      |
| V14 | T30G     | S56Q | Q99G       |  | S53R     |      | 4,71  | 2,57 | 4,64 |      |
| V15 | T30A     | I50T | Q99S       |  | S53<br>W | F94Y | 5,23  | 4,72 | 4,78 |      |
| V16 | F29M     | S56G | Q99S       |  | S53N     |      | 4,01  | 3,57 | 4,04 |      |
| V17 | T30G     |      | Q99S       |  | L54R     | F94S | 5,37  | 4,22 | 5,51 |      |
| V18 | W33<br>H |      |            |  |          |      | 0,17* |      |      | 0,42 |
| V19 | Y32S     |      |            |  |          |      | 0,59* |      |      | 0,48 |
| V20 |          | I50R |            |  |          |      | 0,18* |      |      | 0,52 |
| V21 |          |      | Y109F      |  |          |      | 0,76* |      |      | 0,68 |
| V22 |          |      |            |  | A50R     |      | 0,30* |      |      | 0,71 |
| V23 |          |      |            |  |          | R96L | 0,40* |      |      | 0,40 |
| V24 |          | T58V | Q99S       |  | N56<br>K | R96H | 2,64  | 1,42 | 2,90 |      |
| V25 | T30G     | I50L | Q99S       |  | Q55<br>A | F94M | 4,23  | 3,15 | 4,70 |      |
| V26 | A35G     | I50T | F102<br>M, |  | N56R     | F94Y | 3,57  | 2,83 | 3,47 |      |

|     |      |      |           |  |          |      |       |      |      |      |
|-----|------|------|-----------|--|----------|------|-------|------|------|------|
|     |      |      | Y112<br>A |  |          |      |       |      |      |      |
| V27 |      | S61A | Q99S      |  | N56R     |      | 5,50  | 5,67 | 5,69 |      |
| V28 | T30Q | I50T | Y103F     |  | N56S     | F94L | 3,08  | 2,63 | 3,61 |      |
| V29 | T30K |      |           |  |          |      | 1,53  | 0,84 | 1,67 |      |
| V30 | Y27S |      |           |  |          |      | 0,79* |      |      | 0,72 |
| V31 |      | D57E |           |  |          |      | 0,61* |      |      | 0,73 |
| V32 |      | P62N |           |  |          |      | 0,82* |      |      | 0,89 |
| V33 |      |      | Y104<br>G |  |          |      | 0,23* |      |      | 0,34 |
| V34 |      |      |           |  | N56<br>D |      | 0,34* |      |      | 1,02 |
| V35 |      |      |           |  |          | D92Y | 0,21* |      |      | 0,29 |
| V36 | I34L |      | Q99S      |  | L54R     | F94Y | 3,38  | 4,00 | 3,44 |      |
| V37 | F29H | Q65A | Q99S      |  | N56<br>W | F94Y | 3,46  | 3,69 | 3,49 |      |
| V38 | T30G | T58V |           |  | L54R     | F94H | 4,34  | 3,44 | 4,36 |      |
| V39 | T30G | S61N | Q99G      |  | Q55<br>V | F94S | 6,15  | 5,11 | 5,81 |      |
| V40 | T30G | T58V | F110S     |  | N56L     | S93R | 4,48  | 3,41 | 4,16 |      |
| V41 |      | I50T |           |  |          |      | 1,74  | 0,58 | 1,72 |      |
| V42 | Y32A |      |           |  |          |      | 0,45* |      |      | 0,41 |
| V43 |      | D57G |           |  |          |      | 0,20* |      |      | 0,33 |

|     |      |               |                    |      |          |          |       |      |      |      |
|-----|------|---------------|--------------------|------|----------|----------|-------|------|------|------|
| V44 |      | G54S          |                    |      |          |          | 0,65* |      |      | 0,52 |
| V45 |      |               |                    | W32F |          |          | 0,43* |      |      | 0,53 |
| V46 |      |               |                    |      | S53T     |          | 0,83* |      |      | 0,96 |
| V47 |      |               |                    |      |          | R96M     | 0,42* |      |      | 0,47 |
| V48 | T30G | T58V          | Q99M               |      | N56T     | F94L     | 2,42  | 2,30 | 2,54 |      |
| V49 | T30N | I50T,<br>Y60L | Q99S               |      | L54R     | F94Y     | 6,51  | 5,02 | 6,58 |      |
| V50 | T30G | I50V          | F110L              |      | L54R     | F94L     | 4,10  | 3,39 | 4,16 |      |
| V51 |      | T58V          | Q99G,<br>Y112<br>N |      | L54R     |          | 2,81  | 1,83 | 3,18 |      |
| V52 | T30E |               | Q99G               |      | N56R     | S93R     | 3,00  | 1,78 | 3,09 |      |
| V53 |      | S63H          |                    |      |          |          | 1,25  | 0,66 | 1,17 |      |
| V54 | Y32Q |               |                    |      |          |          | 0,55* |      |      | 0,54 |
| V55 |      | R59I,<br>F64H |                    |      |          |          | 0,24* |      |      | 0,66 |
| V56 |      | S61Q          |                    |      |          |          | 0,23* |      |      | 0,59 |
| V57 |      |               |                    | R24A |          |          | 0,84* |      |      | 0,85 |
| V58 |      |               |                    |      | A50<br>K |          | 0,28* |      |      | 0,68 |
| V59 |      |               |                    |      |          | Q89<br>M | 0,19* |      |      | 0,60 |
| V60 | S28H | T58V          | F110S              |      | N56R     | Q89G     | 3,26  | 3,35 | 3,63 |      |
| V61 | T30S | S61N          | Q99G               |      | Q55      | F94L     | 5,08  | 3,63 | 5,22 |      |

|     |      |      |           |          |          |      |       |      |      |      |
|-----|------|------|-----------|----------|----------|------|-------|------|------|------|
|     |      |      |           |          | V        |      |       |      |      |      |
| V62 | T30G | S61A | D108<br>G |          | N56R     | Q89G | 2,49  | 1,87 | 2,89 |      |
| V63 | T30R |      | Q99S      |          | N56R     | S93R | 3,76  | 4,91 | 3,71 |      |
| V64 | T30Q |      | Q99G      |          | Q55<br>A | F94Y | 5,41  | 4,88 | 5,48 |      |
| V65 |      |      | Q99S      |          |          |      | 2,05  | 1,29 | 2,75 |      |
| V66 | Y27T |      |           |          |          |      | 0,25* |      |      | 0,74 |
| V67 |      | I50M |           |          |          |      | 0,80* |      |      | 0,84 |
| V68 |      |      | Y103<br>R |          |          |      | 0,44* |      |      | 0,43 |
| V69 |      |      |           | W32<br>Y |          |      | 0,41* |      |      | 0,40 |
| V70 |      |      |           |          | S52G     |      | 0,79* |      |      | 0,84 |
| V71 |      |      |           |          |          | F94E | 0,37* |      |      | 0,48 |
| V72 | A35G |      | Q99G      |          | Q55<br>V | F94Y | 3,64  | 2,50 | 4,01 |      |
| V73 | T30G | S63G | Q99G      |          | L54R     | F94Y | 5,12  | 4,17 | 5,44 |      |
| V74 | T30A | T58V | Q99G      |          | N56L     |      | 3,94  | 2,54 | 4,01 |      |
| V75 |      |      | Q99G      |          | N56<br>A | F94Y | 4,64  | 3,74 | 4,52 |      |
| V76 | T30G | S63E | F110S     |          | N56<br>K |      | 4,57  | 4,34 | 4,93 |      |
| V77 |      |      |           |          | L54R     |      | 1,43  | 0,83 | 1,38 |      |

|     |                |                   |           |      |                   |      |       |      |      |      |
|-----|----------------|-------------------|-----------|------|-------------------|------|-------|------|------|------|
| V78 | S28R           |                   |           |      |                   |      | 0,86* |      |      | 1,11 |
| V79 |                | R59N              |           |      |                   |      | 0,70* |      |      | 0,52 |
| V80 |                |                   | T101N     |      |                   |      | 0,59* |      |      | 0,50 |
| V81 |                |                   |           | W32L |                   |      | 0,17* |      |      | 0,23 |
| V82 |                |                   |           |      | A51<br>G          |      | 0,30* |      |      | 0,79 |
| V83 |                |                   |           |      |                   | D92V | 0,20* |      |      | 0,29 |
| V84 | S28G           |                   | F110S     |      | A50<br>G          |      | 1,44  | 1,45 | 1,62 |      |
| V85 | T30R           | I50T              | Q99S      |      | L54R              |      | 5,41  | 5,41 | 5,37 |      |
| V86 | T30G<br>, I34L | Q65E              | Q99S      |      | L54R              |      | 4,80  | 5,17 | 5,02 |      |
| V87 | T30R           | T58V<br>,<br>S63D | Q99S      |      | N56<br>W          |      | 3,84  | 4,86 | 3,93 |      |
| V88 | T30G           |                   |           |      | S53R<br>,<br>N56R | F94S | 4,92  | 5,57 | 5,30 |      |
| V89 |                |                   |           |      |                   | F94H | 1,33  | 0,94 | 1,46 |      |
| V90 | Y32E           |                   |           | S31R |                   |      | 0,33* |      |      | 0,36 |
| V91 |                | G54D              |           |      |                   |      | 0,25* |      |      | 0,61 |
| V92 |                |                   | Y103<br>H |      |                   |      | 0,22* |      |      | 0,65 |
| V93 |                |                   |           | S31G |                   |      | 0,35* |      |      | 1,05 |

|     |  |  |  |  |      |  |       |  |  |      |
|-----|--|--|--|--|------|--|-------|--|--|------|
| V94 |  |  |  |  | S52A |  | 0,31* |  |  | 0,87 |
|-----|--|--|--|--|------|--|-------|--|--|------|

Значения сигнала связывания, отмеченные \*, были получены с концентрацией Ab 110 нМ, тогда как остальные значения в колонке были получены с концентрацией Ab 10 нМ

[0073] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариabельную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 24, 31, 50, 52, 54, 56, 89, 92, 93, 94 и/или 96. В отдельных вариантах осуществления указанная мутация выбрана из R24A, S31R, A50S, A50G, S52G, L54R, N56K, N56R, N56L, N56T, Q89G, D92V, S93R, F94Y, F94L, R96H, R96L или их комбинаций. В этих и других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариabельную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124 с мутацией в одном или более аминокислотных положениях 27, 28, 30, 32, 50, 54, 58, 60, 61, 63, 66, 99, 101, 103, 104 и/или 110. В некоторых вариантах осуществления указанная мутация выбрана из Y27S, S28G, S28H, T30N, T30G, T30E, T30A, Y32E, I50T, G54S, T58V, Y60L, S61A, S63G, S63E, G66D, Q99G, Q99S, Q99M, T101G, Y103R, Y104G, F110S или их комбинаций. Аминокислотные последовательности для вариabельных областей легкой цепи и тяжелой цепи и соответствующие CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 с улучшенной аффинностью представлены ниже в **таблицах 3А** и **3В**, соответственно. Аминокислотные последовательности для вариabельных областей легкой цепи и тяжелой цепи и соответствующие CDR иллюстративных вариантов антитела 6E7 со сниженной аффинностью представлены ниже в **таблицах 3С** и **3D**, соответственно. Соответствующие последовательности антитела 6E7 приведены для сравнения.

**Таблица 3А. Аминокислотные последовательности вариabельной области легкой цепи для антител к TREM2 с улучшенной аффинностью**

| Идентификатор варианта Аб. | Группа VL | Аминокислотная последовательность VL   | CDRL1                              | CDRL2                         | CDRL3                           |
|----------------------------|-----------|--|------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 6E7                        | LV-16     | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVTTTCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QNGVPSRFRSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADSFPRТ | RASQGISS<br>WLA (SEQ<br>ID NO: 16) | AASSLQN<br>(SEQ ID<br>NO: 28) | QQADSFPRТ<br>(SEQ ID NO:<br>43) |

|     |        |   |  |                                 |                              |
|-----|--------|---|--|---------------------------------|------------------------------|
|     |        | FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 61)  |  |                                 |                              |
| V3  | LV-101 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITICRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSR<br>QNGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADRFPR<br>TFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 153) | RASQGISS<br>WLA<br><br>(SEQ ID NO: 16) | AASSRQN<br><br>(SEQ ID NO: 143) | QQADRFPR<br>(SEQ ID NO: 148) |
| V24 | LV-102 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITICRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QKGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADSFPH<br>TFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 154) | RASQGISS<br>WLA<br><br>(SEQ ID NO: 16) | AASSLQK<br><br>(SEQ ID NO: 144) | QQADSFPH<br>(SEQ ID NO: 149) |
| V27 | LV-103 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITICRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QRGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADSFPR<br>FGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 155)     | RASQGISS<br>WLA<br><br>(SEQ ID NO: 16) | AASSLQR<br><br>(SEQ ID NO: 145) | QQADSFPR<br>(SEQ ID NO: 43)  |
| V40 | LV-104 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITICRASQ<br>GISSWLAWYQQKP  | RASQGISS<br>WLA<br><br>(SEQ ID NO: 16) | AASSLQL<br><br>(SEQ ID NO: 146) | QQADRFPR<br>(SEQ ID NO: 148) |

|            |        |   |                                       |                                |                                  |
|------------|--------|---|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|            |        | GKAPKLLIYAASSL<br>QLGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADRFPR<br>TFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 156)   | NO: 16)                               |                                | 148)                             |
| V48        | LV-105 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QTGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADSLPR<br>TFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 157) | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | AASSLQT<br>(SEQ ID<br>NO: 26)  | QQADSLPRT<br>(SEQ ID NO:<br>150) |
| V49<br>V73 | LV-106 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSR<br>QNGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADSYPR<br>TFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 158) | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | AASSRQN<br>(SEQ ID<br>NO: 143) | QQADSYPR<br>(SEQ ID NO:<br>151)  |
| V52        | LV-107 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVTITCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QRGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQQADRFPR<br>TFGQGTKLEIK                     | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | AASSLQR<br>(SEQ ID<br>NO: 145) | QQADRFPR<br>(SEQ ID NO:<br>148)  |

|     |        |  |                                       |                                |                                 |
|-----|--------|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|     |        | (SEQ ID NO: 159)   |                                       |                                |                                 |
| V60 | LV-108 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITTCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QRGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCGQADSFPR<br>FGQGTKLEIK (SEQ<br>ID NO: 160) | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | AASSLQR<br>(SEQ ID<br>NO: 145) | GQADSFPR<br>(SEQ ID NO:<br>152) |
| V76 | LV-109 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITTCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSL<br>QKGVPSRFSGSGSG<br>RDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQADSFPR<br>FGQGTKLEIK (SEQ<br>ID NO: 161)  | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | AASSLQK<br>(SEQ ID<br>NO: 144) | QQADSFPR<br>(SEQ ID NO:<br>43)  |
| V84 | LV-110 | DIQMTQSPSSVSAS<br>VGDRVITTCRASQ<br>GISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYGASSL<br>QNGVPSRFSGSGSG<br>TDFTLTISSLQPEDF<br>ATYFCQADSFPR<br>FGQGTKLEIK (SEQ<br>ID NO: 162)  | RASQGISS<br>WLA<br>(SEQ ID<br>NO: 16) | GASSLQN<br>(SEQ ID<br>NO: 147) | QQADSFPR<br>(SEQ ID NO:<br>43)  |

**Таблица 3В. Аминокислотные последовательности переменной области тяжелой цепи для антител к TREM2 с улучшенной аффинностью**

| Идентифи | Группа VH | Аминокислотная последовательность | Граница FR1/ | CDRH1 | CDRH2 | CDRH3 |
|----------|-----------|-----------------------------------|--------------|-------|-------|-------|
|----------|-----------|-----------------------------------|--------------|-------|-------|-------|

| катор<br>вари<br>анта<br>Ab. |        | сть VH  | CDRH1                           |                                 |  |   |
|------------------------------|--------|---|---------------------------------|---------------------------------|--|---|
| 6E7                          | HV-15  | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFTSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDT<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARQRTFYY<br>DSSDYFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 124) | YSFT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS<br>DTRYSPS<br>FQG<br>(SEQ ID<br>NO: 91)  | QRTFYYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107) |
| V3                           | HV-101 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFASYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDT<br>RYSPSFQDQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARGRTFYY<br>DSSDYFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 180) | YSFA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 164) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS<br>DTRYSPS<br>FQD<br>(SEQ ID<br>NO: 170) | GRTFYYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 176) |
| V24                          | HV-102 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFTSYWIA<br>WVRQMPGKGLE  | YSFT<br><br>(SEQ ID             | SYWIA<br><br>(SEQ ID            | IIYPGDS<br>DVRYSP<br>SFQG<br>(SEQ ID             | SRTFYYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID             |

|     |        |   |                                 |                                 |  |   |
|-----|--------|---|---------------------------------|---------------------------------|--|---|
|     |        | WMGIIYPGDSDV<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARSRTFYD<br>SSDYFDYWGQG<br>TLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 181)  | NO: 163)                        | NO: 85)                         | NO: 171)   | NO: 177)                                      |
| V27 | HV-103 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFTSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGSDT<br>RYAPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCVRSRTFYD<br>SSDYFDYWGQG<br>TLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 182) | YSFT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS<br>DTRYAP<br>SFQG<br>(SEQ ID<br>NO: 172) | SRTFYYD<br>SSDYFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 177) |
| V40 | HV-104 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFGSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDV<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARQRIFY<br>DSSDYSDYWGQ<br>GTLVTVSS                        | YSFG<br>(SEQ ID<br>NO: 165)     | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85)     | IIYPGDS<br>DVRYSP<br>SFQG<br>(SEQ ID<br>NO: 171) | QRIFYD<br>SSDYSDY<br>(SEQ ID<br>NO: 178)      |

|     |        |   |                                 |                                 |   |  |
|-----|--------|---|---------------------------------|---------------------------------|---|--|
|     |        | (SEQ ID NO: 183)  |                                 |                                 |   |  |
| V48 | HV-105 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFGSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIYPGDSDV<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARMRTFY<br>DSSDYFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 184) | YSFG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 165) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IYPGDS<br>DVRYS<br>P<br>SFQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 171) | MRTFYD<br>YD<br>SSDYFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 179) |
| V49 | HV-106 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFNSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGTIYPGDS<br>TRLSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARSRTFYD<br>SSDYFDYWGQ<br>TLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 185)  | YSFN<br><br>(SEQ ID<br>NO: 166) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | TIYPGDS<br>DTRLSPS<br>FQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 173)    | SRTFYD<br>YD<br>SSDYFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 177) |
| V52 | HV-107 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFESYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIYPGDS<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ   | YSFE<br><br>(SEQ ID<br>NO: 167) | SYWIA<br><br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IYPGDS<br>DTRYS<br>P<br>FQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 91)   | GRTFYD<br>YD<br>SSDYFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 176) |

|     |        |  |                             |                             |  |  |
|-----|--------|--|-----------------------------|-----------------------------|--|--|
|     |        | WSSLKASDTAM<br>YFCARGRTFY<br>DSSDYFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 186)   |                             |                             |  |  |
| V60 | HV-108 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYHFTSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDV<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARQRTFY<br>DSSDYSDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 187) | YHFT<br>(SEQ ID<br>NO: 168) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS<br>DVRYS<br>P<br>SFQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 171) | QRTFYD<br>SSDYSDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 178) |
| V73 | HV-109 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYSFGSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDT<br>RYSPGFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARGRTFY<br>DSSDYFDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 188) | YSFG<br>(SEQ ID<br>NO: 165) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS<br>DTRYSP<br>GFQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 174)     | GRTFYD<br>SSDYFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 176) |
| V76 | HV-110 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK  | YSFG<br>(SEQ ID             | SYWIA<br>(SEQ ID            | IIYPGDS<br>DTRYSP  | QRTFYD<br>SSDYSDY                            |

|     |        |   |                             |                             |  |   |
|-----|--------|---|-----------------------------|-----------------------------|--|---|
|     |        | GSGYSFGSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDT<br>RYSPEFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARQRTFYY<br>DSSDYSDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 189)                                | NO: 165)                    | NO: 85)                     | EFQG<br>(SEQ ID<br>NO: 175)                    | (SEQ ID<br>NO: 178)                           |
| V84 | HV-111 | EVQLVQSGAEV<br>KKPGESLKISCK<br>GSGYGFTSYWIA<br>WVRQMPGKGLE<br>WMGIIYPGDSDT<br>RYSPSFQGQVTI<br>SADKSISTAYLQ<br>WSSLKASDTAM<br>YFCARQRTFYY<br>DSSDYSDYWGQ<br>GTLVTVSS<br><br>(SEQ ID NO: 190) | YGFT<br>(SEQ ID<br>NO: 169) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IYPGDS<br>DTRYSPS<br>FQG<br>(SEQ ID<br>NO: 91) | QRTFYYD<br>SSDYSDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 178) |

[0074] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов с улучшенной аффинностью, представленных в **таблице 3А** (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) и **таблице 3В** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов с улучшенной аффинностью. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2, представляющую собой  $X_1ASSX_2QX_3$  (SEQ ID NO: 139), где  $X_1$  представляет собой А или G;  $X_2$  представляет собой L или R; и  $X_3$  представляет собой N, K, R, L или T. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3, представляющую

собой  $X_1QADX_2X_3PX_4T$  (SEQ ID NO: 140), где  $X_1$  представляет собой Q или G;  $X_2$  представляет собой S или R;  $X_3$  представляет собой F, L или Y; и  $X_4$  представляет собой R или H. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2, представляющую собой  $X_1IYPGDSDX_2RX_3X_4PX_5FQX_6$  (SEQ ID NO: 141), где  $X_1$  представляет собой I или T;  $X_2$  представляет собой T или V;  $X_3$  представляет собой Y или L;  $X_4$  представляет собой S или A;  $X_5$  представляет собой S, G или E; и  $X_6$  представляет собой G или D. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3, представляющую собой  $X_1RTFYDSSDYX_2DY$  (SEQ ID NO: 142), где  $X_1$  представляет собой Q, G, S или M; и  $X_2$  представляет собой F или S.

[0075] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 16, CDRL2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 139, CDRL3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 140, CDRH1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 85, CDRH2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 141, и CDRH3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 142.

[0076] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит CDRL1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 16; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 26 и 143-147; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 43 и 148-152; CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 85; CDRH2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 91 и 170-175; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 176-179.

[0077] В частных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 148, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 149, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 43, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 146 и 148, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 26 и 150, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 148, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют

последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 152, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 43, соответственно; или (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 147 и 43, соответственно.

[0078] В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где:

(a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 170 и 176, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 177, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 172 и 177, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 179, соответственно; (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 173 и 177, соответственно; (g) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 176, соответственно; (h) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 174 и 176, соответственно; (i) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 175 и 178, соответственно; или (j) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 178, соответственно.

[0079] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 170 и 176, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 149, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 177, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 172 и 177, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 146 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 26 и 150, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 179, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 173 и 177,

соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 148, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 176, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 145 и 152, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 171 и 178, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 143 и 151, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 174 и 176, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 144 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 175 и 178, соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 147 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 178, соответственно.

[0080] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать переменную область легкой цепи, выбранную из LV-101, LV-102, LV-103, LV-104, LV-105, LV-106, LV-107, LV-108, LV-109 и LV-110, представленных в **таблице 3А**, и/или переменную область тяжелой цепи, выбранную из HV-101, HV-102, HV-103, HV-104, HV-105, HV-106, HV-107, HV-108, HV-109, HV-110 и HV-111, представленных в **таблице 3В**, или последовательностей, которые по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 85% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере на 95% идентичны любой из последовательностей в **таблицах 3А** и **3В**. Например, в некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 153-162, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 153-162, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 153-162. В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат переменную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 180-190, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 180-190, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 180-190.

[0081] Каждая из переменных областей легкой цепи, перечисленных в **таблице 3А**, может быть объединена с любой из переменных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице 3В**, с образованием связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-101 (SEQ ID NO: 153) и

HV-101 (SEQ ID NO: 180); LV-102 (SEQ ID NO: 154) и HV-102 (SEQ ID NO: 181); LV-103 (SEQ ID NO: 155) и HV-103 (SEQ ID NO: 182); LV-104 (SEQ ID NO: 156) и HV-104 (SEQ ID NO: 183); LV-105 (SEQ ID NO: 157) и HV-105 (SEQ ID NO: 184); LV-106 (SEQ ID NO: 158) и HV-106 (SEQ ID NO: 185); LV-107 (SEQ ID NO: 159) и HV-107 (SEQ ID NO: 186); LV-108 (SEQ ID NO: 160) и HV-108 (SEQ ID NO: 187); LV-106 (SEQ ID NO: 158) и HV-109 (SEQ ID NO: 188); LV-109 (SEQ ID NO: 161) и HV-110 (SEQ ID NO: 189); и LV-110 (SEQ ID NO: 162) и HV-111 (SEQ ID NO: 190).

**Таблица 3С. Аминокислотные последовательности варибельной области легкой цепи для антител к TREM2 со сниженной аффинностью**

| Идентификатор варианта Аб.     | Группа VL | Аминокислотная последовательность VL   | CDRL1                              | CDRL2                              | CDRL3                               |
|--------------------------------|-----------|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 6E7                            | LV-16     | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVITTCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTISL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 61) | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16) | AASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>28)  | QQADS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 43) |
| V9<br>V30<br>V33<br>V44<br>V68 | LV-16     | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVITTCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTISL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 61) | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16) | AASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>28)  | QQADS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 43) |
| V10                            | LV-201    | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVITTCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYSASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFLTISL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK                    | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16) | SASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>292) | QQADS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 43) |

|     |        |   |                                     |                                    |                                       |
|-----|--------|---|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|     |        | (SEQ ID NO: 295)  |                                     |                                    |                                       |
| V23 | LV-202 | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVTITCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPLTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 296) | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16)  | AASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>28)  | QQADS<br>FPLT<br>(SEQ ID<br>NO: 294)  |
| V57 | LV-203 | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVTITCAASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 297) | AASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>290) | AASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>28)  | QQADS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 43)   |
| V70 | LV-204 | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVTITCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAAGSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 298) | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16)  | AAGSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>293) | QQADS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 43)   |
| V83 | LV-205 | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVTITCRASQGISSW<br>LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQAVS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 299) | RASQGISSWL<br>A (SEQ ID NO:<br>16)  | AASSLQ<br>N (SEQ<br>ID NO:<br>28)  | QQA VS<br>FPRT<br>(SEQ ID<br>NO: 271) |
| V90 | LV-206 | DIQMTQSPSSVSASVG<br>DRVTITCRASQGISRW  | RASQGISRWL<br>A (SEQ ID NO:         | AASSLQ<br>N (SEQ                   | QQADS<br>FPRT                         |

|  |  |   |      |               |                    |
|--|--|---|------|---------------|--------------------|
|  |  | LAWYQQKPGKAPKL<br>LIYAASSLQNGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQADS<br>FPRTFGQGTKLEIK<br>(SEQ ID NO: 300) | 291) | ID NO:<br>28) | (SEQ ID<br>NO: 43) |
|--|--|---|------|---------------|--------------------|

**Таблица 3D. Аминокислотные последовательности варибельной области тяжелой цепи для антител к TREM2 со сниженной аффинностью**

| Идентификатор варианта Аб. | Группа VH | Аминокислотная последовательность VH  | Граница FR1/CDRH1           | CDRH1                       | CDRH2   | CDRH3                                    |
|----------------------------|-----------|---|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
| 6E7                        | HV-15     | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDS DTR<br>YSPSFQGQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYDSSDY<br>FDYWGQGT<br>L<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 124) | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS D<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91) | QRTFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107) |
| V9                         | HV-201    | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDS DTR  | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS D<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91) | QRGFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 304) |

|                                 |        |   |                             |                             |   |  |
|---------------------------------|--------|---|-----------------------------|-----------------------------|---|--|
|                                 |        | YSPSFQQQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RGFYDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 307)   |                             |                             |   |  |
| V10<br>V23<br>V57<br>V70<br>V83 | HV-15  | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDS DTR<br>YSPSFQQQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 124) | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS D<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91) | QRTFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107) |
| V30                             | HV-202 | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGSSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDS DTR<br>YSPSFQQQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYDSSDY   | SSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 301) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDS D<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91) | QRTFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107) |

|     |        |   |                             |                             |   |   |
|-----|--------|---|-----------------------------|-----------------------------|---|---|
|     |        | FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 308)  |                             |                             |   |   |
| V33 | HV-203 | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDSDTR<br>YSPSFQGQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYGDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 309) | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPGDSD<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91)  | QRTFYGD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 305) |
| V44 | HV-204 | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPSDSDTR<br>YSPSFQGQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 310)  | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SYWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 85) | IIYPSDSD<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 303) | QRTFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107)  |
| V68 | HV-205 | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI  | YSFT                        | SYWIA<br>(SEQ ID            | IIYPGDSD<br>TRYSPSFQ                          | QRTFRYD<br>SSDYFDY                        |

|     |        |   |                             |                              |   |  |
|-----|--------|---|-----------------------------|------------------------------|---|--|
|     |        | SCKGSGYSFT<br>SYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDSDR<br>YSPSFQGQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFRYDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 311)                            | (SEQ ID<br>NO: 163)         | NO: 85)                      | G (SEQ ID<br>NO: 91)                        | (SEQ ID<br>NO: 306)                      |
| V90 | HV-206 | EVQLVQSGAE<br>VKKPGESLKI<br>SCKGSGYSFT<br>SEWIAWVRQ<br>MPGKGLEWM<br>GIIYPGDSDR<br>YSPSFQGQVT<br>ISADKSISTAY<br>LQWSSLKASD<br>TAMYFCARQ<br>RTFYDSSDY<br>FDYWGQGTL<br>VTVSS (SEQ<br>ID NO: 312) | YSFT<br>(SEQ ID<br>NO: 163) | SEWIA<br>(SEQ ID<br>NO: 302) | IIYPGDS<br>TRYSPSFQ<br>G (SEQ ID<br>NO: 91) | QRTFYD<br>SSDYFDY<br>(SEQ ID<br>NO: 107) |

[0082] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать одну или более CDR из вариантов со сниженной аффинностью, представленных в **таблице 3С** (CDR легкой цепи; т. е. CDRL) и **таблице 3D** (CDR тяжелой цепи, т. е. CDRH). В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDR, полученную из вариантов со сниженной аффинностью. Например, в одном из вариантов осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL1, представляющую собой X<sub>1</sub>ASQGISX<sub>2</sub>WLA (SEQ ID NO:

284), где  $X_1$  представляет собой R или A; и  $X_2$  представляет собой S или R. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL2, представляющую собой  $X_1AX_2SLQN$  (SEQ ID NO: 285), где  $X_1$  представляет собой A или S; и  $X_2$  представляет собой S или G. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRL3, представляющую собой  $QQAX_1SFPX_2T$  (SEQ ID NO: 286), где  $X_1$  представляет собой D или V; и  $X_2$  представляет собой R или L. В другом варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH1, представляющую собой  $SX_1WIA$  (SEQ ID NO: 287), где  $X_1$  представляет собой Y или E. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH2, представляющую собой  $HYPX_1DSDTRYSFQGG$  (SEQ ID NO: 288), где  $X_1$  представляет собой G или S. В еще одном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат консенсусную последовательность CDRH3, представляющую собой  $QRX_1FX_2X_3DSSDYFDY$  (SEQ ID NO: 289), где  $X_1$  представляет собой T или G;  $X_2$  представляет собой Y или R; и  $X_3$  представляет собой Y или G. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат переменную область легкой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую определяющие комплементарность области CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 284, CDRL2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 285, CDRL3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 286, CDRH1 содержит последовательность согласно SEQ ID NO: 287, CDRH2 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 288, и CDRH3 содержит консенсусную последовательность согласно SEQ ID NO: 289.

[0083] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат CDRL1, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 16, 290 и 291; CDRL2, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 28, 292 и 293; CDRL3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 43, 294 и 271; CDRH1, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 85 или SEQ ID NO: 302; CDRH2, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 91 или SEQ ID NO: 303; и CDRH3, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 107 и 304-306.

[0084] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где:

(a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность

согласно SEQ ID NO: 16, 292 и 43, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 294, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 290, 28 и 43, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 293 и 43, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 271, соответственно; или (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 291, 28 и 43, соответственно.

[0085] В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 304, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 305, соответственно; (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 303 и 107, соответственно; (e) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 306, соответственно; или (f) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 302, 91 и 107, соответственно.

[0086] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 304, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 292 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 294, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (e) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 305, соответственно; (f) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 303 и 107, соответственно; (g) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 290, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (h) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 43,

соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 306, соответственно; (i) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 293 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; (j) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 28 и 271, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 91 и 107, соответственно; или (k) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 291, 28 и 43, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 302, 91 и 107, соответственно.

[0087] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению могут содержать вариабельную область легкой цепи, выбранную из LV-16, LV-201, LV-202, LV-203, LV-204, LV-205 и LV-206, представленных в **таблице 3C**, и/или вариабельную область тяжелой цепи, выбранную из HV-15, HV-201, HV-202, HV-203, HV-204, HV-205 и HV-206, представленных в **таблице 3D**, или последовательностей, которые по меньшей мере на 80% идентичны, по меньшей мере на 85% идентичны, по меньшей мере на 90% идентичны или по меньшей мере на 95% идентичны любой из последовательностей в **таблицах 3C** и **3D**. Например, в отдельных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61 и 295-300, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 61 и 295-300, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 61 и 295-300. В связанных вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область тяжелой цепи, содержащую (i) последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124 и 307-312, (ii) последовательность, которая по меньшей мере на 95% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 124 и 307-312, или (iii) последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 124 и 307-312

[0088] В некоторых вариантах осуществления каждая из вариабельных областей легкой цепи, перечисленных в **таблице 3C**, может быть объединена с любой из вариабельных областей тяжелой цепи, перечисленных в **таблице 3D**, с образованием связывающего домена к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно настоящему изобретению. Примеры таких комбинаций включают, не ограничиваясь перечисленным: LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-201 (SEQ ID NO: 307); LV-201 (SEQ ID NO: 295) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-202 (SEQ ID NO: 296) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-202 (SEQ ID NO: 308); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-203 (SEQ ID NO: 309); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-204 (SEQ ID NO: 310); LV-203 (SEQ ID NO: 297) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-16 (SEQ ID NO: 61) и HV-205 (SEQ ID NO: 311); LV-204 (SEQ ID NO: 298) и HV-15 (SEQ ID NO: 124); LV-205 (SEQ ID NO: 299) и HV-15 (SEQ ID NO: 124);

и LV-206 (SEQ ID NO: 300) и HV-206 (SEQ ID NO: 312).

[0089] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат одну или более CDR вариантов антител к TREM2, представленных в **таблице 3Е**. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 содержат вариабельную область легкой цепи и вариабельную область тяжелой цепи вариантов антител к TREM2, представленных в **таблице 3Е**.

**Таблица 3Е. Иллюстративные аминокислотные последовательности вариабельной области сконструированных антител**

| Идентифика<br>тор Ab                  | Вариабельная область LC  | CDRL1  | CDRL2                              | CDRL3                                    |
|---------------------------------------|--|--|------------------------------------|--|
| 24G6<br><br>(SST28347 и<br>SST204812) | DIVMTQSPDSLAVSLGERA<br>TINCKSSQSVLYSSNKHFL<br>AWYQQKPGQPPKLLIYWA<br>STRESGVPDRFSGSGSGTDF<br>TLTISSLQAEDVAVYYCQQ<br>YYSTPLTFGGGTKVEIK<br>(SEQ ID NO: 326) | KSSQSVLYS<br>SNNKHFLA<br><br>(SEQ ID NO:<br>359) | WASTRES<br><br>(SEQ ID<br>NO: 22)  | QQYYST<br>PLT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 35)  |
| 6E7<br><br>(SST29857)                 | DIQMTQSPSSVSASVGDRV<br>TITCRASQGISSWLAWYQQ<br>KPGKAPKLLIYAASSLQSG<br>VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYFCQQADAFPRT<br>FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:<br>328)      | RASQGISSW<br>LA<br><br>(SEQ ID NO:<br>16)        | AASSLQS<br><br>(SEQ ID<br>NO: 369) | QQADAF<br>PRT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 370) |
| 13E7<br><br>(SST202443)               | EIVMTQSPATLSVSPGERAT<br>LSCRASQSVSSNLAWFQQK<br>PGQAPRLLIYGASTRATGIP<br>ARFSGSGSGTEFTLTISSLQ<br>PEDFAVYYCLQDNNFPPTF<br>GQGTKVDIK (SEQ ID NO:<br>330)      | RASQSVSSN<br>LA (SEQ ID<br>NO: 361)              | GASTRAT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 23)  | LQDNNF<br>PPT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 372) |
| 5E3                                   | DIQMTQSPSSLSASVGDRV  | RASQGISNY  | AASSLQS                            | QQYSTY                                   |

|                                       |   |                                 |   |   |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|---|---|
| (SST29825)                            | TITCRASQGISNYLAWYQQ<br>KPGKAPKSLIYAASSLQSG<br>VPSRFGSGSGTDFTLTISSL<br>QPEDFATYYCQQYSTYPFT<br>FGQGTKVDIK (SEQ ID NO:<br>332)   | LA (SEQ ID<br>NO: 17)           | (SEQ ID<br>NO: 29)                                    | PFT<br><br>(SEQ ID<br>NO: 44)                     |
| <b>Идентифика<br/>тор Ab</b>          | <b>Варибельная область HC</b>   | <b>CDRH1</b>                    | <b>CDRH2</b>  | <b>CDRH3</b>                                      |
| 24G6<br><br>(SST28347 и<br>SST204812) | EVQLLES GGGLVQP GGSLR<br>LSCAASGFTFSSYAMSWVR<br>QAPGKGLEWVSAISGSGGS<br>TYA AESVKGRFTISRDN SK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAKAYTPMAFFDYWGQ<br>GTLVTVSS (SEQ ID NO:<br>327) | SYAMS<br><br>(SEQ ID NO:<br>77) | AISGSGGS<br>TYA AESV<br>KG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 368) | AYTPMA<br>FFDY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 98)          |
| 6E7<br><br>(SST29857)                 | EVQLVQSGAEVKKPGESLK<br>ISCKGSGYSFTSYWIAWVR<br>QMPGKGLEWMGIIYPGDA<br>DARYSPSFQGGQVTISADKSI<br>STAYLQWSSLKASDTAMY<br>FCARQRTFYDSSDYFDY<br>WGQGTLVTVSS (SEQ ID<br>NO: 329) | SYWIA<br><br>(SEQ ID NO:<br>85) | IIYPGDAD<br>ARYSPSF<br>QG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 371)  | QRTFYY<br>DSSDYF<br>DY<br><br>(SEQ ID<br>NO: 107) |
| 13E7<br><br>(SST202443)               | EVQLVQSGAEVKKPGESLK<br>ISCKGSGYSFTSYWIGWVR<br>QMPGKGLEWMGIIYPGDA<br>DARYSPSFQGGQVTISADKSI<br>STAYLQWSSLKASDTAMY<br>FCARRRQGIFGDALDFWG<br>QGTLVTVSS (SEQ ID NO:<br>331)  | SYWIG<br><br>(SEQ ID NO:<br>81) | IIYPGDAD<br>ARYSPSF<br>QG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 373)  | RRQGIFG<br>DALDF<br><br>(SEQ ID<br>NO: 374)       |

|  |  |                                 |  |   |
|--|--|---------------------------------|--|---|
|  | QVQLVQSGAEVKKPGASV<br>KVSCKASGYTFTGYYIHW<br>VRQAPGQGLEWMGWINPY<br>SGGT TSAQKFQGRVTMTR<br>DTSTSSAYMELSR LRSDDT<br>AVYYCARDAGYLALYGTD<br>VWGQGLVTVSS (SEQ ID<br>NO: 333) | GYYIH<br><br>(SEQ ID NO:<br>86) | WINPYSG<br>GT TSAQK<br>FQG<br><br>(SEQ ID<br>NO: 94) | DAGYLA<br>LYGTDV<br><br>(SEQ ID<br>NO: 375) |
|--|--|---------------------------------|--|---|

[0090] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 369 и 370, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 372, соответственно; или (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 21 и 33, соответственно; (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 357, 20 и 33, соответственно.

[0091] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где: (a) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 368 и 98, соответственно; (b) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 371 и 107, соответственно; (c) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно; или (d) CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 375, соответственно.

[0092] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит вариабельную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2, и CDRL3, и вариабельную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2, и CDRH3, где: (a) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 359, 22 и 35, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 77, 368 и 98, соответственно; (b) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 16, 369 и 370, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 85, 371 и 107, соответственно; (c) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно; или (d) CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 17, 29 и 44, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 86, 94 и 375, соответственно.

[0093] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, CDRL2 и CDRL3, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, CDRH2 и CDRH3, где CDRL1, CDRL2 и CDRL3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3 имеют последовательность согласно SEQ ID NO: 81, 373 и 374, соответственно.

[0094] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего CDRL1, CDRL2 и CDRL3, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO: 361, 23 и 372, соответственно, и CDRH1, CDRH2 и CDRH3, имеющие последовательность согласно SEQ ID NO 81, 373 и 374, соответственно. В отдельных вариантах осуществления антитело является человеческим. В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит (а) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 326, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 327; (b) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 328, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 329; (с) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331; или (d) переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 332, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 333.

[0095] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331.

[0096] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 330, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 331. В отдельных вариантах осуществления антитело является человеческим.

[0097] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 326, 328, 330 или 332. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область тяжелой цепи, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 327, 329, 331 или 333. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 326, и переменная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 327. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 328, и переменная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 329. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 330, и переменная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 331. В конкретном варианте осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат переменную область легкой цепи и переменную область тяжелой цепи, где переменная область легкой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 332, и переменная область тяжелой цепи состоит из или по существу состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 333.

[0098] В некоторых вариантах осуществления каждая из переменных областей легкой цепи, раскрытых в **таблицах 1А, 3А, 3С и 3Е**, и каждая из переменных областей тяжелой цепи, раскрытых в **таблицах 1В, 3В, 3D и 3Е**, могут быть присоединены к константным областям легкой цепи (**таблица 4**) и константным областям тяжелой цепи (**таблица 5**) с образованием полных легких и тяжелых цепей антитела соответственно, как дополнительно обсуждается ниже. Кроме того, каждую из созданных последовательностей тяжелой и легкой цепей можно объединять с образованием полной структуры антитела. Следует иметь в виду, что переменные области тяжелой цепи и легкой цепи, предложенные в настоящем документе, также могут быть присоединены к другим константным доменам, имеющим последовательности, отличные от

иллюстративных последовательностей, приведенных в настоящем документе.

[0099] В некоторых вариантах осуществления иллюстративные агонистические антитела к TREM2, имеющие переменную область легкой цепи с константным доменом легкой цепи и переменную область тяжелой цепи с константной областью тяжелой цепи, раскрыты в **таблице 3F**.

**Таблица 3F. Аминокислотные последовательности легкой цепи и тяжелой цепи иллюстративных антител**

| Идентификатор<br>Ab |    | Последовательность  |
|---------------------|----|---|
| 24G6 (SST28347)     | LC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGE<br>RATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYW<br>ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQ<br>YYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS<br>VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC (SEQ ID NO: 334)   |
|                     | HC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLESGGGLVQPGG<br>SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG<br>GSTYYAESVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAKAYTPMAFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP<br>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV<br>DKKVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPCSEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA<br>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL<br>VKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS<br>KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K (SEQ ID NO: 335) |
| 24G6 (SST204812)    | LC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPDSLAVSLGE<br>RATINCKSSQSVLYSSNNKHFLAWYQQKPGQPPKLLIYW<br>ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQ<br>YYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS<br>VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK  |

|                |    |   |
|----------------|----|---|
|                |    | DSTYLSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC (SEQ ID NO: 334)   |
|                | HC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLLES GGGLVQPGG<br>SLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSG<br>GSTYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCAKAYTPMAFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP<br>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKV<br>DKTVERKCCVECPPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISR<br>TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE<br>EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI<br>EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYSKLTV<br>DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ<br>ID NO: 336) |
| 6E7 (SST29857) | LC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSVSASVGD<br>RVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG<br>VPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQADAFPRTF<br>GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF<br>YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSST<br>LTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC<br>(SEQ ID NO: 337)  |
| 6E7 (SST29857) | HC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGE<br>SLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQMPGKGLEWMGIIPGD<br>ADARYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYF<br>CARQRTFYDSSDYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL<br>APSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSN<br>TKVDKTVERKCCVECPPEL LGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPCSEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA<br>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL<br>VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFLYS  |

|                  |    |   |
|------------------|----|---|
|                  |    | KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K (SEQ ID NO: 338)  |
| 13E7 (SST202443) | LC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEIVMTQSPATLSVSPGE<br>RATLSCRASQSVSSNLAWFQQKPGQAPRLLIYGASTRATG<br>IPARFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAVYYCLQDNNFPPTFG<br>QGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY<br>PBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL<br>TLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ<br>ID NO: 339)   |
|                  | HC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCEVQLVQSGAEVKKPGE<br>SLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIPGD<br>ADARYSPSFQGGVTTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYF<br>CARRRQGIFGDALDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS<br>SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP<br>AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV<br>DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTL<br>MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br>KPCCEEYQGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA<br>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL<br>VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYS<br>KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<br>K (SEQ ID NO: 340) |
| 5E3 (SST29825)   | LC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQTQSPSSLSASVGD<br>RVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKAPKSLIYAASSLQSG<br>VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSTYPPTF<br>GQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF<br>YPBREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL<br>TLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC<br>(SEQ ID NO: 341)  |
|                  | HC | MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGA<br>SVKVSCKASGYTFTGYYIHWRQAPGQGLEWMGWINPY<br>SGGTTSAQKFQGRVTMTRDTSTSSAYMELSRLRSDDTAV  |

|                        |    |   |
|------------------------|----|---|
|                        |    | <p>YYCARDAGYLALYGTDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL<br/> APSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br/> TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSN<br/> TKVDKTVKCCVECPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL<br/> MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT<br/> KPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA<br/> LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL<br/> VKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYS<br/> KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG<br/> K (SEQ ID NO: 342)</p>   |
| 24G6-1<br>(SST28347-1) | LC | <p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLA<br/> WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT<br/> ISSLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS<br/> VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA<br/> LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYA<br/> CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 343)</p>   |
|                        | HC | <p>EVQLLESFGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br/> APGKGLEWVSAISGSGSTYYAESVKGRTISRDNKNTL<br/> YLQMNSLRADTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGLTVT<br/> VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT<br/> VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT<br/> QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPAPPELL<br/> GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF<br/> NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD<br/> WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL<br/> PSREEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY<br/> KTTTPVLDSGDFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE<br/> ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 344)</p> |
| 24G6-1<br>(SST28347-1) | LC | <p>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHFLA<br/> WYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLT<br/> ISSLQAEDVAVYYCQYYSTPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS<br/> VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA<br/> LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYA</p>   |

|                    |    |  |
|--------------------|----|--|
|                    |    | CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 343)   |
|                    | HC | EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQ<br>APGKGLEWVSAISGGSTYYAESVKGRFTISRDN SKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCAKAYTPMAFFDYWGQGLVT<br>VSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT<br>VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGT<br>QTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPELLGG<br>PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW<br>YVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN<br>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE<br>EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP<br>PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN<br>HYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 345)       |
|                    | LC | DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSWLAWYQQKP<br>GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPED<br>FATYFCQQADAFPRTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br>SVTEQDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 346)  |
| 6E7-1 (SST29857-1) | HC | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIAWVRQ<br>MPGKGLEWMGIIPGDADARYSPSFQGGVTTISADKSISTA<br>YLQWSSLKASDTAMYFCARQRTFYDSSDYFDYWGQGT<br>LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSN<br>FGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCPAPPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF<br>NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD<br>WLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL P<br>PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY<br>K TTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE<br>ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 347) |
| 13E7-1             | LC | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKP   |

|                    |    |  |
|--------------------|----|--|
| (SST202443-1)      |    | <p>GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQPED<br/> FAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br/> QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br/> SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG<br/> LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 348)</p>  |
|                    | HC | <p>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ<br/> MPGKGLEWMGIIYPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTA<br/> YLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLV<br/> TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV<br/> TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br/> TQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEL<br/> LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF<br/> NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD<br/> WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLP<br/> PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY<br/> KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE<br/> ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 349)</p> |
| 5E3-1 (SST29825-1) | LC | <p>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPK<br/> GKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED<br/> FATYYCQQYSTYPFTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br/> QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br/> SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG<br/> LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 350)</p>  |
|                    | HC | <p>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYIHWR<br/> QAPGQGLEWMGWINPYSGGTSAQKFKQGRVTMTRDTST<br/> SSAYMELSRLRSDDTAVYYCARDAGYLALYGTDVWGQG<br/> TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFP<br/> EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS<br/> NFGTQTYTCNVNDRKPSNTKVDKTKVERKCCVECPPEPE<br/> LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV<br/> KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQ<br/> DWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYIT<br/> LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN</p>  |

|              |    |  |
|--------------|----|--|
|              |    | YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH<br>EALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 351)   |
| Вариант 13E7 | LC | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWFQQKP<br>GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQPED<br>FAVYYCLQDNNFPPTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE<br>SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 352)   |
|              | HC | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ<br>MPGKGLEWMGIIPGDADARYSPSFQGQVTISADKSISTA<br>YLQWSSLKASDTAMYFCARRRQGIFGDALDFWGQGLTV<br>TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG<br>TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL<br>LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF<br>NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD<br>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP<br>PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY<br>KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE<br>ALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 353) |

[00100] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 335. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 334, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 336. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 337, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 338. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 339, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 340. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь,



антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 341, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 342. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 343, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 344. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 343, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 345. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 346, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 347. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ALSP у пациента-человека, включающему введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 348, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 349. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 350, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 351. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ALSP у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту эффективного количества агонистического антигенсвязывающего белка к TREM2, содержащего легкую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 352, и тяжелую цепь, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 353.

[00102] В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 334, 337, 339 или 341. В некоторых вариантах осуществления агонистические антигенсвязывающие белки к TREM2 согласно изобретению содержат легкую цепь, состоящую из или по существу состоящую из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 343, 346, 348 или 350. В некоторых вариантах



состоит из аминокислотной последовательности согласно SEQ ID NO: 353.

[00104] Если не указано иное посредством ссылки на конкретную последовательность в таблицах 1A, 1B, 3A, 3B, 3C, 3D, 3E и в связанных обсуждениях, нумерация аминокислотных остатков в тяжелой цепи или легкой цепи иммуноглобулина соответствует нумерации Kabat-EU, описанной в Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Department of Health and Human Services, NIH publication No. 91-3242, стр. 662,680,689 (1991) и Edelman *et al.*, Proc. Natl. Acad. USA, Vol. 63: 78-85 (1969). Схема нумерации Kabat, как правило, используется при обозначении положения аминокислоты в переменных областях, тогда как схема нумерации EU обычно используется при обозначении положения аминокислоты в константной области иммуноглобулина.

[00105] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий белок к TREM2 содержит антитело, которое конкурирует с антителом, содержащим CDRL1, CDRL2, CDRL3 или переменную область легкой цепи, раскрытые в **таблицах 1A, 3A, 3C и 3E**, и переменную область тяжелой цепи, раскрытую в **таблицах 1B, 3B, 3D и 3E**. В некоторых вариантах осуществления в подходящем анализе для выявления конкурентного связывания используются кинетические сенсоры, применяемые с системами Octet<sup>®</sup> (Pall ForteBio), которые измеряют связывающие взаимодействия с применением методики биослойной интерферометрии. Одна группа антител, антитела 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10, 32E3 и 6E7, конкурировали друг с другом за связывание с TREM2 человека, что свидетельствует о том, что они имеют один и тот же или схожий эпитоп на TREM2 человека. Антитела 16B8, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12 и 5E3 конкурируют друг с другом за связывание TREM2, но не конкурируют с антителами в первой группе или антителами 24A10, 24G6 или 25F12, что свидетельствует о том, что эта вторая группа антител связывается с отличающимся эпитопом на TREM2 человека. Антитела 24A10 и 24G6 имеют схожий эпитоп на TREM2 человека, поскольку эти два антитела конкурируют друг с другом за связывание TREM2 человека, но не конкурируют с каким-либо другим антителом. Антитело 25F12 не конкурировало ни с одним из других протестированных антител за связывание TREM2 человека, что свидетельствует о том, что это антитело связывается с еще одним отличающимся эпитопом.

[00106] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 46-63, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 110-126. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 153-162, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность,

выбранную из SEQ ID NO: 180-190. В других вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 61 и 295-300, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 124 и 307-312. В отдельных вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 согласно изобретению конкурирует за связывание с TREM2 человека с одним или более из антител к TREM2, описанных в настоящем документе, включая 12G10, 26A10, 26C10, 26F2, 33B12, 24C12, 24G6, 24A10, 10E3, 13E7, 14C12, 25F12, 32E3, 24F4, 16B8, 4C5, 6E7, 5E3, 4G10, V3, V9, V10, V23, V24, V27, V30, V33, V40, V44, V48, V49, V52, V57, V60, V68, V70, V73, V76, V83, V84 и V90.

[00107] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 61, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 124. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 6E7 или любое из других антител 10E3, 13E7, 24F4, 4C5, 4G10 и 32E3.

[00108] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 62, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 125. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 5E3 или любое из других антител 16B8, 26A10, 26C10, 26F2 и 33B12.

[00109] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 52, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 115. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 24G6 или антитело 24A10.

[00110] В некоторых вариантах осуществления агонистический антигенсвязывающий белок к TREM2 конкурирует с референсным антителом за

связывание с TREM2 человека, где референсное антитело содержит переменную область легкой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 56, и переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательность согласно SEQ ID NO: 119. В таких вариантах осуществления антигенсвязывающие белки, которые конкурируют с этим референсным антителом за связывание с TREM2 человека, будут связывать такой же или схожий эпитоп, что и антитело 25F12.

[00111] В некоторых вариантах осуществления выделенные нуклеиновые кислоты, кодирующие связывающий домен к TREM2 антигенсвязывающих белков согласно изобретению, могут быть использованы для синтеза антигенсвязывающего белка или использованы для создания вариантов. В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид может содержать нуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична любой из нуклеотидных последовательностей, перечисленных в таблице 3G.

**Таблица 3G. Иллюстративные последовательности нуклеиновой кислоты переменной области антитела к TREM2**

| Идентификатор<br>Ab                   | Обозначение группы<br>VL или VH | Последовательность нуклеиновой кислоты   | SEQ ID NO: |
|---------------------------------------|---------------------------------|--|------------|
| <i>Переменные области легкой цепи</i> |                                 |  |            |
| 12G10                                 | LV-01                           | CAGGCTGTGCCGACTCAGCCGTCTTCCCTCTCTGC<br>ATCTCCTGGAGTATTAGCCAGTCTCACCTGCACCT<br>TACGCAGTGGCATCAATGTTGGTACCTACAGGATA<br>TACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCC<br>AGTATCTCCTGAGGTACAAATCAGACTCAGATAA<br>GCAGCAGGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTG<br>GATCCAAGGATGCTTCGGCCAATGCAGGGATTTTA<br>CTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGA<br>CTATTACTGTATGATTTGGTACAGCAGTGCTGTGG<br>TATTCGGCGGAGGGACCAAACCTGACCGTCCTA | 208        |
| 26A10                                 | LV-02                           | TCSTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGT<br>GTCCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCT  | 209        |

|       |       |  |     |
|-------|-------|--|-----|
|       |       | GGAGATAAATTGGGAGATAAGTATGTTTGCTGGT<br>ATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGT<br>CATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATC<br>CCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACAC<br>AGCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATG<br>GATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACA<br>GTAACACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCT<br>GACCGTCCTA   |     |
| 26C10 | LV-03 | TCCTTTGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGT<br>GTCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCT<br>GGAGATAAATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGT<br>ATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTATGTTGGTC<br>ATCTATCAAGATACCAAGCGGCCCTCAGGGATCC<br>CTGAACGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACA<br>GCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGG<br>ATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAG<br>CAGCACTGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG<br>ACCGTCCTA | 210 |
| 26F2  | LV-04 | TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGT<br>GTCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCT<br>GGAGATAAATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGT<br>ATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTC<br>ATCTTTCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCCC<br>TGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAG<br>CCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGA<br>TGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGC<br>AGCACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGA<br>CCGTCCTA | 211 |
| 33B12 | LV-05 | TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGT<br>GTCCCAGGACAGACAGCCAGCATCACCTGCTCT<br>GGAGATAAATTGGGGGATAAGTATGTTTGCTGGT<br>ATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGTTGGTC<br>ATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGGGATCC  | 212 |

|       |       |   |     |
|-------|-------|---|-----|
|       |       | CTGAGCGATTCTCTGGCTCCA ACTCTGGGAACACA<br>GCCACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGG<br>ATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAG<br>TAGCACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTG<br>ACCGTCCTA   |     |
| 24C12 | LV-06 | GGCATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGC<br>TGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC<br>AAGTCCAGCCGGAGTGTTTTGTACAGCTCCAACAA<br>TAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA<br>GGACAGCCTCCTAAGGTGCTCATTTACTGGGCATC<br>TACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG<br>GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC<br>AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATA<br>ACTGTCAGCAATATTATATTACTCCGATCACCTTC<br>GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA AA  | 213 |
| 24G6  | LV-07 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGC<br>TGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC<br>AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAA<br>TAAGCACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAG<br>GACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCT<br>ACCCGGGAGTCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG<br>GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC<br>AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCATT TTTATTA<br>CTGTCAGCAATATTATAGTACTCCGCTCACTTTCG<br>GCCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA | 214 |
| 24A10 | LV-08 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGC<br>TGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCACCTGCA<br>AGTCCAGCCACAATGTTTTATACAGCTCCAACAAT<br>AAGAACTACTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCAG<br>GACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACTGGGCATCT<br>ACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG<br>GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC<br>AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATT   | 215 |

|       |       |  |     |
|-------|-------|--|-----|
|       |       | ACTGTCACCAATATTATAGTACTCCGTGCAGTTTT<br>GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA   |     |
| 10E3  | LV-09 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTC<br>TGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA<br>GGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTG<br>GTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC<br>CTCATCTATGGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTAT<br>TCCAGCCAGGTTTCAGTGTTCAGTGGGTCTGGGACA<br>GAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGA<br>AGATTTTGCATTTTATTACTGTCTGCAGGATAATA<br>ATTGGCCTCCCCTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTG<br>GATATCAAA   | 216 |
| 13E7  | LV-10 | GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTC<br>TGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA<br>GGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTG<br>GTTCCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTC<br>CTCATCTATGGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTAT<br>TCCAGCCAGGTTTCAGTGTTCAGTGGGTCTGGGACA<br>GAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGA<br>AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCTGCAGGATAATA<br>ATTGGCCTCCCCTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTG<br>GATATCAAA   | 217 |
| 25F12 | LV-11 | GAAAAAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGT<br>CTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC<br>AGGGCCAGTCAGAGTGTTAACAACAACCTTAGCCT<br>GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT<br>CCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTA<br>TCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC<br>AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTG<br>AAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTATAAT<br>AACTGGCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGG<br>TGGAATCAAA | 218 |

|      |       |   |     |
|------|-------|---|-----|
| 32E3 | LV-12 | GAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTC<br>TTTGTCTCCGGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA<br>GGGCCAGTCAGATTATTAGCAGCAACTACTTAGCC<br>TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC<br>TCCTCATCTATAGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGC<br>ATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA<br>CAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT<br>GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTTTGA<br>TAGCTCACCGATCACCTTCGGCCGAGGGACACGA<br>CTGGACATTA | 219 |
| 24F4 | LV-13 | GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTC<br>TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCA<br>GGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC<br>CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG<br>CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGG<br>CATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG<br>ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCC<br>TGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATG<br>ATACCTCACCATTCACCTTCGGCCCTGGGACCAA<br>GTGGATATCA  | 220 |
| 16B8 | LV-14 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCGTCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGATATTAACAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCTCTTTGCAAACCTGGGGT<br>CCCTTCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTCTTGTC AACAGTCTAACA<br>GTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG<br>GAGATTA  | 221 |
| 4C5  | LV-15 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAACTGGTTAGCCTG  | 222 |

|                                       |       |  |     |
|---------------------------------------|-------|--|-----|
|                                       |       | GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTTGGGGT<br>CCCATTAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCAATTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA   |     |
| 6E7<br>V9<br>V30<br>V33<br>V44<br>V68 | LV-16 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 223 |
| 5E3                                   | LV-17 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTG<br>GTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAATCC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGT<br>CCCATCAAAGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTATAGTA<br>CTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTG<br>GATATCAAA  | 224 |
| 4G10                                  | LV-18 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCC<br>GGGCAAGTCAGGGCATAAGAAATGATTTAGGCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAATGCCCCTAAGCGC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAAGTGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGCCA   | 225 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | GAATTCACTCTCACAATCAGCAGTCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATA<br>GTTACCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGT<br>GGAAATCACA  |     |
| V3  | LV-101 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTAGGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GGTTCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 226 |
| V24 | LV-102 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAAGGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GTTTCCTCATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 227 |
| V27 | LV-103 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAACGTGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GTTTCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG              | 228 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | GAGATCAA   |     |
| V40 | LV-104 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAACTTGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACC<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA | 229 |
| V48 | LV-105 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAACGGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GTTTGCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA | 230 |
| V49 | LV-106 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTCGGCAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GTTATCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA  | 231 |
| V52 | LV-107 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC  | 232 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGGGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACC<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA  |     |
| V60 | LV-108 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGGGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTTGGGCAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA | 233 |
| V73 | LV-106 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTCGTCAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTC AACAGGCTGACA<br>GTTATCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAA  | 234 |
| V76 | LV-109 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC   | 235 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAAGGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAGA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA   |     |
| V84 | LV-110 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCGCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 236 |
| V10 | LV-201 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATTCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 313 |
| V23 | LV-202 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA  | 314 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCTTACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA  |     |
| V57 | LV-203 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTG<br>CGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 315 |
| V70 | LV-204 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTG<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCAGGGAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA | 316 |
| V83 | LV-205 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTG<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGTGA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG              | 317 |

|   |        |  |     |
|---|--------|--|-----|
|   |        | GAGATCAAA  |     |
| V90                                     | LV-206 | GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTC<br>TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTC<br>GGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGATGGTTAGCCTG<br>GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTC<br>CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAATGGGGT<br>CCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA<br>GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGA<br>AGATTTTGCAACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACA<br>GTTTCCCTCGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTG<br>GAGATCAAA   | 318 |
| <i>Варибельные области тяжелой цепи</i> |        |  |     |
| 12G10<br>24C12                          | HV-01  | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG<br>TGGGTCTCAGCTATTGGTGGTGGTGGTGTAGCAC<br>ATACTGCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC<br>ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATACGCTGTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC<br>GTATATTA CTGTGCGAAATTTTATATAGCAGTGGC<br>TGGTTCTCACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCC<br>TGGTCACCGTCTCCTCA | 237 |
| 26A10                                   | HV-02  | GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGG<br>TACAGCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC<br>AGCCTCTAGATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGA<br>GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA<br>GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTATTACCA<br>TATATTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACC<br>ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT<br>GTGTATTA CTGTGCGAGAGAGGGGGGTCTTACTAT  | 238 |

|       |       |   |     |
|-------|-------|---|-----|
|       |       | GGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTTTGGACGTCT<br>GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA   |     |
| 26C10 | HV-03 | GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG<br>TGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCAT<br>ATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACC<br>ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCGTTCTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT<br>GTGTATTTCTGTGTGAGAGAGGGGGGTATAACTAT<br>GGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTATGGACGTCT<br>GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA  | 239 |
| 26F2  | HV-04 | GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG<br>TGGATTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTTTTACCAT<br>ATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACC<br>ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT<br>GTGTATTTCTGTGCGAGAGAGGGGGGTATTACTAT<br>GGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTATGGACGTCT<br>GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA | 240 |
| 33B12 | HV-05 | GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTTGGCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAG<br>TGGGTTTCATACATTAGTAAAAGTAGTTTTACCAT<br>ATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACC<br>ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAATTCATTCTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT<br>GTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGGGTCTTACTAT   | 241 |

|       |       |  |     |
|-------|-------|--|-----|
|       |       | GGTTCGGGGAGTCTCTTCCTACGGTTTGGACGTCT<br>GGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA  |     |
| 24G6  | HV-06 | GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAG<br>TGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCAC<br>ATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC<br>ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC<br>GTATATTACTGTGCGAAGGCGTATACACCTATGGC<br>ATTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA<br>CCGTCTCCTCA | 242 |
| 24A10 | HV-07 | GAGGTGCAGGTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGG<br>TACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA<br>GCCTCTGGATTACCTTTAGCAACTATGCCATGAG<br>CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG<br>TGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCAC<br>ATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACC<br>ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT<br>GCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC<br>GTATATTACTGTGCGAAAGGAGGGTGGGAGCTAT<br>TTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC<br>TCA           | 243 |
| 10E3  | HV-08 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGCTTTACCAACTACTGGATCG<br>GCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>GCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACAGGGGATCT   | 244 |

|       |       |  |     |
|-------|-------|--|-----|
|       |       | GGGGTGATGCTCTTGATATCTGGGGCCAAGGGAC<br>ATTGGTCACCGTCTCTCA   |     |
| 13E7  | HV-09 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGATGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCG<br>GCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGAGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>GCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACGGAGACAGGGGATCT<br>GGGGTGATGCTCTTGATTTCTGGGGCCAAGGGAC<br>ATTGGTCACCGTCTCTCA        | 245 |
| 25F12 | HV-10 | CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCAGGACTGT<br>TGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCT<br>GTCTATGGTGGGTCCCTCAGTAGTTACTACTGGAG<br>CTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG<br>TGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAACACCA<br>ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATA<br>TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAA<br>GCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGT<br>ATTACTGTGCGAGAGAGGGGTATTACGATATCTTG<br>ACTGGTTATCATGATGCTTTTGATATTTGGGACCA<br>AGGGACAATGGTCACCGTNTTTTCA | 246 |
| 32E3  | HV-11 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCG<br>GCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTIONCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>GCAGTGGAGCACCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATATATTACTIONGTGCGGACATGACATTATAACCAGC  | 247 |

|      |       |  |     |
|------|-------|--|-----|
|      |       | AGCCCCTGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGA<br>CAATGGTCACCGTCTCTTCA  |     |
| 24F4 | HV-12 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACACCTTTACCAGCTACTGGATCG<br>GCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGTCGACAAGTCCAGCAGCACCGCCTACCT<br>GCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATATATTACTGTACGAGACAGGCCATAGCAGTGA<br>CTGGTTTGGGGGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGG<br>AACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA | 248 |
| 16B8 | HV-13 | CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGA<br>AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA<br>GGCTTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCA<br>GCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGA<br>GTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAAC<br>ACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCA<br>CCATGACCACAGACACATCCACGAGTACAGTCTA<br>CATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACG<br>GCCGTGTATTACTGTGCGAGACGGGGATACAGCT<br>ATGGTTCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG<br>GTCACCGTCTCCTCA            | 249 |
| 4C5  | HV-14 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAAGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGACACAGTTTTTACCAACTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>GCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>GTGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTACTA  | 250 |

|      |       |  |     |
|------|-------|--|-----|
|      |       | TGATAGTAGTGGTTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA  |     |
| 6E7  | HV-15 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA | 251 |
| 5E3  | HV-16 | CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGA<br>AGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA<br>GGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATAC<br>ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACTAGGGCTTGA<br>GTGGATGGGATGGATCAACCCTTACAGTGGTGGC<br>ACAACCTCTGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCA<br>CCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCTCAGCCTA<br>CATGGAAGTGGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACG<br>GCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGAGGCTACCT<br>GGCCCTCTACGGTACGGACGTCTGGGGCCAAGGG<br>ACCACGGTCACCGTCTCCTCA      | 252 |
| 4G10 | HV-17 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGCTTTCCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTTTTT<br>GAAGTGGAGTAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGGACAGGGTATAGAAGTGAC  | 253 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | TGGTACGGGAGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGG<br>ACCACGGTCACCGTCTCCTCA  |     |
| V3  | HV-101 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTGCGAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGATCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 254 |
| V24 | HV-102 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATTG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATG<br>TGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGATCTAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 255 |
| V27 | HV-103 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACGCTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGTGAGAAGTAGGACGTTTTATTA   | 256 |

|     |        |  |     |
|-----|--------|--|-----|
|     |        | TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA   |     |
| V40 | HV-104 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTTGGGAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATG<br>TTAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTCGGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 257 |
| V48 | HV-105 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTTGGTAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATG<br>TGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGAATGAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA  | 258 |
| V49 | HV-106 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTAATAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGACGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGACTGAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGAAGTAGGACGTTTTATTA  | 259 |

|     |        |   |     |
|-----|--------|---|-----|
|     |        | TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA  |     |
| V52 | HV-107 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTGAGAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA  | 260 |
| V60 | HV-108 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACCATTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATG<br>TGAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATAGTGACTACTGGGGCCAG<br>GGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 261 |
| V73 | HV-109 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTGGTAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGGGGTTCCAAGGCCAGGTCAC<br>CATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACC<br>TACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGC<br>CATGTATTTCTGTGCGAGAGGGAGGACGTTTTATT   | 262 |

|     |        |   |     |
|-----|--------|---|-----|
|     |        | ATGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAG<br>GGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA   |     |
| V76 | HV-110 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTGGGAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGGAGTTCCAAGGCCAGGTCAC<br>CATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACC<br>TACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGC<br>CATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATT<br>ATGATAGTAGTGATTATAGTACTACTGGGGCCA<br>GGGAACCCTGGTCACCGTGTCTCA  | 263 |
| V84 | HV-111 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACGGGTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACAGTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTCGGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 264 |
| V9  | HV-201 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGGGGTTTTATTA  | 319 |

|                                 |        |  |     |
|---------------------------------|--------|--|-----|
|                                 |        | TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA   |     |
| V10<br>V23<br>V57<br>V70<br>V83 | HV-15  | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 320 |
| V30                             | HV-202 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATCGAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 321 |
| V33                             | HV-203 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATGG   | 322 |

|     |        |   |     |
|-----|--------|---|-----|
|     |        | GGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA   |     |
| V44 | HV-204 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTAGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 323 |
| V68 | HV-205 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCTACTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTAGGTA<br>TGATAGTAGTGATTATTTTGACTACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA | 324 |
| V90 | HV-206 | GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGA<br>AAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAA<br>GGGTTCTGGATACAGTTTTACCAGCGAGTGGATCG<br>CCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGA<br>GTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA<br>CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACC<br>ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCT<br>ACAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCC<br>ATGTATTTCTGTGCGAGACAAAGGACGTTTTATTA  | 325 |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | TGATAGTAGTGATTATTTTGACTIONACTGGGGCCAGG<br>GAACCCTGGTCACCGTGTCTCA |  |
|--|--|--|--|

[00112] В некоторых вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 208-236 и 313-318. В отдельных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область легкой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 208-236 и 313-318. В связанных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, которая по меньшей мере на 80% идентична, по меньшей мере на 90% идентична, по меньшей мере на 95% идентична или по меньшей мере на 98% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 237-264 и 319-325. В других связанных вариантах осуществления выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая вариабельную область тяжелой цепи антитела к TREM2, содержит последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 237-264 и 319-325.

[00113] В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид кодирует полноразмерную легкую цепь и полноразмерную тяжелую цепь. Иллюстративные полинуклеотидные последовательности представлены в **таблице 3F**.

[00114] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2, например, антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления способ согласно изобретению включает введение пациенту-человеку жидкого состава, как описано в настоящем документе.

[00115] В контексте настоящего документа термины «осуществление лечения», «лечить» и «лечение» относятся к реверсии, облегчению, отсрочке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения или одного или более их симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно осуществлять после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно осуществлять в отсутствие симптомов. Например, лечение можно проводить предрасположенному индивидууму до появления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их рецидива.

[00116] В контексте настоящего документа пациент или субъект, «нуждающийся в предупреждении», «нуждающийся в лечении» или «нуждающийся в этом», относится к таковому, который, по мнению соответствующего практикующего врача (например,

врача, медицинской сестры или фельдшера в случае людей; ветеринара в случае млекопитающих, отличных от человека), получит разумную пользу от данного лечения или терапии.

[00117] «Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или терапевтического средства, такого как антитело к TREM2 «Ab-1», представляет собой любое количество лекарственного средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством защищает пациента или субъекта от возникновения заболевания, такого как ALSP, или способствует обратному развитию заболевания, о чем свидетельствует снижение выраженности симптомов заболевания, увеличению частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания, или предупреждению ухудшения или нетрудоспособности вследствие поражения заболеванием. Способность терапевтического средства стимулировать обратное развитие заболевания может быть оценена с использованием различных способов, известных квалифицированному практикующему клиницисту, например, в случае субъектов-людей - во время клинических исследований, в системах на животных моделях, прогнозирующих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*.

[00118] В предпочтительных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество лекарственного средства, такого как антитело к TREM2 «Ab-1», отдельно или в комбинации с другим средством, приводит к снижению выраженности по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличению частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания, или предупреждению ухудшения или нетрудоспособности вследствие поражения заболеванием. Кроме того, термины «эффективный» и «эффективность» в отношении лечения включают как фармакологическую эффективность, так и физиологическую безопасность. Фармакологическая эффективность относится к способности лекарственного средства снижать выраженность по меньшей мере одного симптома заболевания, увеличивать частоту и продолжительность периодов без симптомов заболевания или предупреждать ухудшение или нетрудоспособность вследствие поражения заболеванием у пациента. Физиологическая безопасность относится к уровню токсичности или другим неблагоприятным физиологическим эффектам на уровне клеток, органов и/или организма (неблагоприятным эффектам), возникающим в результате введения лекарственного средства.

[00119] В контексте настоящего документа термины «терапевтическая польза» или «польза от терапии» относятся к снижению выраженности симптомов заболевания, увеличению частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предупреждению ухудшения или нетрудоспособности вследствие поражения заболеванием.

[00120] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2, например, «Ab-1», вводят пациенту-человеку посредством в/в инфузии. В некоторых вариантах



приблизительно 30 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2, например, «Ab-1», вводят пациенту-человеку в дозе от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг, от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 30 мг/кг до приблизительно 40 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2, например, «Ab-1», вводят пациенту-человеку в дозе от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг, от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг или от приблизительно 40 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2, например, «Ab-1», вводят пациенту-человеку в дозе от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 90 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 80 мг/кг, от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 70 мг/кг или от приблизительно 50 мг/кг до приблизительно 60 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 25 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг, приблизительно 35 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 45 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 55 мг/кг или приблизительно 60 мг/кг.

[00122] В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 вводят пациенту-человеку один раз в сутки, 1, 2, 3 или 4 раза в неделю или 1, 2, 3 или 4 раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку 1, 2, 3 или 4 раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку 1, 2, 3 или 4 раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку один раз в 1, 2, 3 или 4 недели. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку один раз в 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней или 14 дней. В некоторых вариантах осуществления антитело к TREM2 «Ab-1» вводят пациенту-человеку один раз в неделю.

[00123] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 300 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав,

содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации, составляющей вплоть до приблизительно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 300 мг/мл, приблизительно 250 мг/мл, приблизительно 200 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл или приблизительно 100 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 140 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления способ согласно изобретению включает введение пациенту-человеку жидкого состава, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способ согласно изобретению включает введение пациенту-человеку жидкого состава, содержащего антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 140 мг/мл.

[00124] В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от 18 до 55 лет включительно. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от 18 до 42 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет от 42 до 55 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 42 года или меньше. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 42 года или больше.

[00125] В некоторых вариантах осуществления пациент не является WOCBP (женщины, способные к деторождению). В некоторых вариантах осуществления пациент является WOCBP, которая использует эффективный метод контрацепции во время курса лечения антителом к TREM2 и в течение по меньшей мере 10 недель после лечения.

[00126] В некоторых вариантах осуществления пациент является некурящим (или не употребляющим другой вид никотина/табака, включая пар), как определено с помощью анамнеза (отсутствие употребления никотина за последний год). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет отрицательный результат анализа мочи на котинин непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00127] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> включительно. В некоторых вариантах осуществления пациента оценивают в отношении основных показателей жизнедеятельности (систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту пульса) непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00128] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет японское этническое происхождение в первом поколении. В некоторых вариантах осуществления пациент рожден в Японии. В некоторых вариантах осуществления у пациента есть родители и

бабушки и дедушки, которые этнически являются японцами и рождены в Японии. В некоторых вариантах осуществления образ жизни пациента не претерпел значительных изменений с момента покидания Японии. В некоторых вариантах осуществления пациент находится за пределами Японии менее чем 10 лет.

[00129] В некоторых вариантах осуществления у пациента нет клинически значимой истории или признаков сердечно-сосудистого, респираторного, печеночного, почечного, желудочно-кишечного, эндокринного, неврологического, иммунологического или психиатрического расстройства (расстройств). В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводили средство терапии на основе моноклональных антител в течение 120 дней до введения антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе отсутствует злоупотребление алкоголем и/или употребление запрещенных наркотиков в течение 2 лет до введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00130] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет положительного результата анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитело к вирусу гепатита С или антитело к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ).

[00131] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет положительного результата анализа мочи на этанол непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00132] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствуют положительные результаты анализов мочи на наркотики (например, кокаин, амфетамины, барбитураты, опиаты, бензодиазепины и каннабиноиды) или котинин непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00133] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом женского пола, который кормит ребенка грудью непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00134] В некоторых вариантах осуществления пациент не является пациентом женского пола с положительным результатом анализа сыворотки крови на беременность непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00135] В некоторых вариантах осуществления пациент не сдавал кровь (> 500 мл) или кровепродукты в течение 2 месяцев (56 дней) до введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00136] В некоторых вариантах осуществления пациенту не вводили какой-либо экспериментальный препарат в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00137] В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе отсутствует гиперчувствительность к каким-либо терапевтическим моноклональным антителам или к любому из вспомогательных веществ или к лекарственным препаратам со схожими химическими структурами.

[00138] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет положительного результата анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2)

непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00139] В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет каких-либо клинических проявлений и симптомов, соответствующих инфекции, вызванной SARS-CoV-2, например, лихорадки, сухого кашля, затрудненного дыхания, боли в горле, общей слабости или лабораторно подтвержденной острой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00140] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует тяжелое течение коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19; экстракорпоральная мембранная оксигенация, искусственная вентиляция легких, пребывание в отделении интенсивной терапии).

[00141] В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует какой-либо недавний (в течение 14 дней до введения антитела к TREM2 «Ab-1») контакт с кем-либо имеющим симптомы COVID-19 или имеющим положительный результат анализа на SARS-CoV-2.

[00142] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал никакого лечения COVID-19 непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00143] В некоторых вариантах осуществления пациент не получал окончательную дозу вакцины против COVID-19 в течение 14 дней до введения антитела к TREM2 «Ab-1» (т. е. он должен был завершить свою вакцинацию за по меньшей мере 14 дней до госпитализации).

[00144] В некоторых вариантах осуществления пациент проходит генетическое тестирование перед введением антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента отсутствует мутация гена аланил-тРНК-синтетазы 2 (AARS2), например, как подтверждено генетическим тестированием. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет мутацию гена колониестимулирующего фактора 2 (CSF1R), например, подтвержденную генетическим тестированием. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет мутацию в экзоне в гене CSF1R, например, в экзонах 1-21. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет мутацию в экзоне в гене CSF1R, например, в экзонах 2-17 или 18-21. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет проявление или симптом ALS. Иллюстративные проявления или симптомы ALS включают нарушение когнитивных функций, дисфункцию лобной доли, психиатрический симптом, экстрапирамидный симптом, пирамидный симптом, произвольные движения, нарушение походки, судорожные припадки, патологические рефлекс, нарушения речи, нарушения глотания, апраксию, сенсорные нарушения, вегетативные симптомы, головные боли, инсульт, деменцию, энцефалит, потерю памяти, депрессию, потерю исполнительного функционирования, брадикинезию, оцепенелость и мозжечковые симптомы.

[00145] В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается уменьшение симптома ALS при введении антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых

вариантах осуществления у пациента наблюдается снижение выраженности симптома ALSР, например, на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, при введении антитела к TREM2 «Ab-1», например, по сравнению с выраженностью симптома в отсутствие введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00146] В некоторых вариантах осуществления у пациента осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций непосредственно перед, во время или после введения антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций непосредственно перед, во время или после введения первой дозы антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций непосредственно перед, во время или после введения второй дозы антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций непосредственно перед, во время или после введения третьей дозы антитела к TREM2 «Ab-1». В некоторых вариантах осуществления у пациента не осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, где пациент является гиперчувствительным к анестетику или производным, используемым во время сбора СМЖ, или любому лекарственному препарату, используемому для подготовки области люмбальной пункции. В некоторых вариантах осуществления у пациента не осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, где пациент ранее подвергался сбору СМЖ в течение 30 дней до введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00147] В некоторых вариантах осуществления у пациента не осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, где у пациента в анамнезе имеются деформации позвоночника, большая операция на поясничном отделе позвоночника, клинически значимая боль в спине, клинически значимые не соответствующие норме рентгеновские снимки и/или повреждение.

[00148] В некоторых вариантах осуществления у пациента не осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, где у пациента имеется текущая кожная инфекция в месте введения люмбальной пункции.

[00149] В некоторых вариантах осуществления у пациента не осуществляют сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, где у пациента имеются клинически значимые значения коагулограммы, выходящие за пределы нормального эталонного диапазона (протромбиновое время/международное нормализованное отношение, частичное тромбопластиновое время) непосредственно перед введением или во время введения антитела к TREM2 «Ab-1».

[00150] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSР) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 60 мг/кг, приблизительно 50 мг/кг, приблизительно 40 мг/кг, приблизительно 30 мг/кг,





приблизительно 20 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг или приблизительно 1 мг/кг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 5 минут.

[00161] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1 грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 60 минут.

[00162] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1 грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 50 минут.

[00163] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1 грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 45 минут.

[00164] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1 грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 40 минут.

[00165] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1



грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 10 минут.

[00171] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение указанному пациенту антитела к TREM2 «Ab-1» посредством в/в инфузии в дозе приблизительно 4,2 грамма, приблизительно 3,5 грамма, приблизительно 2,8 грамма, приблизительно 2,1 грамма, приблизительно 1,4 грамма, приблизительно 700 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 140 мг или приблизительно 70 мг, где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 5 минут.

[00172] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения уровня sTREM2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления уровень sTREM2 оценивают до введения VGL101. В некоторых вариантах осуществления уровень sTREM2 представляет собой уровень в спинномозговой жидкости (СМЖ). В некоторых вариантах осуществления уровень sTREM2 снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80, приблизительно 90% или приблизительно 100%.

[00173] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

[00174] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления уровень sCSF1R оценивают до введения VGL101. В некоторых вариантах осуществления уровень sCSF1R представляет собой уровень в спинномозговой жидкости (СМЖ). В некоторых вариантах осуществления уровень sCSF1R снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80, приблизительно 90% или приблизительно 100%.

[00175] В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

[00176] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ взаимодействия с TREM2 или агонизма TREM2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

#### ***Жидкие составы***

[00177] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 «Ab-1» и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, буфер) и/или носитель (например, воду). Количество антитела к TREM2 «Ab-1» в жидких составах согласно настоящему изобретению является таким, что оно является эффективным для измеримого ингибирования TREM2 или его мутанта у пациента. В отдельных вариантах осуществления жидкий состав согласно настоящему изобретению разработан для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению разработана для парентерального (например, внутривенного) введения пациенту.

[00178] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации от приблизительно 50 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации от

приблизительно 70 мг/мл до приблизительно 230 мг/мл, от приблизительно 90 мг/мл до приблизительно 210 мг/мл, от приблизительно 100 мг/мл до приблизительно 200 мг/мл, от приблизительно 120 мг/мл до приблизительно 180 мг/мл, от приблизительно 120 мг/мл до приблизительно 160 мг/мл или от приблизительно 130 мг/мл до приблизительно 150 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 80 мг/мл, приблизительно 90 мг/мл, приблизительно 100 мг/мл, приблизительно 110 мг/мл, приблизительно 120 мг/мл, приблизительно 130 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 150 мг/мл, приблизительно 160 мг/мл, приблизительно 170 мг/мл, приблизительно 180 мг/мл, приблизительно 190 мг/мл или приблизительно 200 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 135 мг/мл, приблизительно 136 мг/мл, приблизительно 137 мг/мл, приблизительно 138 мг/мл, приблизительно 139 мг/мл, приблизительно 140 мг/мл, приблизительно 141 мг/мл, приблизительно 142 мг/мл, приблизительно 143 мг/мл, приблизительно 144 мг/мл или приблизительно 145 мг/мл.

[00179] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия в концентрации от приблизительно 5 мМ до приблизительно 25 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия в концентрации от приблизительно 6 мМ до приблизительно 24 мМ, от приблизительно 7 мМ до приблизительно 23 мМ, от приблизительно 8 мМ до приблизительно 22 мМ, от приблизительно 9 мМ до приблизительно 21 мМ, от приблизительно 10 мМ до приблизительно 20 мМ, от приблизительно 11 мМ до приблизительно 19 мМ, от приблизительно 12 мМ до приблизительно 18 мМ, от приблизительно 13 мМ до приблизительно 17 мМ или от приблизительно 14 мМ до приблизительно 16 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия в концентрации приблизительно 10 мМ, приблизительно 11 мМ, приблизительно 12 мМ, приблизительно 13 мМ, приблизительно 14 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 16 мМ, приблизительно 17 мМ, приблизительно 18 мМ, приблизительно 19 мМ или приблизительно 20 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия в концентрации приблизительно 14,5 мМ, приблизительно 14,6 мМ, приблизительно 14,7 мМ, приблизительно 14,8 мМ, приблизительно 14,9 мМ, приблизительно 15 мМ, приблизительно 15,1 мМ, приблизительно 15,2 мМ, приблизительно 15,3 мМ, приблизительно 15,4 мМ или приблизительно 15,5 мМ.

[00180] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 4% до приблизительно 14% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах

осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу в концентрации от приблизительно 5% до приблизительно 13%, от приблизительно 6% до приблизительно 12%, от приблизительно 7% до приблизительно 11% или от приблизительно 8% до приблизительно 10% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу в концентрации приблизительно 5%, приблизительно 6%, приблизительно 7%, приблизительно 8%, приблизительно 9%, приблизительно 10%, приблизительно 11% или приблизительно 12% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу в концентрации приблизительно 8,5%, приблизительно 8,6%, приблизительно 8,7%, приблизительно 8,8%, приблизительно 8,9%, приблизительно 9%, приблизительно 9,1%, приблизительно 9,2%, приблизительно 9,3%, приблизительно 9,4% или приблизительно 9,5% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.

[00181] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80 в концентрации от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,015% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80 в концентрации от приблизительно 0,006% до приблизительно 0,014%, от приблизительно 0,007% до приблизительно 0,013%, от приблизительно 0,008% до приблизительно 0,012% или от приблизительно 0,009% до приблизительно 0,011% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,005%, приблизительно 0,006%, приблизительно 0,007%, приблизительно 0,008%, приблизительно 0,009%, приблизительно 0,01%, приблизительно 0,011%, приблизительно 0,012%, приблизительно 0,013%, приблизительно 0,014% или приблизительно 0,015% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.

[00182] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению находится при pH от приблизительно 4,4 до приблизительно 6,0. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению находится при pH от приблизительно 4,4 до приблизительно 6,0, от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 4,6 до приблизительно 5,8, от приблизительно 4,7 до приблизительно 5,7, от приблизительно 4,8 до приблизительно 5,6, от приблизительно 4,9 до приблизительно 5,5, от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4 или от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,3. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению находится при приблизительно pH 4,8, приблизительно pH 4,9, приблизительно pH 5,0, приблизительно pH 5,1, приблизительно pH 5,2, приблизительно pH 5,3, приблизительно pH 5,4, приблизительно pH 5,5 или приблизительно pH 5,6. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению находится при приблизительно pH 5,16, приблизительно pH 5,17,

приблизительно рН 5,18, приблизительно рН 5,19, приблизительно рН 5,20, приблизительно рН 5,21, приблизительно рН 5,22, приблизительно рН 5,23 или приблизительно рН 5,24.

[00183] В отдельных вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 140 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит ацетат натрия в концентрации приблизительно 15 мМ. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит сахарозу в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению содержит полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно изобретению находится при приблизительно рН 5,2.

[00184] В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен жидкий состав, содержащий:

антитело к TREM2 «Ab-1» в концентрации приблизительно 140 мг/мл;

ацетат натрия в концентрации приблизительно 15 мМ;

сахарозу в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема жидкого состава;

полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава; и

находящийся при приблизительно рН 5,2.

[00185] Жидкий состав согласно настоящему изобретению может быть введен парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации (внутривенно, внутримышечно, подкожно и т. п.) в виде жидкого состава или с помощью подходящих устройств для доставки или имплантатов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные средства.

[00186] При необходимости жидкий состав может также включать солюбилизирующее средство. Компоненты состава могут быть представлены либо по отдельности, либо смешаны вместе в стандартной лекарственной форме, например, в виде сухого лиофилизованного порошка (который может быть восстановлен перед применением с помощью носителя, такого как физиологический раствор) или концентрированного раствора в герметично запечатанном контейнере, таком как ампула или пакетик, на которых указано количество активного средства. Если композиция предназначена для введения путем инфузии, она может быть расфасована в инфузионную бутылку или пакет, содержащие стерильную воду фармацевтической степени чистоты или физиологический раствор. Если состав вводят путем инъекции, может быть обеспечена ампула со стерильной водой или физиологическим раствором, чтобы ингредиенты можно было смешать перед инъекцией.

[00187] Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную

среду, содержащую, например, воду, этанол, один или более многоатомных спиртов (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), масла, такие как растительные масла (например, арахисовое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и т. д.) и их комбинации. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические средства, например, сахара или хлорид натрия. В предпочтительных аспектах в жидкий состав согласно настоящему изобретению добавляют воду.

[00188] Растворы и дисперсии активных соединений в виде свободной кислоты или основания или их фармакологически приемлемых солей могут быть получены в воде или другом растворителе или диспергирующей среде, подходящим образом смешаны с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, включая, не ограничиваясь перечисленным, буферы, поверхностно-активные вещества, диспергирующие средства, эмульгаторы, модификаторы вязкости и их комбинацию.

[00189] Подходящие поверхностно-активные вещества могут представлять собой анионные, катионные, амфотерные или неионогенные поверхностно-активные средства. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, поверхностно-активные вещества, которые содержат карбоксилат-, сульфонат- и сульфат-ионы. Примеры анионных поверхностно-активных веществ включают длинноцепочечные алкилсульфонаты и алкиларилсульфонаты натрия, калия, аммония, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как додецилбензолсульфонат натрия; диалкилсульфосукцинаты натрия, такие как бис-(2-этилтиоксил)сульфосукцинат натрия; и алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия. Катионные поверхностно-активные вещества включают, не ограничиваясь перечисленным, соединения четвертичного аммония, такие как хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид цетримония, хлорид стеарилдиметилбензиламмония, полиоксиэтилен и амин кокосовых орехов. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ включают моностеарат этиленгликоля, миристант пропиленгликоля, моностеарат глицерина, стеарат глицерина, полиглицерил-4-олеат, ацилированный сорбит, ацилированную сахарозу, PEG-150 лаурат, PEG-400 монолаурат, полиоксиэтиленмонолаурат, полисорбаты, октилфениловый эфир полиоксиэтилена, цетиловый эфир PEG-1000, тридециловый эфир полиоксиэтилена, бутиловый эфир полипропиленгликоля, Poloxamer® 401, стеароилмоноизопропаноламид и полиоксиэтилен гидрогенизированный талловый амид. Примеры амфотерных поверхностно-активных веществ включают N-додецил-бета-аланин натрия, N-лаурил-β-иминодипропионат натрия, миристоамфоацетат, лаурилбетаин и лаурилсульфобетаин. Состав может содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, не ограничиваясь перечисленным, парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и тимеросал. Состав может также содержать антиоксидант для предотвращения

деградации активного средства (средств).

[00190] Водорастворимые полимеры часто применяют в составах для парентерального введения. Подходящие водорастворимые полимеры включают, не ограничиваясь перечисленным, поливинилпирролидон, декстран, карбоксиметилцеллюлозу и полиэтиленгликоль.

[00191] Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем включения активных соединений в требуемом количестве в соответствующий растворитель или дисперсионную среду с одним или более из вспомогательных веществ, перечисленных выше, при необходимости с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительными способами получения являются методики вакуумной сушки и сублимационной сушки, которые приводят к получению порошка активного ингредиента вместе с любым дополнительным требуемым ингредиентом из его раствора, предварительно подвергнутого стерилизующей фильтрации. Порошки могут быть получены таким образом, что частицы являются пористыми по природе, что может увеличить растворение частиц. Способы получения пористых частиц хорошо известны из уровня техники.

[00192] В некоторых вариантах осуществления жидкий состав согласно настоящему изобретению смешивают со средой-носителем для в/в инфузии. В некоторых вариантах осуществления жидкий состав смешивают с инъекционной средой, такой как физиологический раствор (0,9% хлорида натрия), 5% декстрозы (D5W) и лактированный раствор Рингера. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена жидкая фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания жидкого состава согласно изобретению с водой с последующим разбавлением физиологическим раствором или 5% декстрозой. В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию для в/в введения разбавляют в пакете для в/в введения, содержащем физиологический раствор или 5% декстрозу. В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию в пакете для в/в введения с физиологическим раствором или 5% декстрозой хранят при комнатной температуре (приблизительно 20-25 °C) в течение не более приблизительно 4 часов перед в/в введением. В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию в пакете для в/в введения с физиологическим раствором или 5% декстрозой хранят в охлажденном (приблизительно 2-8 °C) состоянии в течение не более приблизительно 20 часов перед в/в введением. В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию в пакете для в/в введения с физиологическим раствором или 5% декстрозой хранят в охлажденном (приблизительно 2-8 °C) состоянии в течение не более приблизительно 20 часов с последующим хранением при комнатной температуре

(приблизительно 20-25 °С) в течение не более приблизительно 4 часов перед в/в введением.

[00193] Также следует понимать, что конкретная дозировка и режим лечения у любого отдельно взятого пациента могут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и выбор лечащего врача, а также тяжесть конкретного заболевания, лечение которого осуществляют.

### **ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ**

[00194] Настоящее изобретение дополнительно представлено в виде неограничивающего перечня пронумерованных вариантов осуществления.

1. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг.

2. Способ согласно варианту осуществления 1, где антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 2; CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 3; и CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 4, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 6; CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 7; и CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 8.

3. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где антитело к TREM2 содержит переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 5.

4. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где антитело к TREM2 представляет собой IgG, необязательно IgG<sub>1</sub>.

5. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где антитело к TREM2 содержит константную область легкой каппа-цепи.

6. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где антитело к TREM2 представляет собой IgG<sub>1</sub>, содержащий вариантную константную область, имеющую одну или более мутаций, выбранных из R292C, N297G, V302C, D356E или L358M в соответствии с нумерацией EU.

7. Способ согласно любому из предшествующих вариантов осуществления, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10.

8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2.
9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2.
10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2.
11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2.
12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 10-60 мг/кг антитела к TREM2.
13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.
14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.
15. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.
16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в две недели.
17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в месяц.
18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку посредством в/в инфузии.
19. Способ согласно варианту осуществления 18, где продолжительность в/в инфузии антитела к TREM2 составляет 1-4 часа, например, приблизительно 4 часа, 3 часа, 2 часа, приблизительно 60 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 30 минут.
20. Жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 VGL101 в концентрации приблизительно 140 мг/мл, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или носитель.
21. Жидкий состав согласно варианту осуществления 20, дополнительно содержащий ацетат натрия в концентрации приблизительно 15 мМ.
22. Жидкий состав согласно варианту осуществления 20 или 21, дополнительно содержащий сахарозу в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.
23. Жидкий состав согласно любому из вариантов осуществления 20-22, дополнительно содержащий полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.
24. Жидкий состав согласно любому из вариантов осуществления 20-23, где жидкий состав находится при приблизительно pH 5,2.

25. Жидкий состав, находящийся при приблизительно pH 5,2, содержащий:  
антитело к TREM2 VGL101 в концентрации приблизительно 140 мг/мл;  
ацетат натрия в концентрации приблизительно 15 мМ;  
сахарозу в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема жидкого состава; и

полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.

26. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава согласно любому из вариантов осуществления 20-25.

27. Способ согласно варианту осуществления 26, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2 VGL101.

28. Способ согласно варианту осуществления 26, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2 VGL101.

29. Способ согласно варианту осуществления 26, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2 VGL101.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-29, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку один раз в неделю.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-29, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в две недели.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-29, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в месяц.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26-32, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку посредством в/в инфузии.

34. Способ согласно варианту осуществления 33, где продолжительность в/в инфузии антитела к TREM2 VGL101 составляет приблизительно 60 минут.

35. Способ снижения уровня sTREM2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг.

36. Способ согласно варианту осуществления 35, где уровень sTREM2 оценивают до введения VGL101.

37. Способ согласно варианту осуществления 35 или 36, где уровень sTREM2 представляет собой уровень в спинномозговой жидкости (СМЖ).

38. Способ согласно варианту осуществления 35 или 36, где уровень sTREM2 представляет собой уровень в сыворотке крови.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-38, где уровень sTREM2 снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%,

приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80, приблизительно 90% или приблизительно 100%.

40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2.

41. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2.

42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2.

43. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2.

44. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 10-60 мг/кг антитела к TREM2.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-46, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-46, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в две недели.

49. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-46, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в месяц.

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-49, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку посредством в/в инфузии.

51. Способ согласно варианту осуществления 50, где продолжительность в/в инфузии антитела к TREM2 VGL101 составляет приблизительно 60 минут.

52. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг.

53. Способ согласно варианту осуществления 52, где уровень sCSF1R оценивают до введения VGL101.

54. Способ согласно варианту осуществления 52 или 53, где уровень sCSF1R представляет собой уровень в спинномозговой жидкости (СМЖ).

55. Способ согласно варианту осуществления 52 или 53, где уровень sCSF1R представляет собой уровень в сыворотке крови.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-55, где уровень sCSF1R снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80, приблизительно 90% или приблизительно 100%.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2.

58. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2.

59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2.

60. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2.

61. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 10-60 мг/кг антитела к TREM2.

62. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

63. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-56, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.

64. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-63, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

65. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-63, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в две недели.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-63, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в месяц.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 52-66, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку посредством в/в инфузии.

68. Способ согласно варианту осуществления 67, где продолжительность в/в инфузии антитела к TREM2 VGL101 составляет приблизительно 60 минут.

69. Способ взаимодействия с TREM2 или агонизма TREM2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе

приблизительно 1-100 мг/кг.

70. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение субъекту дозы приблизительно 1-75 мг/кг антитела к TREM2.

71. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2.

72. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-50 мг/кг антитела к TREM2.

73. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-40 мг/кг антитела к TREM2.

74. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 10-60 мг/кг антитела к TREM2.

75. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

76. Способ согласно варианту осуществления 69, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.

77. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-76, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю.

78. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-76, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в две недели.

79. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-76, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в месяц.

80. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-79, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку посредством в/в инфузии.

81. Способ согласно варианту осуществления 80, где продолжительность в/в инфузии антитела к TREM2 VGL101 составляет приблизительно 60 минут.

82. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 20 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

83. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 30 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую

цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

84. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSР) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 40 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

85. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSР) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 50 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

86. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSР) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 60 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

87. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 20 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

88. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 30 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где

способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

89. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 40 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

90. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 50 мг/кг, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 указанному пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

91. Способ снижения уровня sCSF1R у субъекта, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10, и где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в 28 дней посредством в/в инфузии.

### **ПРИМЕРЫ**

[00195] Антитела к TREM2, такие как «Ab-1», могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники, например, как описано в WO2018/195506A1, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

### **[00196] ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ**

λz: Константа скорости терминальной элиминации

НЯ: Нежелательное явление

ЩФ: Р Щелочная фосфатаза

ALSP: Аксональные сфероиды и пигментированная глия

АЛТ: Аланинаминотрансфераза

АРОЕ: Аполипопротеин Е

АСТ: Аспаратаминотрансфераза

AUC<sub>0-inf</sub>: Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени от момента до введения дозы (время 0), экстраполированная на бесконечное время (AUC<sub>last</sub>+C<sub>last</sub>/λz)

AUC<sub>0-last</sub>: Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени от момента до введения дозы (время 0) до времени последней поддающейся количественному определению концентрации (t<sub>last</sub>)

AUC<sub>tau</sub>: Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени на протяжении интервала введения доз

AUMC: Площадь под кривой первого момента

ИМТ: Индекс массы тела

CCL2: Хемокиновый лиганд 2

CFR: Свод федеральных нормативных актов

CL: Общий клиренс организма

C<sub>max</sub>: Максимальная концентрация в сыворотке крови/спинномозговой жидкости

ЦНС: Центральная нервная система

COVID-19: Коронавирусная инфекция 2019 года

СМЖ: Спинномозговая жидкость

CSF1R: Рецептор колониестимулирующего фактора-1

CTR: Отчет о клиническом исследовании

C-SSRS: Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета

C<sub>trough</sub>: Концентрация до введения дозы

CV%: Коэффициент вариации, %

ЭКГ: Электрокардиограмма

eCRF: Электронная индивидуальная регистрационная карта

ER: Отделение экстренной медицинской помощи

EOS: Окончание исследования

FDA: Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США

ФИН: Впервые проводящийся у человека

ФСГ: Фолликулостимулирующий гормон

GCP: Надлежащая клиническая практика

GLP: Надлежащая лабораторная практика

HBsAg: Поверхностный антиген вируса гепатита В

ВИЧ: Вирус иммунодефицита человека

ТГСК: Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

IB: Брошюра исследователя

ФИС: Форма информированного согласия

ICH: Международный совет по гармонизации  
IL: Интерлейкин  
IMP: Экспериментальный лекарственный препарат  
IND: Новое экспериментальное лекарственное средство  
IP-10: Интерферон-гамма-индуцированный белок 10 кДа  
IRB: Экспертный совет медицинского учреждения  
В/в: Внутривенно  
MAD: Многократная нарастающая доза  
MCP-1: Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1  
MDM: Макрофаг моноцитарного происхождения  
MedDRA: Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности  
MRT: Среднее время удержания  
N: Количество наблюдений  
NfL: Легкие цепи нейрофиламентов  
NHP: Приматы, отличные от человека  
NOAEL: Уровень, не вызывающий видимых отрицательных эффектов  
ПЦР: Полимеразная цепная реакция  
ФД: Фармакодинамика  
ГИ: Главный исследователь  
ФК: Фармакокинетика  
РТ: Предпочтительный термин  
1р/7д: один раз в 7 дней  
ЧДД: Частота дыхательных движений  
RoAUC0-tau: Коэффициент накопления, AUC0-tau (последняя доза), деленная на AUC0-tau (первая доза)  
RoCmax: Коэффициент накопления, Cmax при последней дозе, деленная на Cmax в день 1.  
ОТ-ПЦР: Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией  
SAD: Однократная нарастающая доза  
СНЯ: Серьезное нежелательное явление  
SAP: План статистического анализа  
SARS-CoV-2: Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома  
SD: Стандартное отклонение  
SID: Идентификация пациента  
SM: Предел безопасности  
SOP: Стандартная операционная процедура

SRC: Комитет по вопросам безопасности

$t_{1/2}$ : Конечный период полувыведения

$T_{max}$ : Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови/спинномозговой жидкости

TREM2: Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-2

$V_{ss}$ : Объем распределения в равновесном состоянии

$V_z$ : Объем распределения

ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения

WOCBP: Женщины, способные к деторождению

**Пример 1. Впервые проводящееся у человека рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы 1 с однократными и многократными нарастающими внутривенными дозами для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики антитела к TREM2 «Ab-1» у здоровых взрослых**

### **1. Цели:**

#### **Первичная:**

Определить безопасность и переносимость однократных и многократных нарастающих внутривенных (в/в) доз антитела к TREM2 «Ab-1» у здоровых взрослых участников

#### **Вторичные:**

Охарактеризовать фармакокинетику (ФК) в сыворотке крови однократной и многократной в/в доз антитела к TREM2 «Ab-1» у здоровых взрослых участников

Оценить иммуногенность однократных и многократных нарастающих в/в доз антитела к TREM2 «Ab-1» у здоровых взрослых участников

Оценить ФК антитела к TREM2 «Ab-1» в спинномозговой жидкости (СМЖ) после однократных доз и многократных доз.

#### **Поисковые:**

Изучить фармакодинамические (ФД) биомаркеры в сыворотке крови и СМЖ, которые могут прояснить механизм действия антитела к TREM2 «Ab-1» для дальнейшей разработки

Изучить, обеспечивает ли генотип апополипротеина Е4 дифференциальный ответ на антитело к TREM2 «Ab-1»

Определить безопасность и переносимость однократной нарастающей в/в дозы антитела к TREM2 «Ab-1» у здоровых взрослых участников-японцев

Охарактеризовать ФК однократной дозы антитела к TREM2 «Ab-1» в/в у здоровых взрослых участников-японцев.

### **2. Дизайн:**

[00205] Это состоящее из 2 частей, впервые проводящееся у человека (ФН), фазы 1, рандомизированное, одноцентровое, двойное слепое (открытое для спонсора), плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы для оценки безопасности,

переносимости, иммуногенности, ФК и ФД антитела к TREM2 «Ab-1», вводимого в/в здоровым взрослым участникам.

[00206] Часть А представляет собой исследование однократной нарастающей дозы (SAD) с участием примерно 40 здоровых взрослых участников. Исследование включает 5 когорт (когорты с 1А по 5А). В части А оцениваются однократные дозы антитела к TREM2 «Ab-1», вводимые посредством в/в инфузии на протяжении 60 минут при 5 различных уровнях дозы. Дозы для когорт с 1А по 5А составляют 1, 3, 10, 20 и 40 мг/кг; дозы могут быть скорректированы на основании текущих оценок. Существует возможность включения двух дополнительных необязательных когорт (когорты 6А и 7А), где когорты 6А получает дозу ниже максимально допустимого воздействия 60 мг/кг, а когорты 7А представляет собой когорту японцев. Дозы во время этой части исследования определяются спонсором по мере выполнения исследования. Оценивают данные по безопасности, ФК и ФД.

(а) Сигнальное дозирование запланировано для всех когорт SAD. Первых 2 участников в каждой когорте рандомизируют и вводят исследуемый препарат таким образом, что 1 участник получает антитело к TREM2 «Ab-1», а 1 участник получает плацебо. Остальные 6 здоровых взрослых участников рандомизируют в соотношении 5:1 (антитело к TREM2 «Ab-1»:плацебо). 6 оставшимся участникам в когорте не вводят исследуемый препарат до тех пор, пока исследователь не проанализировал данные по безопасности в течение периода до 48 часов после введения дозы для первых 2 участников в каждой когорте. Когорты тестируют последовательно с повышением дозы, при этом доступные данные ФК/ФД и по меньшей мере 7 дней данных по безопасности анализируют перед повышением дозы до следующей когорты. По меньшей мере 6 участников должны достичь по меньшей мере 7 дней после введения последней дозы на когорту, чтобы инициировать проверку безопасности для повышения дозы; участников, которые досрочно прекращают исследование или выбывают из него, заменяют по усмотрению спонсора.

(b) (Необязательно) Для 36-часового непрерывного сбора образцов СМЖ участников из когорт с 2А по 5А и необязательной когорты 6А готовят с помощью постоянного катетера, имплантированного в люмбальное субарахноидальное пространство. Временные точки для сбора СМЖ соответствуют временным точкам ФК.

(с) Общая продолжительность исследования для каждого участника составляет примерно 113 дней, включая период времени для скрининга, госпитализации (день -2) и оценок исходного состояния до 28 дней, период лечения 1 день и период последующего наблюдения 84 дня после визита в день 1 и до визита окончания исследования (EOS).

[00207] Часть В представляет собой исследование многократной нарастающей дозы (MAD) с участием примерно 16 здоровых взрослых участников. Для части В исследования запланированы две когорты (когорты 1В и 2В). В когорты 1В и 2В рандомизируют 8 здоровых взрослых участников для получения трех в/в введений либо антитела к TREM2 «Ab-1», либо плацебо в соотношении 6:2 во время исследования.

Введение дозы антитела к TREM2 «Ab-1» или плацебо в части В осуществляют раз в 28 дней, при условии, что для достижения равновесного состояния необходимо в общей сложности 3 инфузии. Параллельно с когортой 2В может быть включена необязательная когорта 3В, включающая 6 участников, все из которых получают в/в введения антитела к TREM2 «Ab-1» (в дозе, выбранной для когорты 2В, или более низкой). У участников в когорте 3В осуществляют продленный сбор СМЖ посредством люмбальных пункций в день 1 (до введения дозы), день 58/59, день 64 (госпитализация в день 63), день 85 (госпитализация в день 84) и день 103 (госпитализация в день 102). Существует вариант включения дополнительной когорты (когорта 4В), в которой 8 участников получают в/в введения либо антитела к TREM2 «Ab-1», либо плацебо в соотношении 6:2 (60 мг/кг). Дозы во время этой части исследования определяются по мере выполнения исследования. Оценивают данные по безопасности, ФК и ФД.

(а) Сигнальное дозирование не будет использоваться для части В исследования. Ранее было показано, что уровень воздействия, предусмотренный в MAD, является безопасным и хорошо переносимым у здоровых взрослых участников в виде однократной дозы в части А. Когорты тестируют последовательно с повышением дозы, при этом доступные данные ФК/ФД и по меньшей мере 7 дней данных по безопасности после последней дозы исследуемого препарата анализируют перед повышением дозы до следующей когорты. По меньшей мере 6 участников должны достичь по меньшей мере 7 дней после введения последней дозы на когорту, чтобы инициировать проверку безопасности для повышения дозы; участников, которые досрочно прекращают исследование или выбывают из него, заменяют по усмотрению спонсора.

(b) Для сбора образцов СМЖ у участников из всех когорт выполняют люмбальные пункции в день 1 (забор СМЖ до введения дозы) и день 58/59 (от 24 часов до 48 часов после введения 3-й дозы). У участников в когорте 3В осуществляют продленный сбор СМЖ посредством люмбальных пункций, как описано выше.

(c) Общая продолжительность исследования для каждого участника составляет примерно 169 дней, включая период времени для скрининга, госпитализации (день -2) и оценок исходного состояния до 28 дней, период лечения 57 дней и период последующего наблюдения 84 дня после визита для введения последней дозы (день 57) и до визита EOS.

#### **Количество участников**

[00208] В исследование включено примерно 54-96 здоровых взрослых участников.

[00209] Часть А: от 40 до 56 здоровых взрослых участников

Примерно 40 здоровых взрослых участников в 5 дозовых когортах. Еще 16 здоровых взрослых участников может быть включено в две дополнительные необязательные когорты. Эта цифра включает 8 участников-японцев в когорте 7А.

[00210] Часть В: от 16 до 30 здоровых взрослых участников

Примерно 16 здоровых взрослых участников в 2 дозовых когортах. Еще 14 здоровых взрослых участников может быть включено в две дополнительные необязательные когорты.

**Критерии включения:**

[00211] Участники, которые соответствуют следующим критериям, считаются подходящими для участия в клиническом исследовании:

1. Участник добровольно соглашается участвовать в этом исследовании и подписывает одобренную Экспертным советом медицинского учреждения (ЭСО) форму информированного согласия до проведения любой из процедур скринингового визита.

2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет включительно на момент скринингового визита.

3. Участники женского пола считаются соответствующими критериям включения в исследование, если они соответствуют Репродуктивным критериям включения.

4. Некурящие (или не употребляющие другой вид никотина/табака, включая пар), как определено с помощью анамнеза (отсутствие употребления никотина за последний год) и с отрицательным результатом анализа мочи на котинин во время скринингового визита и/или госпитализации (день -2).

5. Индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 30,0 кг/м<sup>2</sup> включительно во время скринингового визита.

6. Считаются здоровыми по мнению главного исследователя (ГИ), что определяют с помощью медицинского осмотра до исследования (медицинский анамнез, физикальное обследование, основные показатели жизнедеятельности, электрокардиограмма в 12 отведениях [ЭКГ] и клинические лабораторные исследования).

7. Во время скринингового визита и госпитализации (день -2) оценивают основные показатели жизнедеятельности (систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту пульса). Если основные показатели жизнедеятельности выходят за пределы допустимого диапазона (во время скринингового визита и при госпитализации [день -2]), исследователь может получить два дополнительных набора основных показателей жизнедеятельности. Если основные показатели жизнедеятельности выходят за пределы допустимого диапазона при каждой из этих 3 последовательных оценок и считаются клинически значимыми по мнению исследователя, участник не соответствует критериям включения в исследование.

8. Следующее применимо к участникам-японцам в необязательной когорте 7A: Чтобы соответствовать критериям участников-японцев, участник должен соответствовать следующим критериям:

Японское этническое происхождение в первом поколении:

Рожден в Японии

Родители и бабушки и дедушки этнически являются японцами и рождены в Японии

Образ жизни не претерпел значительных изменений с момента покидания Японии.

< 10 лет за пределами Японии

**Критерии исключения**

[00212] Участники, которые соответствуют одному или более из следующих

критериев, не считаются подходящими для участия в клиническом исследовании:

1. Участник имеет клинически значимую историю или признаки сердечно-сосудистого, респираторного, печеночного, почечного, желудочно-кишечного, эндокринного, неврологического, иммунологического или психиатрического расстройства (расстройств), как определено ГИ или уполномоченным лицом.

2. Участнику вводили средство терапии на основе моноклональных антител в течение 120 дней до госпитализации (день -2).

3. У участника имеется любое сопутствующее заболевание или состояние, которое, по мнению ГИ, делает участника непригодным для участия в клиническом исследовании.

4. Наличие в анамнезе участника злоупотребления алкоголем и/или употребления запрещенных наркотиков в течение 2 лет до включения в исследование.

5. Участник имеет положительный результат анализа на поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), антитело к вирусу гепатита С или антитело к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ).

6. Участник имеет положительный результат анализа мочи на этанол во время скринингового визита или госпитализации (день -2).

7. Участник имеет положительные результаты анализов мочи на наркотики (например, кокаин, амфетамины, барбитураты, опиаты, бензодиазепины и каннабиноиды) и котинин во время скринингового визита или госпитализации (день -2).

8. Участники женского пола кормят ребенка грудью или участницы женского пола с положительным результатом анализа сыворотки крови на беременность во время скринингового визита или госпитализации (день -2).

9. Участник сдавал кровь (> 500 мл) или кровепродукты в течение 2 месяцев (56 дней) до госпитализации (день -2).

10. Участнику вводили экспериментальный препарат в течение 30 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до госпитализации (день -2).

11. У участника в анамнезе имеется гиперчувствительность к исследуемому препарату, другим терапевтическим моноклональным антителам или к любому из вспомогательных веществ или к лекарственным препаратам со схожими химическими структурами.

12. Участник не может понять требования протокола, инструкции и ограничения, связанные с исследованием, характер, объем и возможные последствия клинического исследования.

13. Маловероятно, что участник будет соблюдать требования протокола, инструкции и ограничения, связанные с исследованием, например, нежелание сотрудничать, невозможность прийти на визиты последующего наблюдения и малая вероятность завершить клиническое исследование.

14. Участник ранее был включен в это клиническое исследование.

15. Уязвимые участники, определяемые как лица, на чье желание принять участие в клиническом исследовании в качестве добровольцев может чрезмерно влиять ожидание,

независимо от того, обосновано оно или нет, пользы, связанной с участием, или репрессивного ответа со стороны старших членов иерархии в случае отказа от участия (например, лица, находящиеся под стражей, несовершеннолетние и те, кто не может дать согласие).

16. Участник имеет положительный результат анализа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) до госпитализации (день -2).

17. У участника имеются клинические проявления и симптомы, соответствующие инфекции, вызванной SARS-CoV-2, например, лихорадка, сухой кашель, затрудненное дыхание, боль в горле, общая слабость или лабораторно подтвержденная острая инфекция, вызванная SARS-CoV-2.

18. Участник, у которого наблюдалось тяжелое течение коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19; экстракорпоральная мембранная оксигенация, искусственная вентиляция легких, пребывание в отделении интенсивной терапии).

19. Участник имел недавний (в течение 14 дней до госпитализации [день -2] в клиническое отделение) контакт с кем-либо, имеющим симптомы COVID-19 или имеющим положительный результат анализа на SARS-CoV-2.

20. Участник недавно (в течение 14 дней до госпитализации [день -2] в клиническое отделение) посетил медицинское учреждение, где проходят лечение пациенты с COVID-19.

21. Участник получил окончательную дозу вакцины против COVID-19 в течение 14 дней до поступления в клиническое отделение (т. е. он должен был завершить свою вакцинацию за по меньшей мере 14 дней до госпитализации).

#### **Критерии исключения для участников исследования СМЖ:**

Участники, которые соответствуют одному или более из следующих критериев, не считаются подходящими для рассмотрения на предмет оценки СМЖ:

22. Гиперчувствительность к анестетику или производным, используемым во время сбора СМЖ, или любому лекарственному препарату, используемому для подготовки области люмбальной пункции.

23. Предыдущий сбор СМЖ в течение 30 дней до госпитализации (день -2) в клиническое отделение.

24. Наличие в анамнезе деформаций позвоночника, большой операции на поясничном отделе позвоночника, клинически значимой боли в спине, клинически значимых не соответствующих норме рентгеновских снимков и/или повреждения, которые, по мнению исследователя, препятствовали бы участию участника или сбору СМЖ во время исследования.

25. Текущая кожная инфекция в месте введения люмбальной пункции.

26. Клинически значимые значения коагулограммы, выходящие за пределы нормального эталонного диапазона (протромбиновое время/международное нормализованное отношение, частичное тромбопластиновое время) при скрининге.

**Критерии оценки:**

[00213] Основная конечная точка:

Безопасность и переносимость антитела к TREM2 «Ab-1», оцениваемые по нежелательным явлениям (НЯ), клиническим лабораторным исследованиям и измерениям основных показателей жизнедеятельности.

[00214] Вторичные конечные точки:

ФК параметры однократной дозы и многократных доз антитела к TREM2 «Ab-1» в сыворотке крови: например, площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени от момента до введения дозы (время 0) до времени последней поддающейся количественному определению концентрации (tlast) (AUC0-last), площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени от момента до введения дозы (время 0), экстраполированная на бесконечное время (AUClast+Clast/ $\lambda_z$ ) (AUC0-inf), максимальная концентрация в сыворотке крови/спинномозговой жидкости (Cmax), время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови/спинномозговой жидкости (Tmax), конечный период полувыведения (t1/2), общий клиренс организма, объем распределения в равновесном состоянии, среднее время удержания, площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови или СМЖ от времени на протяжении интервала введения доз, концентрация до введения дозы, коэффициент накопления (Cmax при последней дозе, деленная на Cmax в день 1, и AUC0-tau [последняя доза], деленная на AUC0-tau [первая доза])

ФК параметры однократной дозы антитела к TREM2 «Ab-1» в СМЖ: например, Cmax, Tmax, AUC0-inf, AUC0-last,  $\lambda_z$ , t1/2 и концентрации в СМЖ антитела к TREM2 «Ab-1» в день 1 или после него и день 58/59 после введения многократных доз

Определение характеристик уровней антител к лекарственному средству после введения однократной и многократной доз антитела к TREM2 «Ab-1»

[00215] Поисквые конечные точки:

Изменение по сравнению с исходным уровнем поисковых биомаркеров ФД (например, биомаркеров растворимого триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках-2 [sTREM2], интерферон-гамма-индуцированного белка 10 кДа [IP-10], моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [MCP-1], рецептора колониестимулирующего фактора-1 [sCSF1R]) и легких цепей нейрофиламентов [NfL]) в СМЖ и сыворотке крови

Количество и доля участников-японцев, сообщающих о НЯ/серьезных нежелательных явлениях (СНЯ), в когортах, получающих однократную дозу

ФК параметры однократной дозы антитела к TREM2 «Ab-1» в сыворотке крови у участников-японцев

**Статистические методы:**

[00216] Замечания по размеру выборки

Этот размер выборки выбран на основании клинической оценки, а не на основании расчета статистической мощности. Формальные расчеты размера выборки не проводили.

Количество участников было выбрано на основании осуществимости и считается достаточным для достижения целей исследования.

[00217] Представление данных/описательная статистика

Все демографические данные, данные по безопасности и ФК/ФД перечислены и обобщены в табличном формате с использованием описательной статистики по когортам, этнической принадлежности и визитам/времени, в зависимости от обстоятельств. ФК данные (в сыворотке крови и СМЖ) также представлены графически в зависимости от обстоятельств. Количество и процентная доля НЯ представлены в виде таблицы по системно-органному классу и предпочтительному термину с разбивкой по когортам и этнической принадлежности.

**Промежуточные результаты:**

*Обзор*

[00218] На сегодняшний день в исследование было включено 82 здоровых добровольца, которые получали либо антитело к TREM2 «Ab-1» (n=68) в дозах 1, 3, 10, 20, 30 или 40 мг/кг, либо плацебо (n=14). Было обнаружено, что антитело к TREM2 «Ab-1» является безопасным и хорошо переносимым как в когортах с SAD, так и в когортах с MAD.

Все нежелательные явления (НЯ) были легкой степени тяжести, за исключением одного НЯ средней степени тяжести, и все НЯ разрешались без вмешательства. На сегодняшний день серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Антитело к TREM2 «Ab-1» продемонстрировало пропорциональную дозе ФК с благоприятным периодом полувыведения и проникновением в головной мозг.

Антитело к TREM2 «Ab-1» достигало дозозависимого устойчивого снижения уровней sTREM2 в спинномозговой жидкости (СМЖ), что является подтверждением взаимодействия с мишенью. Повторная доза 20 мг/кг была ассоциирована с устойчивым снижением уровней sTREM2 и снижение все еще наблюдалось через 28 дней после третьей и последней дозы. Антитело к TREM2 «Ab-1» представляет собой первое антитело, о котором сообщается, что оно демонстрирует устойчивость взаимодействия с TREM2 в клинических условиях.

Антитело к TREM2 «Ab-1» демонстрирует устойчивое повышение уровней sCSF1R в СМЖ после повторного введения дозы.

Повышение дозы продолжается в исследовании фазы 1 у здоровых добровольцев, и в Австралии получено разрешение на начало исследования с когортой 60 мг/кг.

[00219] В каждой когорте двойного слепого исследования 8 субъектов рандомизировали для получения однократной в/в дозы 1, 3, 10, 20, 30 или 40 мг/кг антитела к TREM2 «Ab-1» или плацебо в части SAD и 20 мг/кг антитела к TREM2 «Ab-1» или плацебо раз в 28 дней, в общей сложности три введения, в когорте MAD. Кроме того, немаскированная часть исследования проводится для сбора СМЖ. Предварительные данные по безопасности и переносимости доступны для одной когорты СМЖ SAD, получавшей однократные в/в дозы 3, 10 или 20 мг/кг VGL101, и одной когорты СМЖ

MAD, получавшей 20 мг/кг VGL101 раз в 28 дней, в общей сложности три введения лекарственного средства.

*Безопасность и переносимость*

[00220] Во всех когортах все НЯ были легкими, за исключением одного НЯ средней степени тяжести, и все НЯ разрешались без вмешательства. Не было зарегистрировано серьезных НЯ (СНЯ) или клинически значимых отклонений основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ или лабораторных параметров.

*Фармакокинетика (ФК) однократной нарастающей дозы*

На фигуре 1 показаны ФК данные в сыворотке крови для когорт SAD. Оценивали дозы до 30 мг/кг в течение 28 дней и дозы 1, 3, 10 и 20 мг/кг в течение 84 дней. Все доступные дозы до 30 мг/кг демонстрируют линейную и пропорциональную дозе ФК с низкой вариабельностью.

*Фармакокинетика (ФК) многократной нарастающей дозы*

[00221] На фигуре 2 показаны ФК данные в сыворотке крови для первой когорты MAD, в которой вводили 20 мг/кг антитела к TREM2 «Ab-1» раз в 28 дней, в общей сложности три инфузии. Данные свидетельствуют о периоде полувыведения примерно 27 дней, при этом равновесное состояние достигается между 3-й и 4-й дозами, что подтверждает ежемесячный режим дозирования.

[00222] Проникновение антитела к TREM2 «Ab-1» в головной мозг составляет 0,1-0,2%.

*Фармакодинамика*

[00223] На основании результатов доклинической работы было спрогнозировано снижение уровней растворимого TREM2 (sTREM2) - проксимального биомаркера взаимодействия с рецептором TREM2. На фигуре 3А показаны эффекты антитела к TREM2 «Ab-1» в отношении sTREM2 в СМЖ у 18 здоровых добровольцев, которым вводили однократные в/в дозы антитела к TREM2 «Ab-1», составлявшие 3, 10 и 20 мг/кг. Наблюдались дозозависимые снижения уровня sTREM2 по сравнению с исходным уровнем, при этом снижение уровня sTREM2 было статистически значимым через 2 недели после введения однократной дозы антитела к TREM2 «Ab-1», составлявшей 10 и 20 мг/кг.

[00224] На фигуре 3В показан эффект антитела к TREM2 «Ab-1» на sTREM2 после 3 в/в доз, составлявших 20 мг/кг, вводимых один раз в 28 дней. Уровни sTREM2 в СМЖ оценивали на исходном уровне (до введения дозы), через 48 часов и через 28 дней после 3-й и последней дозы. Эти данные демонстрируют статистически значимое снижение уровня sTREM2 по сравнению с исходным уровнем до введения дозы после повторного введения дозы антитела к TREM2 «Ab-1», составлявшей 20 мг/кг и, что примечательно, при большей величине и с меньшей вариабельностью, чем при однократной дозе во временной точке 48 часов. Аналогичным образом, снижение уровня sTREM2 сохраняется в течение 28 дней после введения 3-й и последней дозы с меньшей вариабельностью, чем при однократной дозе. Эти данные служат доказательством устойчивости взаимодействия

с мишенью антитела к TREM2 «Ab-1» у людей после повторного введения дозы в течение 28 дней.

[00225] Растворимый CSF1R (sCSF1R) является еще одним биомаркером взаимодействия с мишенью, который находится ниже sTREM2 и активации микроглии. На основании доклинических данных ожидалось повышение уровней sCSF1R в СМЖ. На фигурах 4А-4В продемонстрировано увеличение уровней sCSF1R и взаимодействия с мишенью под воздействием антитела к TREM2 «Ab-1» после однократного и повторного введения дозы соответственно, аналогично результатам, которые наблюдались для sTREM2. При повторном введении доз снова наблюдали уменьшение вариабельности.

\* \* \*

[00226] Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов осуществления, в которых используются соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, следует исходить из того, что объем настоящего изобретения должен быть определен заявкой и формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидными и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту антитела к TREM2 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг, где антитело к TREM2 содержит:

(а) переменную область легкой цепи, содержащую CDRL1, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 2; CDRL2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 3; и CDRL3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 4, и переменную область тяжелой цепи, содержащую CDRH1, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 6; CDRH2, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 7; и CDRH3, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 8; или

(b) переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 1, и переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность в соответствии с SEQ ID NO: 5.

2. Способ по п. 1, где антитело к TREM2:

(i) представляет собой IgG, необязательно IgG<sub>1</sub>;

(ii) представляет собой IgG<sub>1</sub>, содержащий вариантную константную область, имеющую одну или более мутаций, выбранных из R292C, N297G, V302C, D356E или L358M в соответствии с нумерацией EU; и/или

(iii) содержит константную область легкой каппа-цепи.

3. Способ по п. 1, где антитело к TREM2 представляет собой антитело к TREM2 VGL101, содержащее легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 9, и тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 10.

4. Способ по п. 1, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2.

5. Способ по п. 1, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.

6. Способ по п. 1, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю посредством в/в инфузии, необязательно где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 60 минут.

7. Жидкий состав, содержащий антитело к TREM2 VGL101 в концентрации приблизительно 140 мг/мл, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и/или носитель.

8. Жидкий состав по п. 7, дополнительно содержащий одно или более из:

(а) ацетата натрия в концентрации приблизительно 15 мМ;

(b) сахарозы в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема

жидкого состава;

(с) полисорбата 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава; и/или

(d) pH при приблизительно 5,2.

9. Жидкий состав, находящийся при приблизительно pH 5,2, содержащий:

антитело к TREM2 VGL101 в концентрации приблизительно 140 мг/мл;

ацетат натрия в концентрации приблизительно 15 мМ;

сахарозу в концентрации приблизительно 9% (мас./об.) от общего объема жидкого состава; и

полисорбат 80 в концентрации приблизительно 0,01% (мас./об.) от общего объема жидкого состава.

10. Способ лечения лейкоэнцефалопатии взрослых с аксональными сфероидами и пигментированной глией (ALSP) у пациента-человека, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества жидкого состава по п. 9.

11. Способ по п. 10, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2 VGL101, необязательно в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

12. Способ по п. 10, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2 VGL101.

13. Способ по п. 10, где способ включает введение антитела к TREM2 VGL101 пациенту-человеку один раз в неделю посредством в/в инфузии, необязательно где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 60 минут.

14. Способ снижения уровня sTREM2 или sCSF1R у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг.

15. Способ по п. 14, где уровень sTREM2 или sCSF1R оценивают до введения VGL101.

16. Способ по п. 14, где уровень sTREM2 или sCSF1R представляет собой уровень в спинномозговой жидкости (СМЖ).

17. Способ по любому из п. 14, где уровень sTREM2 или sCSF1R снижается на приблизительно 10%, приблизительно 20%, приблизительно 30%, приблизительно 40%, приблизительно 50%, приблизительно 60%, приблизительно 70%, приблизительно 80, приблизительно 90% или приблизительно 100%.

18. Способ по п. 14, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2 VGL101, необязательно в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

19. Способ по п. 14, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг,

приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2 VGL101.

20. Способ по п. 14, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю посредством в/в инфузии, необязательно где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 60 минут.

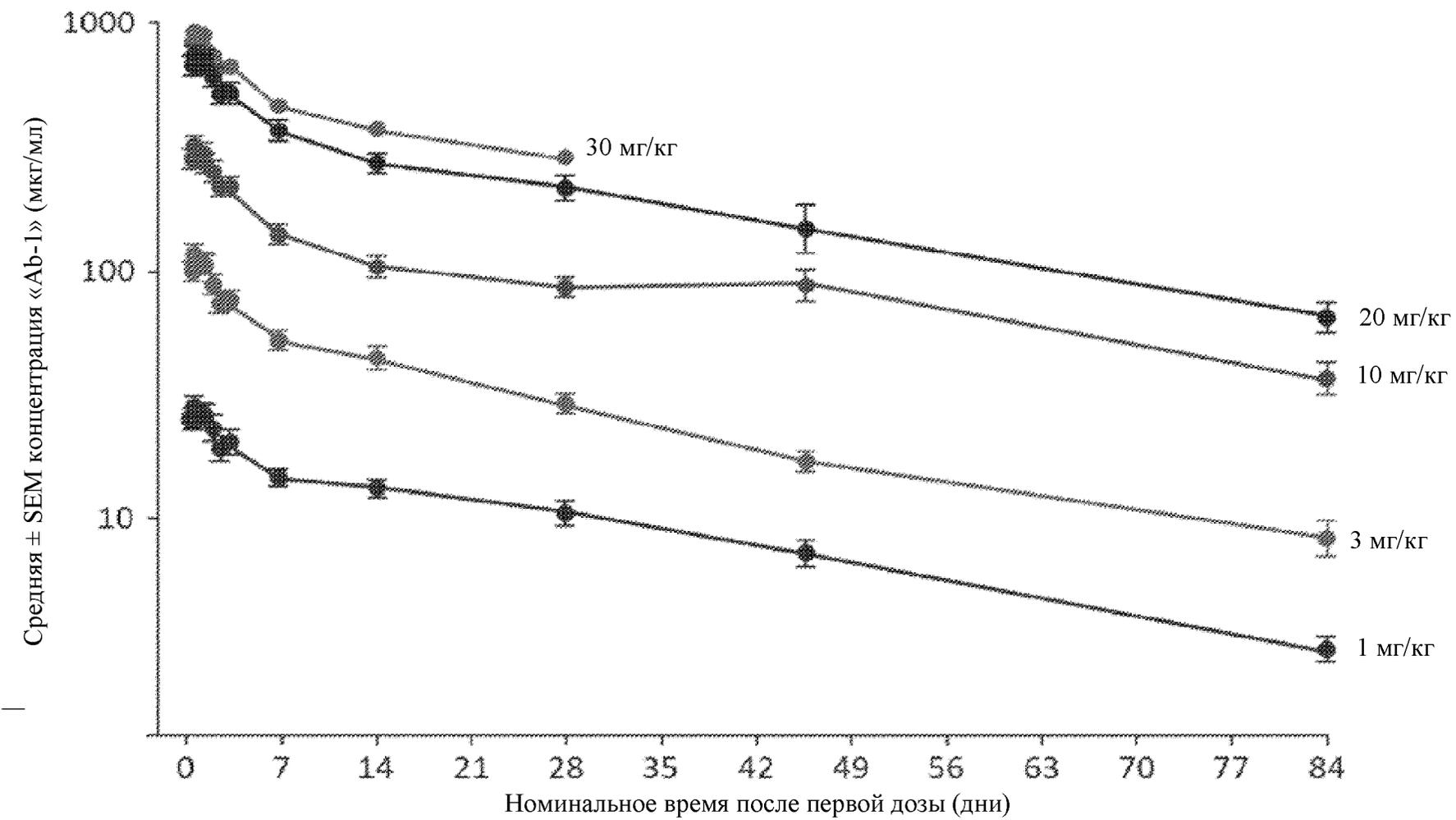
21. Способ взаимодействия с TREM2 или агонизма TREM2 у субъекта, включающий введение указанному субъекту антитела к TREM2 VGL101 в дозе приблизительно 1-100 мг/кг.

22. Способ по п. 21, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1-60 мг/кг антитела к TREM2, необязательно в дозе приблизительно 20-40 мг/кг антитела к TREM2.

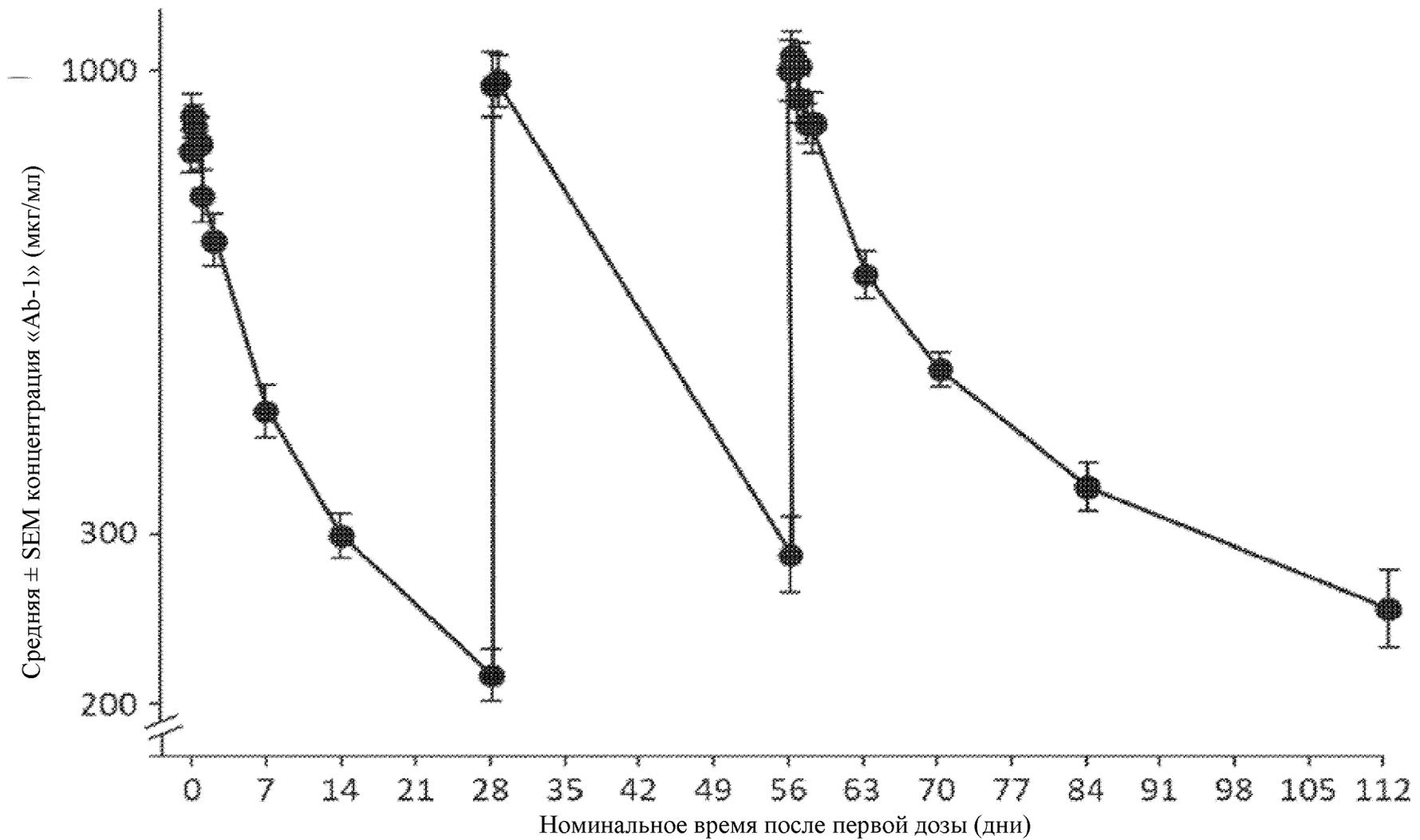
23. Способ по п. 21, где способ включает введение пациенту-человеку в дозе приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или приблизительно 40 мг/кг антитела к TREM2.

24. Способ по п. 21, где способ включает введение антитела к TREM2 пациенту-человеку один раз в неделю посредством в/в инфузии, необязательно где продолжительность в/в инфузии составляет приблизительно 60 минут.

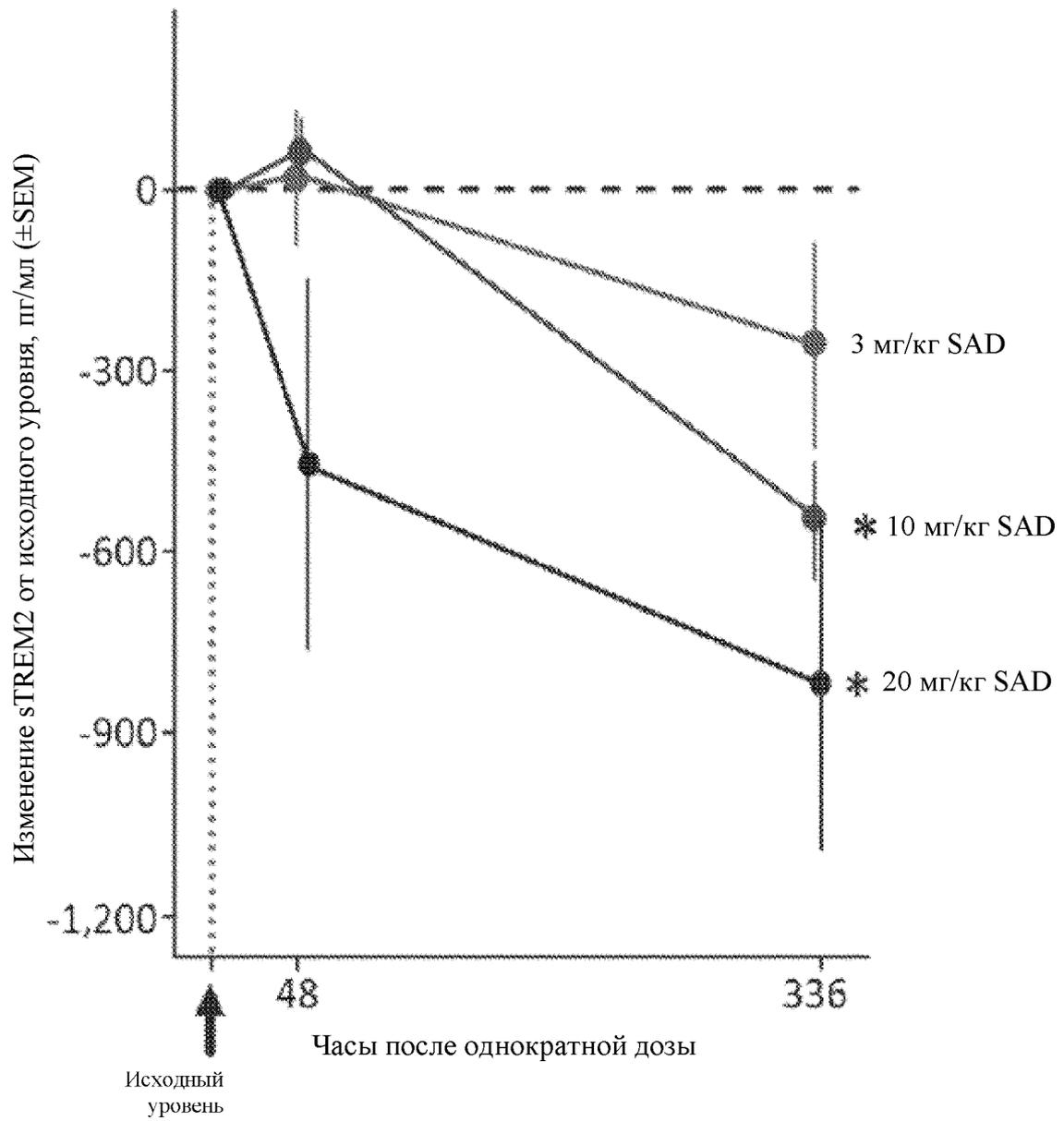
По доверенности



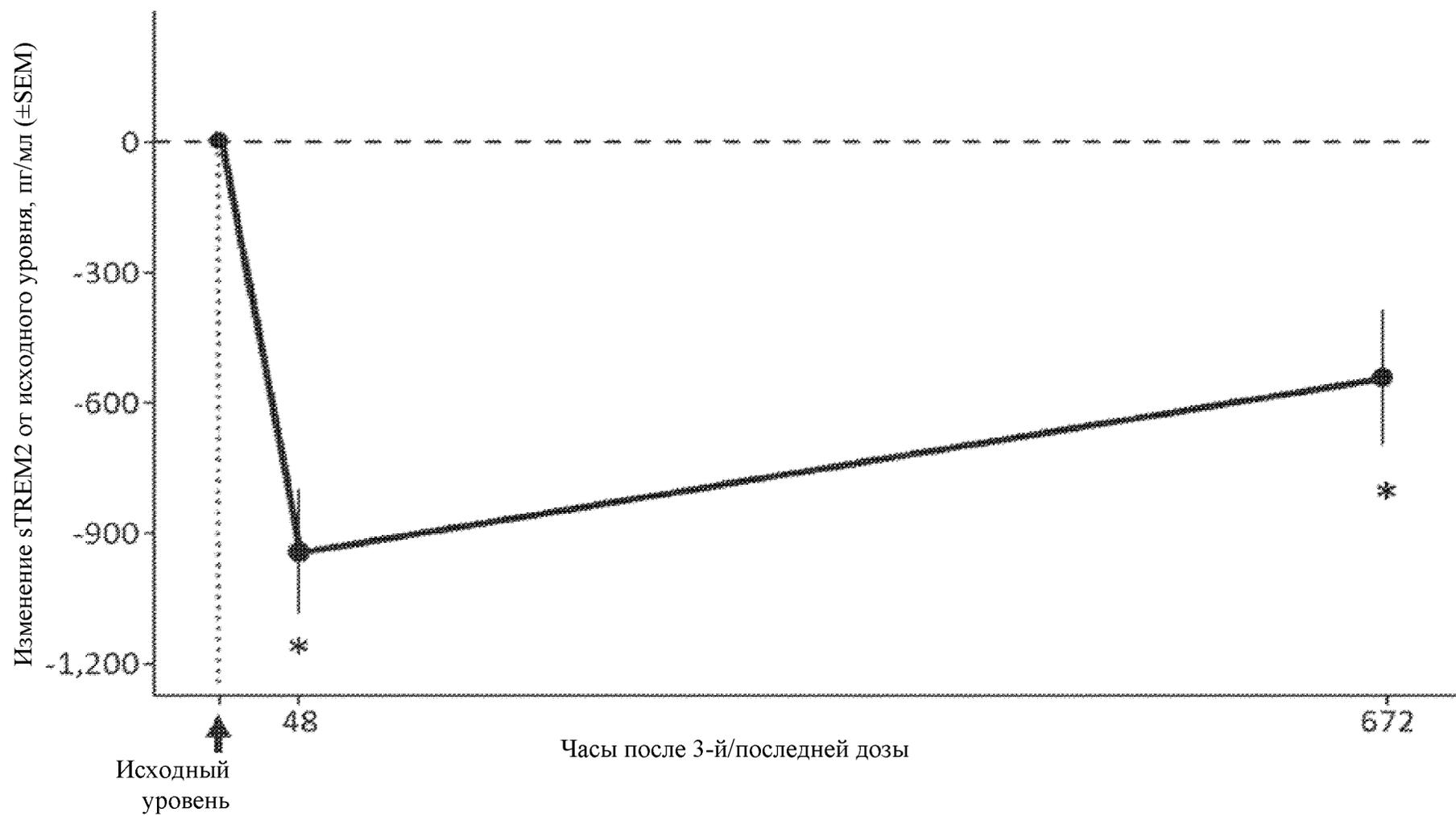
Фиг. 1



Фиг. 2

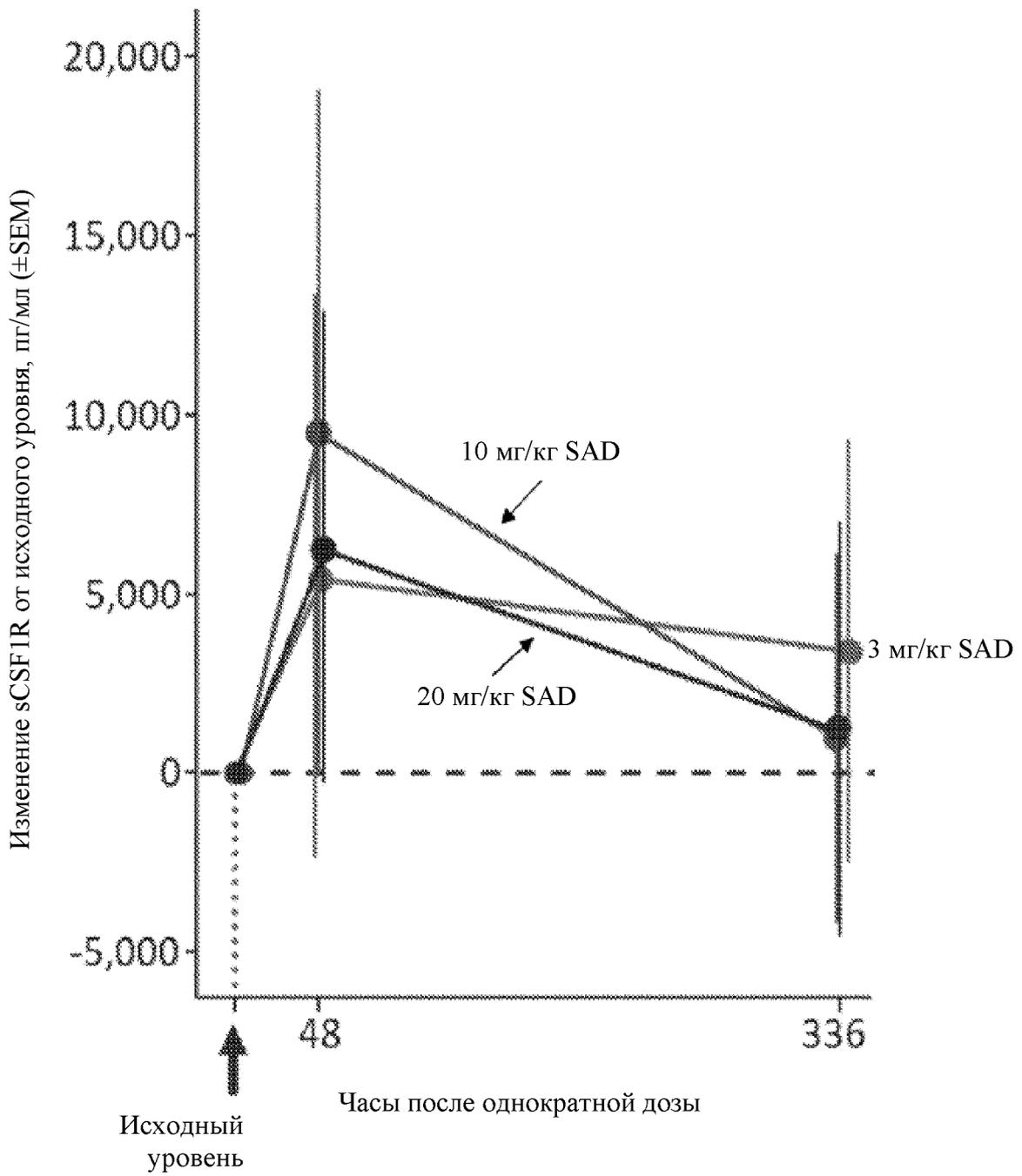


Фиг. 3А

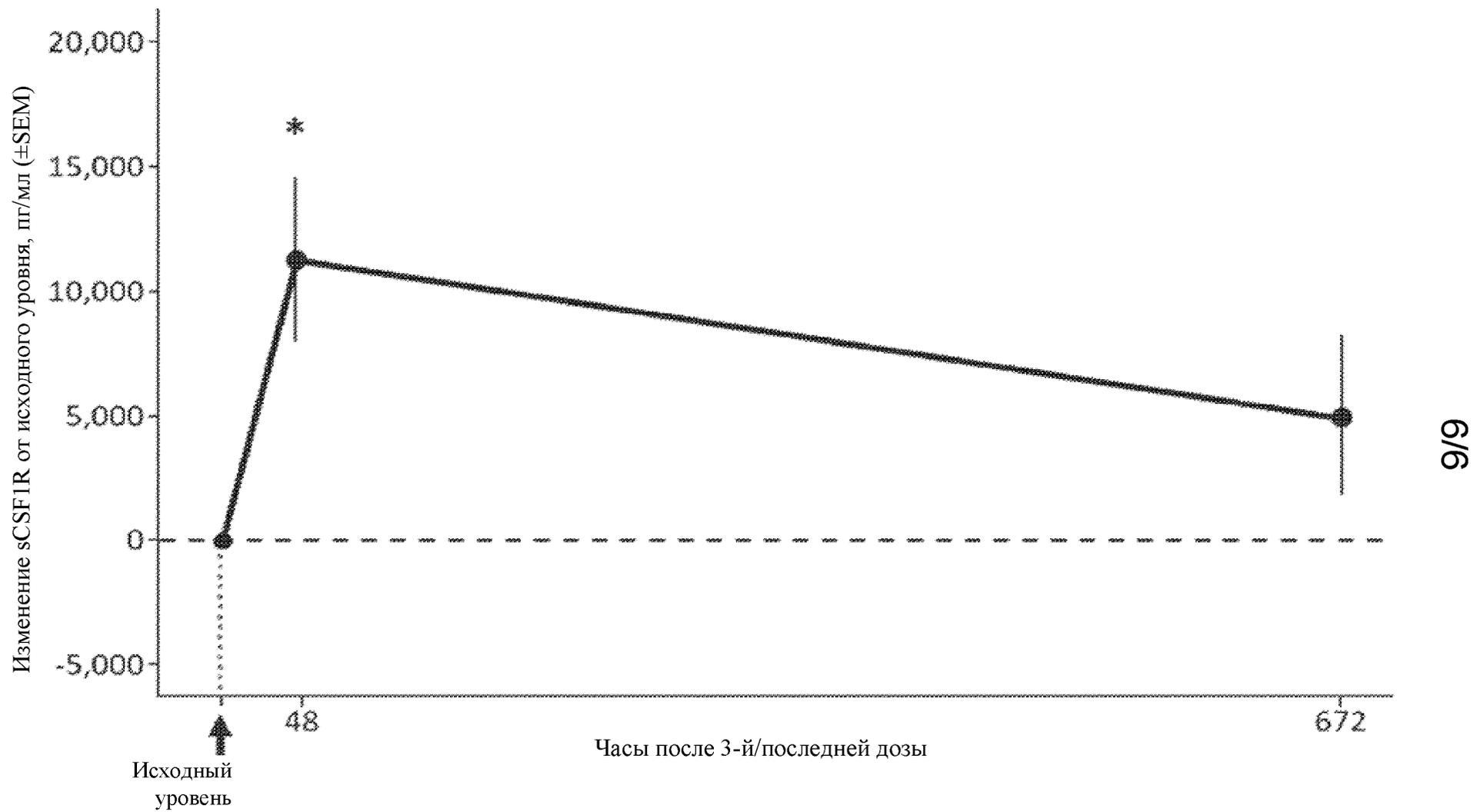


4/6

Фиг. 3В



Фиг. 4А



Фиг. 4В